

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La plus-value de la Nacétylcystéine dans la prise en charge de l'infertilité chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et résistantes au citrate de clomifène

comparaison avec la metformine

Chantrenne, Mélodie

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

**La plus-value de la N-acétylcystéine
dans la prise en charge de
l'infertilité chez les femmes atteintes
du syndrome des ovaires
polykystiques (SOPK) et résistantes
au citrate de clomifène :
Comparaison avec la metformine.**

Auteur : Chantrenne Mélodie
Promoteur(s): Marotta Maria-Laura
Année académique 2021-2022
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences
Pharmaceutiques à finalité spécialisée (option C)

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	5
I. Introduction	6
II. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	7
A. Définition	7
1. Diagnostic différentiel	8
2. Les différents phénotypes	8
B. Physiopathologie du SOPK.....	9
1. Cycle menstruel normal	9
2. Production des hormones	11
3. Le transport sanguin des hormones en périphérie.....	12
4. Le mécanisme physiopathologique du SOPK.....	12
C. Manifestations cliniques.....	14
1. Les troubles de l'ovulation.....	15
a) Les cycles irréguliers et l'aménorrhée.....	15
b) L'infertilité	16
2. L'hyperandrogénie	16
a) L'hirsutisme	16
b) L'acné.....	17
c) L'alopécie.....	17
3. Le syndrome métabolique.....	17
a) L'insulinorésistance	17
b) Surcharge pondérale / obésité.....	18
c) Maladies cardiovasculaires.....	18
III. Les traitements de l'infertilité	19
A. Les mesures non pharmacologiques.....	19
B. Le citrate de clomifène	19
C. Le létrozole.....	20
D. Le drilling ovarien	21
E. Les gonadotrophines	21
F. La fécondation <i>In Vitro</i>	21
G. Maturation <i>In Vitro</i>	22
IV. Présentation de la metformine et de la N-acétylcystéine	23
A. La metformine	23
1. Indication principale	23

2.	Mécanisme d'action	23
3.	Pharmacocinétique	24
4.	Effets indésirables et contre-indications	24
5.	Prix et remboursement	25
6.	Le rôle de la metformine dans le SOPK	25
B.	La N-acétylcystéine	26
1.	Indication principale	26
2.	Mécanisme d'action	26
3.	Pharmacocinétique	26
4.	Effets indésirables et contre-indications	27
5.	Prix et remboursement	27
6.	Le rôle de la N-acétylcystéine dans le SOPK	27
V.	La place de la N-acétylcystéine dans l'induction de l'ovulation chez les femmes CC-résistantes.	29
A.	1ère étude : Elnashar et al. (2007) « N-acetyl cysteine vs. metformin in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective randomized controlled study »	30
1.	Matériels et méthodes	30
2.	Résultats	31
3.	Discussion	32
4.	Conclusion	32
B.	2 ^e étude : Hashim et al. (2010) N-Acetyl Cysteine Plus Clomiphene Citrate Versus Metformin and Clomiphene Citrate in Treatment of Clomiphene-Resistant Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial	33
1.	Matériels et méthodes	33
2.	Résultats	34
3.	Discussion	35
4.	Conclusion	36
C.	3 ^e étude : Nemati et al. (2017) « Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome »	36
1.	Matériels et méthodes	36
2.	Résultats	37
3.	Discussion	39
4.	Conclusion	40
VI.	Discussion	41
VII.	Conclusion	45
VIII.	Les références	46
IX.	Les annexes	52

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant la réalisation de ce mémoire et pendant ces 5 dernières années :

Tout d'abord ma promotrice, Madame Maria-Laura Marotta, pour son accompagnement, ses conseils et son aide si précieuse et également pour le temps consacré à la relecture de ce mémoire.

Mes parents et mon beau-père pour m'avoir permis de réaliser ces études et de m'avoir soutenue (et supportée) durant ces 5 années de travail.

Simon, pour son soutien indéfectible, son amour depuis maintenant 3 ans. Merci d'avoir cru en moi quand moi-même je ne le faisais pas.

Mes amis, Lina, Coline, Jonathan, sans qui ces études n'auraient pas été aussi incroyables. Nous sommes arrivés au bout de notre cursus universitaire ensemble et nous entamerons un nouveau chapitre de nos vies ensemble. Merci d'être présents à chaque instant de ma vie.

Amy, Alexandre et Monsieur Groux pour leur précieuse aide à la relecture de ce travail.

Les pharmaciens de la pharmacie Cœur de Ville dans laquelle j'ai la chance de réaliser mon stage officinal, Nathalie D., Nathalie R., Laurence, Marie-Anne, Muriel, Marie, Isabelle, Jonathan et Arnaud pour leurs mots encourageants, leur gentillesse et leur aide.

Liste des abréviations

ACTH	Hormone adrénocorticotrope
AMH	Hormone Antimüllérienne
AVC	Accident vasculaire cérébral
CC	Citrate de clomifène
CCR	Résistant au citrate de clomifène
DHT	Dihydrotestostérone
E2	Œstradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FIV	Fécondation <i>In Vitro</i>
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GnRH	Gonadoréline ou Gonadotrophin-releasing hormone
hCG	Gonadotrophine chorionique humaine
ICSI	Intra-cytoplasmic sperm injection ou injection intracytoplasmique de spermatozoïde
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 ou hormone de croissance 1 semblable à l'insuline
IMC	Index de masse corporelle
IR	Insulinorésistance
LH	Hormone lutéinisante
MET	Metformine
MIV	Maturation <i>In Vitro</i>
NAC	N-acétylcystéine
OCT1	Organic cation transporter 1
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome ou Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial ou Étude contrôlée randomisée
SHBG	Sex hormone binding globulin
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
TSH	Thyroid-stimulating hormone ou Thyroestimuline

I. Introduction

Le citrate de clomifène (CC) est le traitement de premier choix pour traiter l'anovulation chez la femme ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Son coût est faible, il se prend par voie orale, il a relativement peu d'effets secondaires, son innocuité est satisfaisante. Malheureusement, 15 à 40 % des femmes infertiles avec un SOPK sont résistantes au CC (CCR). De même, bien qu'il existe un taux d'ovulation assez élevé (75 à 80 %), le taux de grossesse n'excède pas les 40 %. Cette résistance est considérée lorsque aucune ovulation ne se présente après 3 cycles de traitement au CC à la posologie de 150 mg par jour et pendant 5 jours par cycle (Thakker et al., 2015 ; Devi et al., 2021). Plusieurs causes sont possibles face à cette résistance. La cause la plus commune est une résistance à l'insuline, observée chez 65 à 80 % des femmes avec un SOPK. Cette résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme compensatoire produisent un excès d'androgènes ovariens et diminuent le taux de Sex hormone binding globulin (SHBG). L'excès d'androgènes ovariens engendre une infertilité anovulatoire par une atresie folliculaire prématurée. De plus, le CC peut lui-même jouer un rôle dans cette résistance à cause de son effet anti-oestrogénique sur la glaire cervicale et l'endomètre, diminuant les chances de grossesse (Maged et al., 2015).

Avant d'essayer les thérapies alternatives, notamment les gonadotrophines et le drilling ovarien, une des solutions pour contrer cette résistance au CC est d'utiliser un agent sensibilisant à l'insuline. Notamment parce que cette alternative est moins chère et moins invasive que les deux autres proposées, mais aussi parce que cette classe est légitime pour diminuer cet hyperinsulinisme compensatoire causant cette infertilité. La principale molécule proposée est la metformine. Cette dernière est une molécule pour laquelle le plus de littérature scientifique existe. Son efficacité en matière d'induction de l'ovulation ainsi qu'un taux de grossesse considérable ont été observés dans de nombreuses études et méta-analyses (Sharpe et al., 2019 ; Les guidelines de Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017 ; Teede et al., 2018).

Néanmoins, pour certaines raisons, comme le fait que la metformine n'améliore pas le taux de naissances vivantes ou qu'elle augmente le taux plasmatique d'homocystéine, il serait nécessaire de trouver une autre option thérapeutique mieux tolérée et potentiellement plus efficace que la metformine. C'est ainsi que la N-acétylcystéine a été proposée comme potentielle candidate dans ce rôle.

L'objectif de ce mémoire est d'évaluer la plus-value de la N-acétylcystéine face à la metformine sur l'infertilité anovulatoire, en particulier lorsqu'elles sont associées au CC.

Avant de décrire les différentes études sélectionnées pour réaliser cette évaluation, une présentation du SOPK et de ses traitements de l'infertilité sera réalisée. Ensuite, un rappel sur les deux molécules ciblées sera décrit. Enfin, une description des études sera établie ainsi qu'une discussion et une conclusion sur les résultats observés.

II. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

A. Définition

Découvert en 1935 par les médecins Irving F. Stein et Michael L. Leventhal, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), le syndrome des ovaires micropolykystiques ou encore appelé le syndrome de Stein-Leventhal est un désordre hormonal d'origine ovarienne ou même centrale, se produisant chez les femmes. Avec une prévalence d'un cas sur 10, le SOPK est l'une des maladies les plus fréquentes chez les femmes. La cause est encore mal comprise, celle-ci serait multifactorielle incluant des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux (Inserm, 2019).

Au niveau de l'ovaire, une sécrétion excessive d'hormones androgéniques est produite, menant ainsi à une série de potentiels symptômes et/ou signes cliniques/biologiques chez la femme comme des troubles du cycle, de l'infertilité, une résistance à l'insuline, de l'obésité avec les problèmes cardiovasculaires associés ainsi que des signes cliniques dermatologiques comme de l'acné, de l'hirsutisme et/ou de l'alopécie (Inserm, 2019).

Sur base du consensus de Rotterdam de 2003 remis à jour par les recommandations d'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) de 2018, le diagnostic du SOPK sera établi (Mavromati & Philippe, 2015, Teede et al., 2018). Pour ce faire, il faut qu'au moins 2 des 3 critères de Rotterdam soient présents :

- une hyperandrogénie clinique (présence d'acné, d'hirsutisme ou d'alopécie) et/ou une hyperandrogénie biologique (taux élevé(s) en androgènes).
- un trouble du cycle menstruel qui peut se présenter par :
 - o des cycles de < 21 jours ou > 45 jours plus de 1 an à moins de 3 ans après la ménarche (c'est-à-dire les premières menstruations),
 - o des cycles de < 21 jours ou > 35 jours ou < 8 cycles par an après plus de 3 ans après la ménarche jusqu'à la péri-ménopause,
 - o des cycles de > 90 jours après plus de 1 an après la ménarche,

- une aménorrhée primaire à partir de l'âge de 15 ans ou plus de 3 ans après le développement des seins.
- au moins un ovaire présentant plus de 12 follicules d'un diamètre de 2-9 mm à sa surface et/ou un volume ovarien supérieur à 10 ml sans présence de kyste(s) ni de follicule dominant lors de l'échographie transvaginale. Si la sonde utilisée possède une fréquence de 8 MHz, le nombre de follicules devant être observé sera de ≥ 20 .

Pour permettre ce diagnostic, un bilan sanguin et une échographie pelvienne sont à réaliser lorsque l'on doute d'une possible atteinte. Les dosages de la testostérone totale, de l'androstènedione, de la déhydroépiandrostérone sont utiles pour évaluer l'hyperandrogénie (Mavromati & Philippe, 2015 ; Teede et al., 2018). L'œstradiol (E2), la progestérone, l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'hormone antimüllérienne (AMH) et la prolactine peuvent également être dosés lorsque l'on cherche un trouble du cycle ou une infertilité. Enfin, un dosage de la glycémie et de l'insulinémie peut être réalisé pour évaluer la possible prédisposition au diabète et à l'hyperinsulinisme. (Mavromati & Philippe, 2015)

1. Diagnostic différentiel

Néanmoins, avant de confirmer qu'il s'agit bel et bien d'un SOPK, il faut exclure d'autres causes comme l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hyperprolactinémie, la dysthyroïdie, une grossesse, l'aménorrhée hypothalamique, l'insuffisance ovarienne prématurée, les tumeurs ovariennes ou surrénaliennes sécrétant des androgènes, un syndrome de Cushing qui pourraient être responsables des mêmes signes cliniques en réalisant, si nécessaire, des tests médicaux supplémentaires (Mavromati & Philippe, 2015).

2. Les différents phénotypes

Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
Association des 3 critères c'est-à-dire hyperandrogénie, oligo/anovulation et présence des ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne	Oligo/anovulation et hyperandrogénie	SOPK « ovulatoire » c'est-à-dire hyperandrogénie et présence des ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne	Oligoanovulation/oligoaménorrhée et présence des ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne

Tableau 1 : Les différents phénotypes du SOPK (Imaouen et al., 2017).

Il existe également une classification subdivisée en 4 types de SOPK en fonction des critères de Rotterdam présents chez la femme atteinte (Tableau 1).

En effet, l'association de ces critères peut varier d'une femme à l'autre. Chaque femme ne présente pas toutes les manifestations cliniques/biologiques associées à la maladie, de même que chacune d'entre elles développe des caractéristiques phénotypiques différentes et l'intensité de la maladie n'est pas la même pour toutes (Inserm, 2019).

Les phénotypes les plus fréquemment rencontrés sont le type 1 (74,68 %) et ensuite le type 3 (15,8 %). Les deux autres types sont retrouvés à la même intensité et sont plus rares (4,76 %) (Imaouen et al., 2017).

B. Physiopathologie du SOPK

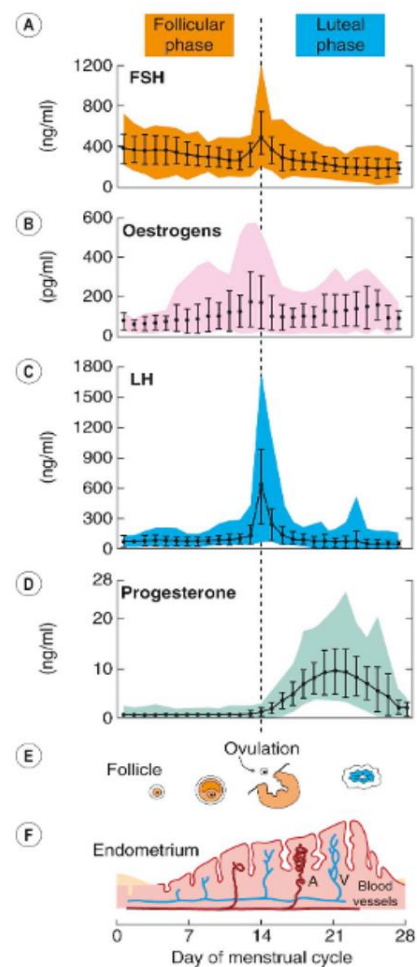
1. Cycle menstruel normal

Lors du développement ovarien du fœtus, 6 à 7 millions de follicules primordiaux sont produits. Ce nombre diminue à 2-3 millions à la naissance et 400 000 à l'adolescence. À partir de la puberté, un groupe de follicules primordiaux est recruté au niveau de l'ovaire (Ibáñez et al., 2017).

Un nouveau cycle menstruel débute le premier jour des menstruations. Ces dernières se caractérisent par une perte de la couche superficielle de l'endomètre utérin. Au départ d'un nouveau cycle, au niveau cérébral, l'hypothalamus sécrète la gonadoréline (GnRH ou Gonadotropin-Releasing Hormone) de manière pulsatile, incitant l'hypophyse antérieure à sécréter la FSH qui agit sur l'ovaire afin de faire maturer ce groupe de follicules en follicules tertiaires (figure 1) (Dogné 2019 ; Douxfils, 2020).

Un seul follicule « dominant », qui possède une sensibilité plus importante à la FSH, est sélectionné pour procéder à la maturation terminale et l'ovulation. Ce mécanisme de sélection coïncide avec l'acquisition des récepteurs à la LH sur ce follicule. Le follicule

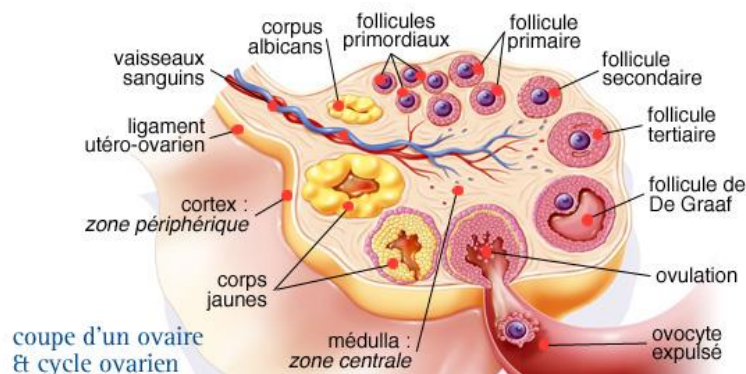
Figure 1 : Cycle menstruel chez la femme (Douxfils, 2020).



sélectionné est appelé « le follicule de De Graaf » (figure 2). Le follicule de De Graaf (figure 3) est constitué de cellules thécales qui produisent les androgènes sous l'action stimulante de la LH et de cellules de la granulosa qui convertissent, via l'aromatase, les androgènes en œstrogènes sous l'action de la FSH. Au centre du follicule, on retrouve un ovule baigné dans le liquide folliculaire. Les cellules de la granulosa commencent à sécréter des œstrogènes, favorisant la régénération de l'endomètre. C'est la phase proliférative.

À mi-parcours du cycle menstruel, le pic d'œstrogènes induit, par rétrocontrôle sur l'hypophyse, une libération de LH par celle-ci (figure 1 et 4) ce qui provoque une rupture du follicule de De Graaf accompagnée d'une expulsion de l'ovule, c'est l'ovulation (Dogné 2019 ; Douxfils 2020).

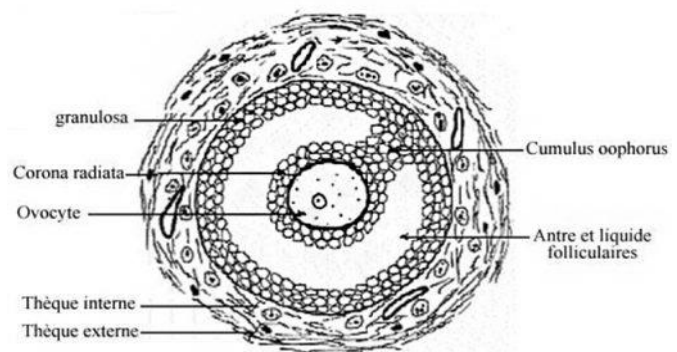
Figure 2 : évolution des follicules (InfoCancer, 2021).



Les autres follicules qui n'ont pas été sélectionnés pour devenir le follicule de De Graaf vont subir une atresie folliculaire, c'est-à-dire qu'ils vont rentrer en apoptose. La FSH, jusqu'ici inhibait cette atresie mais lorsque le follicule de De Graaf a commencé à sécréter des œstrogènes de façon accrue, ceux-ci ont diminué la libération de FSH par rétrocontrôle négatif, permettant donc l'atresie des autres follicules immatures. Les cellules de la granulosa de ces follicules vont rentrer en apoptose, provoquant ainsi l'atresie (Monniaux et al., 1999 ; AquaPortail - Atrésie folliculaire).

La paroi du follicule dominant qui reste dans l'ovaire se transforme en corps jaune (*corpus luteus*) et va sécréter de la progestérone et des œstrogènes (figure 4). La progestérone agit sur l'endomètre afin de le rendre propice à une potentielle nidation. La progestérone entraîne

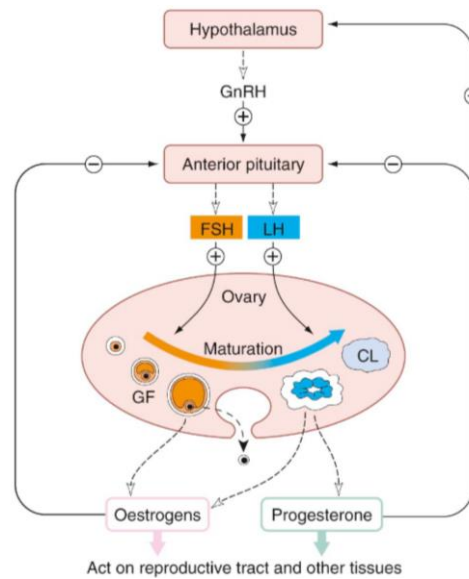
Figure 3 : Anatomie du follicule de De Graaf (Wikimedia).



également un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse afin de diminuer la sécrétion de LH (figure 4). C'est la phase sécrétoire.

Si l'ovule n'a pas été fécondé et/ou la nidation n'a pas lieu, la sécrétion de progestérone et d'œstrogènes s'arrête (figure 1) et ceci déclenche les menstruations (Dogné, 2019 ; Douxfils, 2020).

Figure 4 : Rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (Douxfils, 2020).



2. Production des hormones

Les androgènes sont produits à partir du cholestérol dans la thèque interne située dans les follicules ovariens (figure 3) et dans la partie fasciculée du cortex surrénalien, au niveau des glandes surrénales. La formation des androgènes se réalise sous l'influence de la LH et de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) respectivement. Cela aboutit après quelques transformations en androstènedione (figure 5) qui est le précurseur principal de la testostérone et des œstrogènes (Balen, 2004 ; Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020).

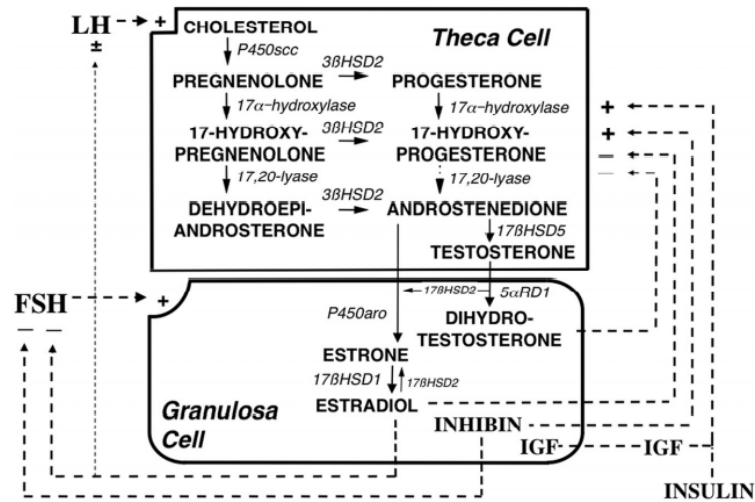
La synthèse des œstrogènes est régulée par la FSH dans les cellules de la granulosa (figure 3). La synthèse se fait à partir de l'androstènedione via l'aromatase (figure 5). Elle aboutit à la production d'estrone qui à son tour, se transforme en œstradiol (Balen, 2004 ; Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020).

D'autres facteurs interviennent dans la synthèse de ces hormones (Balen, 2004 ; Torre & Fernandez, 2007 ; Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020).

- L'œstradiol et les androgènes inhibent leur propre production via un rétrocontrôle négatif lorsque la production d'hormone effectuée est suffisante (figure 5).

- L'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) modulent la synthèse de ces hormones, en stimulant la production d'androgènes en augmentant l'activité des enzymes impliquées dans cette synthèse (la 17-hydroxylase et 17,20-lyase du P450c17) (figure 5).

Figure 5 : Production des hormones (Rosenfield & Ehrmann, 2016).



3. Le transport sanguin des hormones en périphérie

Les œstrogènes et les androgènes sont transportés dans le sang par la protéine SHBG. Seulement 2 % des hormones circule à l'état libre et celles-ci sont actives. La progestérone est transportée par la transcortine, une protéine qui transporte également le cortisol (Dogné, 2019).

En périphérie, et notamment dans les tissus adipeux, l'androsténone et/ou la testostérone sont transformés par l'aromatase en estriol qui est, à son tour, transformé en œstradiol. La testostérone libre peut aussi se transformer en dihydrotestostérone (DHT) par la 5α-réductase (Dogné, 2019).

4. Le mécanisme physiopathologique du SOPK

Le SOPK ne s'explique pas par une seule et unique cause et son mécanisme pathologique n'est pas complètement élucidé, notamment au niveau moléculaire et génétique. En effet, plusieurs facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux rentrent en jeu et entraînent une sorte de cercle vicieux (Torre & Fernandez, 2007 ; Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020). Cependant, plusieurs articles s'accordent sur le fait que le SOPK peut être représenté par 3 grandes anomalies principales (annexe 1) :

- anomalies ovariennes de la synthèse des stéroïdes

- anomalies neuro-endocriniennes
- insulino-résistance et troubles métaboliques

L'origine du SOPK serait ovarienne et proviendrait plus spécifiquement d'un problème au niveau de la thèque. Chez la femme SOPK, il est observé une production plus importante d'androgènes ovariens, suggérant une hyperandrogénie (figure 6). Une anomalie de l'expression des enzymes impliquées dans la synthèse des androgènes en serait l'origine. Une surproduction d'androgènes au niveau des surrénales peut être également observée chez quelques femmes (figure 6). L'excès d'androgènes stimule l'aromatase, menant à une hyperœstrogénie (Torre & Fernandez, 2007 ; Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020).

Au niveau neuroendocrinien, une élévation du taux de LH est observée par rapport à la FSH, orientant préférentiellement la synthèse de la testostérone, et de ce fait, participe à la production accrue d'androgènes (figure 6). L'hyperandrogénie en serait l'origine. Celle-ci augmente la fréquence de libération de la GnRH hypothalamique via l'inhibition du rétrocontrôle négatif des androgènes et œstrogènes sur la sécrétion de la LH. La fréquence de libération de la GnRH détermine la proportion de LH et de FSH qui est synthétisée par l'hypophyse. De cette manière, plus la fréquence de libération de GnRH est élevée plus la synthèse de la LH au niveau de l'hypophyse est favorisée au détriment de la FSH.

D'autres facteurs contribueraient à ce dérèglement neuro-endocrinien (Torre & Fernandez, 2007 ; Ibáñez et al., 2017 ; Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020).

- L'hormone anti-mullérienne (AMH), est une hormone produite par les follicules de moins de 8 mm de diamètre, raison pour laquelle un taux d'AMH sérique élevé peut être retrouvé chez les femmes avec un SOPK. Par ailleurs, les neurones à GnRH possèdent un récepteur à l'AMH, supposant que l'AMH stimule la libération de GnRH.
- L'insuline, via l'activation de la voie MAP Kinase, stimule l'expression du gène de la GnRH. Cela induit une fréquence élevée de GnRH et donc de la LH.

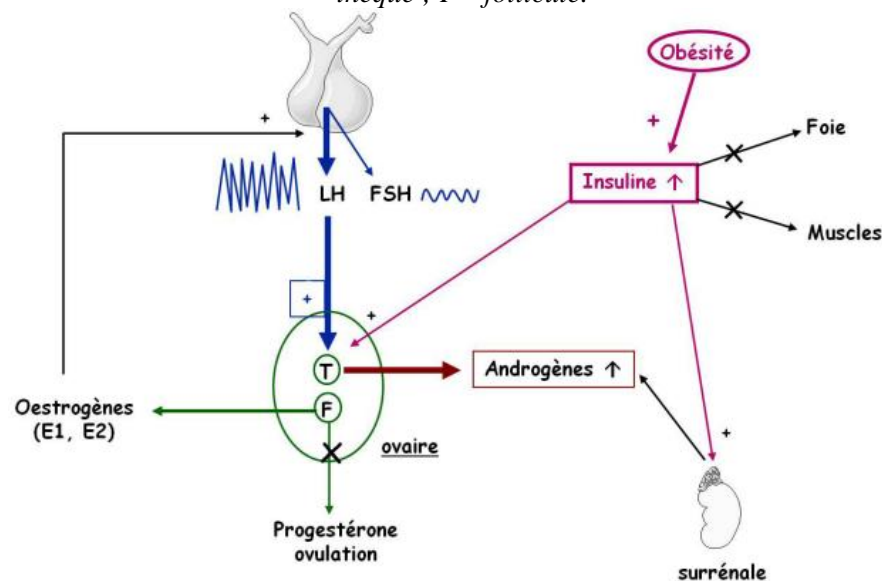
La progestérone serait capable de freiner cette libération accrue de GnRH et donc de LH via son rétrocontrôle négatif. Or, celle-ci est retrouvée à un taux plus faible que la normale dans le SOPK suite à l'anovulation, ce qui maintient cette libération accrue de LH.

L'insulino-résistance (IR) est un élément important dans la physiopathologie du SOPK. Elle peut être présente autant chez les femmes maigres que chez les femmes obèses. L'obésité exacerbe cette IR (figure 6). C'est d'ailleurs la cause la plus fréquente d'IR (Torre & Fernandez, 2007 ; Ibáñez et al., 2017). L'hyperinsulinisme compensatoire participe également au maintien

de l'hyperandrogénie et est également majorée par l'hyperandrogénie (figure 6) (Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020). Celle-ci :

- potentialise l'effet de la LH et ACTH sur la synthèse des androgènes,
- augmente l'expression et l'activité de la 17,20 lyase dans les cellules thécales,
- stimule l'expression du gène de la GnRH via l'activation de la voie MAP Kinase. Cela induit une fréquence élevée de GnRH et donc de la LH.
- inhibe la synthèse hépatique de SHBG ce qui a pour conséquence, une augmentation de la testostérone libre et donc une hyperandrogénie périphérique.

Figure 6 : Mécanisme physiopathologique du SOPK (Declaye et al., 2017). T = thèque ; F= follicule.



En conséquence, des troubles de l'ovulation, des troubles métaboliques et une hyperandrogénie clinique peuvent apparaître chez la femme (annexe 1).

C. Manifestations cliniques

Les symptômes liés au SOPK sont multiples et variables d'une femme à une autre. Ils vont évoluer au cours de la vie de la femme. À l'adolescence, de l'hyperandrogénie biochimique et clinique (hirsutisme, acné) et des cycles irréguliers/oligoménorrhées doivent être présents pour confirmer le diagnostic. Ce dernier est assez difficile à évaluer à l'adolescence en raison du manque de maturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien naturel qui peut provoquer ces critères. Vers l'âge de 25-35 ans, cela évolue en hyperandrogénie et en infertilité. Pour ensuite aboutir vers l'âge de 45 ans en hyperandrogénie et en intolérance aux hydrates de carbone. Enfin, à partir de la ménopause (55 ans), il peut y avoir des risques

cardiovasculaires et un diabète de type 2. Le risque de syndrome métabolique augmente avec l'âge (Inserm, 2019). De plus, du fait de l'excès d'œstrogènes (majoritairement l'estrone) et du faible taux de progestérone dans le SOPK, il y a un risque augmenté du cancer de l'endomètre via une croissance persistante de celui-ci (Torre & Fernandez, 2007).

Figure 7 : évolution des signes cliniques du SOPK (Docteur Benchimol, 2019).

Hyperandrogénie, dysovulation				
Syndrôme métabolique				
Age	15 ans	25 à 35 ans	45 ans	55 ans
Symptômes et risques	Hyperandrogénie Irrégularités du cycle	Hyperandrogénie Infertilité	Hyperandrogénie Intolérance aux hydrates de carbone	Risques cardiovasculaires Diabète de type 2

Les symptômes les plus fréquents peuvent être regroupés dans 3 catégories : les troubles de l'ovulation, l'hyperandrogénie et le syndrome métabolique.

1. Les troubles de l'ovulation

Ces troubles se traduisent par une dysovulation ou une anovulation ce qui provoque des cycles irréguliers, des aménorrhées, voire de l'infertilité.

Ceux-ci seraient dus à l'excès d'androgènes qui provoque la croissance folliculaire tout en s'opposant à l'atresie folliculaire, occasionnant l'accumulation de ces follicules primordiaux. D'autre part, suite à l'hyperinsulinisme, les cellules thécales de ces follicules ont acquis leur récepteur à la LH trop précocement, perturbant ainsi le mécanisme de dominance folliculaire. Cet arrêt de maturation folliculaire peut également s'expliquer par les taux faibles de FSH (dus à l'hyperandrogénie et l'hyperœstrogénie).

Il en résulte, de ces différents mécanismes, une anovulation et une diminution de la production de progestérone (Torre & Fernandez, 2007).

a) Les cycles irréguliers et l'aménorrhée

Un cycle est régulier quand les règles apparaissent tous les 25 à 35 jours. En deçà de 21 jours ou au-delà de 35 jours, ou < 8 cycles/an, les cycles sont qualifiés d'« irréguliers » (Teede et al., 2018). L'aménorrhée, en revanche, se définit comme une absence de règles chez la femme en âge de procréer. Celle-ci peut être ovulatoire ou anovulatoire et elle peut être primaire ou secondaire. Dans le cas de la secondaire, l'aménorrhée est caractérisée par l'absence de menstruations depuis ≥ 3 mois (si précédemment les cycles étaient réguliers) ou ≥ 6 mois (si

précédemment les cycles n'étaient pas réguliers) (Édition professionnelle du Manuel MSD, 2020).

b) L'infertilité

L'infertilité est définie comme une incapacité à concevoir après un an de rapports sexuels réguliers et non protégés (OMS, 2020). De multiples causes peuvent être à son origine (tubaires, utérines, endocriniennes, ...). Dans le SOPK, elle provient d'une anomalie ovarienne. 70 % des femmes avec un SOPK en âge de procréer éprouvent des difficultés à concevoir (Torre & Fernandez, 2007). D'ailleurs, le SOPK est considéré comme étant la principale cause d'infertilité par anovulation, car il a été observé que l'infertilité s'accompagne dans la plupart des cas d'une anovulation chez ce groupe de femmes (Inserm, 2019).

2. L'hyperandrogénie

Elle se présente comme une production excessive d'androgènes (principalement la testostérone). Cette production excessive d'androgènes ainsi que la moindre production de la SHBG causée par l'hyperinsulinisme augmentent le taux de testostérone libre. Cette testostérone libre peut être transformée en DHT par la 5 α -réductase dans les follicules pilo-sébacés. En conséquence, cette DHT stimule les follicules pilo-sébacés et les glandes sébacées, engendrant une croissance des poils et une production de sébum par les glandes sébacées. Cela peut amener à un hirsutisme et/ou de l'acné. À l'inverse, au niveau des cheveux, les androgènes provoquent une perte de cheveux en stimulant la phase télogène qui est l'étape de l'élimination du cheveu, amenant à une alopécie (Peigné et al., 2013 ; Declaye et al., 2017).

a) L'hirsutisme

L'hirsutisme est observé chez 65 à 75 % des femmes avec un SOPK. Il se caractérise par une production excessive de poils dans les endroits dits « androgéno-dépendants » c'est-à-dire dans les endroits où la femme n'a pas de poils en temps normal. La sévérité est variable. Le score de Ferriman et Gallwey peut être établi en quantifiant la pilosité de 0 à 4 dans 9 endroits androgéno-dépendants (annexe 2). Un score $\geq 8/36$ affirme un hirsutisme. Ce score est cependant à pondérer en fonction de l'origine ethnique de la patiente (Peigné et al., 2013 ; Mavromati & Philippe, 2015).

b) L'acné

L'acné est observée chez 14 à 25% des femmes avec un SOPK. Elle se présente par des boutons mixtes (rétentionnels (comédon) et inflammatoires (papule, pustule)) au niveau du visage, du cou, du dos et/ou de la poitrine. (Peigné et al, 2013).

c) L'alopecie

L'alopecie est une perte progressive des cheveux sur la partie supérieure du crâne. Elle est peu fréquente dans le SOPK. Le score de Ludwig peut être utilisé afin d'en apprécier l'atteinte (annexe 3). Ce score est subdivisé en 3 stades, en fonction de la densité des cheveux encore présents (Peigné et al, 2013 ; Redenhair, 2019).

3. Le syndrome métabolique

L'hyperandrogénie et l'hyperinsulinisme peuvent entraîner des problèmes métaboliques. Le syndrome métabolique est un ensemble de troubles physiologiques et biochimiques qui augmentent le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Dans le SOPK, les femmes sont prédisposées au surpoids, à l'IR, au diabète, à l'hypertension artérielle, aux risques cardiovasculaires, ... Avoir 3 ou plus de 3 critères confirme un syndrome métabolique (Delarue et al., 2006 ; Marotta, 2018).

Obésité abdominale	Tour de taille > 80 cm
Tension artérielle	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
Triglycérides	≥ 150 mg/dl
HDL-cholestérol	< 50 mg/dl
Glycémie à jeun	110 – 126 mg/dl

Tableau 2 : Critères permettant de confirmer un syndrome métabolique chez une femme (Delarue et al., 2006).

a) L'insulinorésistance

L'insulinorésistance (IR) se définit comme « un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline. Associée à la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du diabète de type 2 » (Haute Autorité de Santé, 2006). Elle peut être observée cliniquement par l'apparition d'un acanthosis nigricans (annexe 4) et biologiquement par une glycémie à jeun de 110-126 mg/dl (Torre & Fernandez, 2007).

Elle se décrit comme une résistance des récepteurs à l'insuline au niveau des cellules hépatiques, adipeuses et musculaires. Dès lors, la glycémie reste élevée plus longtemps et davantage d'insuline est produite pour pallier cette situation. Le risque à long terme est un épuisement des cellules pancréatiques produisant l'insuline et l'installation progressive d'un diabète de type 2. De plus, l'hyperinsulinisme compensatoire peut également être à l'origine d'autres problèmes. Ce dernier augmente la capacité de stockage de graisse dans le tissu adipeux, entraînant une dyslipidémie. Ceci augmente alors le risque de maladies cardiovasculaires (Puder & Pralong, 2009).

Dans le SOPK, 50 à 80 % des femmes présentent une IR. La présence d'une variante des récepteurs à l'insuline, qui n'est retrouvée que chez des femmes avec un SOPK, provoquerait une diminution de leur activité (Puder & Pralong, 2009). En effet, cette résistance des récepteurs serait causée par une dysfonction post-récepteur et au stress oxydatif. L'hyperinsulinisme compensatoire favorise la surproduction d'androgènes et l'hyperandrogénie aggrave la résistance à l'insuline (Puder & Pralong, 2009). Un contrôle de cette IR et de l'hyperinsulinisme permettrait de diminuer le taux d'androgènes et d'améliorer les diverses manifestations du SOPK.

b) Surcharge pondérale / obésité

Cette surcharge pondérale se caractérise par un excès de graisse viscérale. Les femmes ont un indice de masse corporelle (IMC)¹ > de 25 ou > 30 kg/m², un tour de taille > 80cm ou un rapport taille/hanches élevé (>0,85) (Delarue et al., 2006).

Dans le SOPK, 30 à 70 % des femmes connaissent le surpoids voire l'obésité (Torre & Fernandez, 2007). La surcharge pondérale/obésité peut être la conséquence de l'IR et de l'hyperandrogénie. L'excès d'adiposité peut d'ailleurs aggraver et augmenter le risque de troubles reproductifs et métaboliques associés, car il participe à une élévation du taux d'androgènes, converti en périphérie en œstrogènes via l'aromatase (Smithson et al., 2018).

c) Maladies cardiovasculaires

Chez les femmes atteintes d'un SOPK, la testostérone élevée diminue l'activité de la lipoprotéine lipase, induisant dès lors une hypertriglycéridémie (≥ 150 mg/dl) et une hypercholestérolémie (> 115 mg/dl de LDL et VLDL et < 40 mg/dl d'HDL). Ceci entraîne une prédisposition aux maladies cardiovasculaires (Delarue et al., 2006).

¹ L'IMC s'obtient en divisant le poids (en kg) par le carré de la taille (en mètre).

III. Les traitements de l'infertilité

Avant de recourir aux différentes alternatives proposées, il est indispensable de réaliser un bilan d'infertilité complet (bilan masculin également) pour vérifier l'absence d'autres facteurs impliqués (Dechanet et al., 2009).

A. Les mesures non pharmacologiques

Tout d'abord, les règles hygiéno-diététiques constituent le premier choix non médicamenteux. Cela consiste à changer son hygiène de vie, faire une activité physique de façon régulière, privilégier un régime alimentaire sain et équilibré, modifier ses habitudes quotidiennes, ... La perte de poids secondaire va permettre de réduire la symptomatologie liée à l'hyperandrogénie et l'IR comme l'aménorrhée, la fertilité, et d'autres anomalies métaboliques. En effet, dans le cadre de l'infertilité, cela permet une restauration des cycles ovulatoires et une augmentation des chances de grossesse spontanée ainsi que la diminution des risques obstétricaux liés au surpoids, et, au besoin, améliorer la réponse aux inducteurs de l'ovulation (Smithson et al., 2018). Il a d'ailleurs été prouvé qu'une réduction pondérale de 5 à 10 % rétablit les fonctions ovariennes chez 55 à 100 % des femmes. En revanche, la perte de poids chez une femme qui n'est pas en surpoids n'a pas montré de bénéfice sur les manifestations du SOPK (Torre & Fernandez, 2007 ; Marotta, 2018 ; Smithson et al., 2018).

Si ceci ne se révèle pas suffisant, le recours à la chirurgie bariatrique peut être une option sous certaines conditions. La patiente doit être mise au courant qu'avec cette dernière un suivi médical plus important lors de la grossesse sera requis en raison du risque de carence chez la mère et chez l'enfant également (Clinique de l'obésité Namur).

B. Le citrate de clomifène

Si ce n'est pas suffisant, le citrate de clomifène (Clomid® ; CC) est prescrit dans le cadre d'infertilité anovulatoire (Smithson et al., 2018). Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes. Il vient inhiber le rétrocontrôle négatif de l'hypothalamus en se liant sur les récepteurs aux œstrogènes à cet endroit. Ceci a pour conséquence un changement de la sécrétion pulsatile de la GnRH, et une libération plus prononcée de FSH par l'hypophyse. Cette FSH vient stimuler la maturation d'un ou plusieurs follicules ovariens afin d'induire l'ovulation d'un follicule dominant.

La dose à administrer varie de 50 à 150 mg/j pendant 5 jours à débiter entre le 2^e et 5^e jour des règles. La patiente doit être suivie pendant la durée du traitement afin d'évaluer si elle

répond à la dose de CC prescrite. Si ce n'est pas le cas, une augmentation de la dose par paliers de 50 mg/j est nécessaire. En ce qui concerne les effets secondaires provoqués par le CC, on observe entre autres une hyperstimulation ovarienne, des grossesses multiples, des troubles visuels ou des bouffées de chaleur vasomotrices (RCP - Clomid). Ce traitement entraîne chez 75 à 80 % des femmes une ovulation, mais seul 35 à 40 % obtiennent une grossesse. Cette différence pourrait provenir de son effet anti-oestrogénique sur l'endomètre, le rendant plus fin et donc moins propice à la nidation. De plus, une insuffisance de glaire cervicale est également observée, diminuant les chances de passage des spermatozoïdes et la capacitation de ceux-ci.

Dans 15 à 40 % des cas, il peut y avoir des résistances (pas d'ovulation) ou des échecs (pas de grossesse). L'âge et l'obésité, une hyperandrogénie et un hyperinsulinisme, qui caractérisent le SOPK, sont des facteurs de risque de résistance, car ils empêchent les ovaires de répondre aux niveaux élevés de FSH endogènes après la thérapie (Saha, 2013). C'est pour cela qu'il ne faut pas négliger l'effet bénéfique d'une perte de poids avant même d'utiliser le CC, voire d'un traitement préalable par les hypoglycémifiants tels que la metformine. Le nombre de cycles maximum est limité à 6. Dans le cas d'un échec, la patiente se verra proposer d'autres méthodes pour le déclenchement de l'ovulation (Torre & Fernandez, 2007).

C. Le létrozole

Il existe une autre classe médicamenteuse utilisée en off-label dans le traitement de l'infertilité : les inhibiteurs de l'aromatase avec entre autres le létrozole. Celui-ci inhibe la synthèse des œstrogènes en inhibant l'enzyme aromatase qui convertit l'androstènedione et la testostérone en œstradiol et en estrone. Il s'ensuit alors un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui provoque, dès lors, une augmentation de la sécrétion de la FSH, induisant la maturation des follicules ovariens (RCP - Femara).

En pratique, le létrozole présente une efficacité non négligeable en matière d'ovulation et de grossesse (même chez les femmes n'ayant pas répondu au CC) avec de plus, moins de risques de grossesse multiple. Parmi les effets indésirables fréquents qu'il provoque, l'on peut citer des bouffées de chaleur, de l'hypercholestérolémie, des arthralgies, de la fatigue, de l'hyperhidration et des nausées. Malgré ces résultats prometteurs, le létrozole est encore utilisé à ce jour avec précaution, car celui-ci a montré une tératogénicité chez l'animal et des cas isolés d'anomalies congénitales. (Torre & Fernandez, 2007 ; Smithson et al., 2018 ; RCP - Femara).

D. Le drilling ovarien

On peut aussi procéder au drilling ovarien. Cela consiste à perforer plusieurs fois dans le cortex et dans le stroma ovarien, les structures qui produisent les androgènes, par laparoscopie ou par fertioscopie. L'efficacité de cette option est relativement semblable aux injections des gonadotrophines (Smithson et al., 2018). Cinq points de coagulation seraient suffisants pour obtenir une ovulation et diminuer la production d'androgènes. Son taux de grossesse approche les 50 % 6 à 12 mois suivant le geste médical.

Cette méthode présente quelques avantages comme une absence d'hyperstimulation et donc moins de risques de grossesse multiple. Ses effets cliniques sont aussi bien décrits, avec entre autres une réduction du taux de testostérone, de la LH, de l'insuline, de l'hirsutisme et une augmentation de la SHBG. Il existe néanmoins des risques chirurgicaux (insuffisance ovarienne, adhérence péri-annexielle) (Torre & Fernandez, 2007 ; Smithson et al., 2018).

E. Les gonadotrophines

Ensuite, on peut utiliser différentes gonadotrophines dans le cadre du traitement de l'infertilité, comme les gonadotrophines urinaires purifiées de femmes ménopausées (Ménopur®) ou les gonadotrophines recombinantes (Puregon®, Rekovelle®,...).

Cela consiste en l'injection sous-cutanée de gonadotrophines débutant entre le 2^e et 5^e jour du cycle pour provoquer le développement de plusieurs follicules antraux sensibles à cette FSH. Une dose progressivement croissante et quotidienne est administrée jusqu'à ce qu'un follicule de plus de 18 mm de diamètre (follicule dominant) soit détecté par échographie. À ce moment, les injections de gonadotrophines sont arrêtées et une injection de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est administrée pour induire l'ovulation. La conception se réalise via une insémination intra-utérine ou par rapport sexuel. La présence d'un développement multifolliculaire oblige l'annulation de l'ovulation.

Cette méthode nécessite un suivi intense avec des échographies, des prises de sang de façon régulière pour suivre le taux de LH et d'œstradiol car le risque d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple est 7 fois plus élevé qu'avec les autres traitements (Torre & Fernandez, 2007 ; Smithson et al., 2018 ; RCP - Puregon).

F. La fécondation *In Vitro*

La fécondation *In Vitro* (FIV) est une technique de procréation médicalement assistée utilisée en dernier recours si tous les traitements présentés précédemment s'avèrent inefficaces.

Cela consiste à stimuler la maturation de plusieurs follicules avec les gonadotrophines et à prélever les ovocytes par ponction transvaginale. Différentes techniques de fertilisation sont possibles en fonction de la qualité du sperme (insémination de type normal ou injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)). Après 3 à 5 jours de culture *in vitro*, les embryons sont transférés dans l'utérus (le nombre maximum d'embryons est déterminé par la loi belge) (GHdC – FIV classique ou ICSI ; Brussels IVF – transfert d'embryon(s)).

La FIV présente cependant des désavantages, c'est-à-dire qu'il y a un risque plus important d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple qui est plus facilement contrôlable dans ce cas en limitant le nombre d'embryon(s) replacé(s) dans l'utérus. Le taux de succès dépend, entre autres, de l'âge de la femme (Torre & Fernandez, 2007 ; Smithson et al., 2018).

G. Maturation *In Vitro*

Une autre méthode avantageuse pour les femmes ayant un SOPK est la maturation *In Vitro* (MIV) des ovocytes (Torre & Fernandez, 2007). Elle consiste au prélèvement de follicules antraux (immatures). Cela ne nécessite donc pas de stimulation par des gonadotrophines, réduisant les risques d'inconforts des patientes. Ces follicules immatures sont ensuite maturés *In Vitro*, fécondés via la méthode de l'ICSI et enfin, replacés dans l'utérus de la patiente. Le taux de succès atteint les 40 %, ce qui reste inférieur au taux de succès de la FIV ou de la FIV-ICSI (Brussels IVF – MIV).

IV. Présentation de la metformine et de la N-acétylcystéine

A. La metformine

1. Indication principale

La metformine (MET) ou N,N-diméthylbiguanide est une molécule faisant partie de la famille des biguanides (Foretz & Viollet, 2014). Il s'agit de l'antidiabétique oral le plus utilisé en première intention pour traiter le diabète de type 2. Elle peut être associée ou non à d'autres hypoglycémiantes pour diminuer l'hyperglycémie. En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques, la posologie pour débiter est de 500 à 850 mg 2 à 3 fois par jour pour une personne avec une fonction rénale normale. Cette posologie peut être adaptée quelques jours après le début du traitement en fonction de la glycémie. La dose maximale est de 3 g par jour en 3 prises (Foretz & Viollet, 2014 ; RCP – Metformine Mylan ; CBIP - metformine).

2. Mécanisme d'action

La metformine (Metformax®), est un hypoglycémiant oral de première intention après la réduction pondérale. Celle-ci vient (RCP - Metformine Mylan ; Foretz & Viollet, 2014) :

- diminuer la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse qui sont nettement accrues dans le diabète de type 2,
- retarder l'absorption intestinale des glucides,
- augmenter la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire en favorisant l'absorption et l'utilisation du glucose,
- stimuler la synthèse intracellulaire du glycogène car elle agit sur la glycogène-synthase,
- augmenter la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs),
- augmenter l'oxydation des acides gras,
- réduire les lipoprotéines circulantes de faible et de très faible densité LDL et VLDL ainsi que les triglycérides.

Contrairement aux autres traitements hypoglycémiantes, elle permet de réduire la glycémie basale et postprandiale en ne stimulant pas la sécrétion d'insuline donc il y a moins de risques d'hypoglycémie. Une restriction calorique importante ou une consommation excessive d'alcool peut tout de même provoquer une hypoglycémie. De plus, elle ne provoque pas de gain de poids.

Chez les diabétiques de type 2, la MET a montré des bénéfices sur la stabilisation du poids, le métabolisme lipidique et la réduction des complications macro-vasculaires (Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et infarctus du myocarde) (Foretz & Viollet, 2014).

De plus, avec la metformine, une réduction des LDL et de la tension artérielle est observée, sans savoir si ces effets proviennent de la metformine elle-même ou de la réduction pondérale suite à ce traitement (Foretz & Viollet, 2014).

3. Pharmacocinétique

La MET est absorbée dans la partie haute de l'intestin grêle par les transporteurs Organic Cation Transporter 1 (OCT1). Sa demi-vie est d'environ de 5 h. L'excrétion s'effectue sous forme inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire car elle n'est pas métabolisée par le foie (Foretz & Viollet, 2014 ; RCP – Metformine Mylan).

4. Effets indésirables et contre-indications

La MET peut provoquer des troubles gastro-intestinaux au début du traitement généralement. Ceux-ci comprennent des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales qui peuvent être résolus en débutant la prise du médicament par de faibles doses et en l'ingérant pendant les repas. Une hypoglycémie et une acidose lactique peuvent également survenir bien que ces événements soient rares (3 cas pour 100 000 patients par an). Par contre, l'acidose lactique peut se révéler fatale chez des personnes à risques c'est-à-dire chez les personnes en déficit de vitamine B12 (Foretz & Viollet, 2014).

Du fait de l'éventuelle possibilité d'acidose lactique, la MET est contre-indiquée en cas de situation entraînant une accumulation du médicament ou une hypoperfusion tissulaire comme c'est le cas lors de doses élevées, d'un âge avancé, d'une insuffisance rénale, d'une utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire grave, d'une déshydratation, d'une insuffisance hépatique, d'une consommation excessive d'alcool. Une précaution est également à prendre en cas d'examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés. Dès lors, la MET doit être arrêtée 24 heures avant une intervention chirurgicale et avant un examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés. Elle peut être reprise dès la réalimentation après la chirurgie et 48 heures après l'injection des produits de contraste (RCP – Metformine Mylan).

La MET est également responsable d'une augmentation du taux plasmatique d'homocystéine qui est associé à la production accrue d'anion superoxyde et d'une diminution

de l'activité des enzymes antioxydantes. Cela constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, d'athérosclérose périphérique, de thrombophlébite, de prééclampsie, d'avortement (Nemati et al., 2017 ; Song et al., 2020).

En cas de grossesse, elle est habituellement remplacée par de l'insuline en raison d'un risque incertain sur le développement des enfants exposés *In Utéro*. Or, dans le SOPK, elle peut être maintenue pendant le premier trimestre de la grossesse afin de réduire le risque de fausse couche (CBIP - metformine). L'insuffisance rénale sévère et l'insuffisance hépatique sont aussi à l'origine d'une contre-indication (RCP – Metformine Mylan).

5. Prix et remboursement

Pour une boîte de 60 comprimés au dosage de 500 mg (CBIP - metformine) :

<i>Spécialité</i>	Metformine Sandoz® 500	Metformine Mylan® 500
<i>Prix public</i>	6,38€	6,35€
<i>Remboursement</i>	Oui	Oui

Tableau 3 : Prix et remboursement de la metformine (CBIP - metformine).

6. Le rôle de la metformine dans le SOPK

La metformine a trouvé une place légitime dans la prise en charge de certaines patientes infertiles du fait de son effet sur l'IR. Cet antidiabétique à la base, améliore l'IR et donc l'hyperinsulinisme. Une diminution de la sécrétion d'insuline, des lipides plasmatiques et des androgènes ainsi qu'une augmentation des taux de SHBG s'ensuivent (Duranteau et al., 2010 ; Sharpe et al., 2019). Le rôle de la metformine dans la prise en charge de l'obésité améliore également le poids et l'IMC (Teede et al., 2018).

L'introduction de la MET dans le SOPK a été suggérée par Vélasquez et al. en 1994 (Boudhrâa et al., 2007 ; Duranteau et al., 2010). La MET dans le cadre d'une résistance au CC, permettrait de réguler les fonctions ovariennes en reproduisant artificiellement l'augmentation intercyclique de la FSH faisant défaut dans le SOPK. La granulosa deviendrait ainsi plus sensible à la FSH, induisant par conséquent l'ovulation (Boudhrâa et al., 2007). Associée au CC, elle améliore de 50 % cette ovulation comparé au CC seul (Marotta, 2018).

Le rôle de la MET consiste donc en l'amélioration de l'IR suivie d'un rétablissement du cycle menstruel et d'une augmentation significative de la fertilité. À ce jour, la metformine ne

peut être prescrite comme inductrice de l'ovulation. Une discussion peut néanmoins être effectuée lors d'une résistance au CC (Teede et al., 2018).

B. La N-acétylcystéine

1. Indication principale

La N-acétylcystéine (NAC) est une forme acétylée de l'acide aminé L-cystéine. Elle est utilisée en Belgique comme agent mucolytique dans le traitement de la bronchite chronique, la mucoviscidose ou dans les infections aiguës des voies respiratoires à la dose de 600 mg par jour. La NAC agit en fluidifiant les sécrétions muqueuses et mucopurulentes. Elle possède également une autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol en agissant comme antioxydant (RCP - Lysomucil).

2. Mécanisme d'action

La NAC produit plusieurs effets *In Vivo*, avec différents mécanismes d'action. Les deux principaux effets sont les suivants (Rind et al., 2021 ; RCP - Lysomucil).

- 1) L'activité mucolytique est générée par le groupement thiol de la NAC qui permet de briser les liaisons disulfures afin de fluidifier les sécrétions visqueuses et permettre leur expectoration plus facilement.
- 2) La NAC possède également une activité antioxydante via son groupement thiol qui est un nucléophile. Ce dernier attaque les groupements électrophiles des radicaux oxydants comme le peroxyde d'hydrogène et le superoxyde. Dans les cellules, la NAC est convertie en L-cystéine, qui stimule la production de glutathion (GSH), un piègeur de radicaux libres présent dans tous les tissus humains.

3. Pharmacocinétique

La NAC a une demi-vie d'environ 6,25 h. Elle est rapidement métabolisée dans l'intestin et le foie ce qui lui confère une biodisponibilité très faible (10 %). 80 % de la NAC est transformé en métabolites actifs. Ses métabolites sont éliminés principalement dans les urines (Rind et al., 2021 ; RCP – Lysomucil).

4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables les plus fréquents retrouvés lors de la prise de NAC sont des troubles gastro-intestinaux comme des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales, des stomatites. Des réactions d'hypersensibilité sont également possibles ce qui constitue une contre-indication si tel est le cas. Aussi, il est contre-indiqué de donner de la NAC ainsi que d'autres mucolytiques aux enfants de moins de 2 ans en raison d'un risque d'obstruction des voies respiratoires (RCP - Lysomucil).

5. Prix et remboursement

Pour prendre une base comparative avec la MET, le prix de chaque spécialité contenant 60 formes de 600 mg est mentionné. Le remboursement du Lysomucil® n'est autorisé que pour le traitement de la mucoviscidose (CBIP - acétylcystéine).

<i>Spécialité</i>	Lysomucil®	NAC Apotex®	NAC EG®	NAC Sandoz®
<i>Prix public</i>	14,45€	14,06€	13,06€	19,73€
<i>Remboursement</i>	Oui	Non	Non	Non

Tableau 4 : Prix et remboursement de la N-acétylcystéine (CBIP - N-acétylcystéine).

6. Le rôle de la N-acétylcystéine dans le SOPK

La NAC est une potentielle candidate dans le traitement de l'infertilité chez les femmes atteintes d'un SOPK, particulièrement chez les femmes CC-résistantes (CCR) insulino-résistantes. Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer son effet sur l'ovulation. L'hypothèse la plus fréquente suggère que cette dernière améliore l'activité des récepteurs à l'insuline en augmentant les niveaux cellulaires de glutathion, dans les érythrocytes, et diminue de ce fait la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en réponse au glucose. Une réduction d'insuline circulante provoque également une réduction du taux de testostérone ce qui permet une induction de l'ovulation (Elnashar et al., 2007).

La NAC agirait également sur les ovaires grâce à ses effets anti-apoptotiques. L'apoptose étant responsable du processus d'atrésie folliculaire (Saha et al., 2013).

Chez des souris, l'étude de Cheraghi et al., 2018 a observé qu'elles avaient acquis une qualité et une maturité plus importante des ovocytes quand elles étaient traitées avec la NAC

pendant 2 mois. L'hypothèse émise étant une modulation de l'expression de C-kit et de GDF-9.

Trois études évaluant l'effet de la NAC lorsqu'elle est associée au CC par rapport au CC seul chez des femmes avec un SOPK, se mettent d'accord sur plusieurs bénéfices de cette combinaison (Badawy et al., 2007 ; Salehpour et al., 2012 ; Maged et al., 2015).

- Une augmentation du nombre de follicules matures (>18 mm de diamètre) est observée et par conséquent une amélioration du taux d'ovulation (52.1 % dans le groupe CC+NAC vs 17.9 % dans le groupe CC ; 45.12 % vs 28 % ; 60.0 % vs 40.0 % respectivement dans les 3 études) et de grossesse (11.5 % vs 0 % ; 20.73 % vs 9.4 % ; 33.3 % vs 25.0 %).
- À cause de ses effets protecteurs contre l'ischémie focale et à une élévation des œstrogènes et de la progestérone mi-lutéale, les femmes recevant la combinaison ont un endomètre plus épais, ce qui élimine l'impact négatif du CC sur ce dernier (7.3 ± 3.1 mm vs 4.3 ± 1.2 mm ; 6.6 ± 1.69 mm vs 5.4 ± 1.61 mm ; 7.3 ± 1.1 mm vs 5.4 ± 0.6 mm).
- Tout en ne provoquant pas d'effets indésirables supplémentaires.

Devant l'efficacité de cette combinaison NAC+CC chez des femmes avec un SOPK, il serait intéressant d'évaluer si l'on retrouve son effet chez les femmes CCR. La méta-analyse de Thakker et al., 2015, montre que chez les femmes CCR, la NAC a significativement amélioré les taux d'ovulation spontanée, de grossesse (Odds Ratio (OR) 4,83 [2,30, 10,13] ; 105 femmes) et de naissances vivantes (OR 3,00 [1,05, 8,60] ; 30 femmes) par rapport au placebo. Néanmoins, l'hétérogénéité entre les études est élevée, le nombre de participantes est faible et des biais subsistent.

Il serait également intéressant d'évaluer les effets bénéfiques de la NAC en la comparant à un autre agent sensibilisant à l'insuline bien connu tel que la metformine.

V. La place de la N-acétylcystéine dans l'induction de l'ovulation chez les femmes CC-résistantes.

Comme déjà mentionné, l'objectif de ce mémoire est d'évaluer l'effet de la NAC face à la MET particulièrement lorsque ces deux molécules sont associées au CC.

Pour ce faire, la méthode de recherche consiste en la création du PICO permettant de trouver plus rapidement les études adéquates dans les bases de données.

Les **populations** ciblées sont des femmes entre 18 et 40 ans désirant être enceintes, atteintes d'un SOPK avec infertilité anovulatoire et résistantes au CC. La résistance au CC est définie par l'absence d'ovulation après 3 cycles de traitement par CC seul à la posologie de 150 mg par jour durant 5 jours par cycle. **L'intervention** est la NAC associée au CC afin d'augmenter la réponse au CC chez les patientes résistantes au CC seul. La MET est choisie comme **comparateur** car celle-ci est déjà connue dans cette pratique ce qui la présente comme « agent sensibilisant à l'insuline de référence ». Les **outcomes** d'efficacité évalués sont principalement le taux d'ovulation et le taux de grossesse et si cela est possible, le taux de naissances vivantes qui sont des critères forts. D'autres outcomes intermédiaires peuvent être mesurés, permettant de prédire s'il peut y avoir réponse ou non. Ceux-ci peuvent être des paramètres liés à l'insulinorésistance et/ou des paramètres liés au profil hormonal. Les outcomes évaluant la sécurité sont également à prendre en considération tels que les effets indésirables recensés.

Le type d'étude adapté ici est une étude randomisée contrôlée (RCT). En effet, le but est de comparer les effets de ces deux molécules et la RCT est le type d'étude le plus approprié dans cette situation. De plus, il offre un niveau de preuve intéressant si l'étude est réalisée dans de bonnes conditions.

Ensuite, la recherche des études se fait via ces critères dans des bases de données Pubmed, clinicaltrial.gov, cochranelibrary, embase, ... avec les mots-clés suivants : « PCOS » ou « Polycystic ovary syndrome », « N-acetylcysteine », « metformin », « clomiphene citrate resistance », « infertile women », « ovulation ».

Trois études correspondant à ces critères ont été sélectionnées. Celles-ci comprennent une définition identique de la CCR, un dosage identique pour la NAC et la MET, une méthodologie similaire, à l'exception de quelques différences. Le tableau de l'annexe 5 comprend les caractéristiques des études et les méthodologies seront détaillées par la suite.

A. 1ère étude : Elnashar et al. (2007) « N-acetyl cysteine vs. metformin in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective randomized controlled study »

Il s'agit d'une RCT prospective qui a pour objectif d'évaluer les effets de NAC et de MET sur le profil hormonal et sur le taux d'ovulation chez des femmes avec un SOPK et CCR. Le CC n'est pas associé à ces insulino-sensibilisants dans cette étude.

1. Matériels et méthodes

Le PICO est mentionné dans l'annexe 5. Les femmes sélectionnées ont été diagnostiquées SOPK sur base des critères de Rotterdam. Elles ont déjà reçu précédemment du CC pendant au moins 3 cycles, sans réponse au traitement.

En ce qui concerne l'allocation des participantes dans un des bras de l'étude, celle-ci est réalisée de façon randomisée via des enveloppes scellées et des infirmières procèdent à l'attribution. Les participantes et les investigateurs sont aveuglés.

Avant le début de l'étude, les participantes doivent subir un examen clinique permettant de mesurer pour chacune d'entre elles, leur poids, leur taille, leur tour de taille et de hanches en vue de calculer leur IMC et leur rapport taille/hanches.

Au 3^e jour du cycle, les investigateurs réalisent le profil hormonal (voir outcome secondaire, annexe 5). Ces paramètres sont réévalués après les 6 semaines de traitement. Également au jour 3, une échographie est réalisée afin d'exclure toute pathologie pelvienne.

La NAC à la dose de 1,8g/jour à répartir en 3 prises et la MET à la dose de 1,5g/jour à répartir en 3 prises sont données à partir du premier jour du cycle (spontané ou induit) pendant 6 semaines. Une échographie transvaginale est réalisée chaque jour à partir du 10^e jour du cycle afin d'y repérer une éventuelle ovulation. Lorsque au moins un follicule mesurant minimum 18 mm est présent, une injection de hCG de 10 000 UI en intramusculaire est administrée aux participantes. Il est conseillé, dès lors, d'avoir des relations sexuelles dans les 24 à 36 heures suivant l'injection. Deux jours après cette injection, une recherche de signes d'ovulation est effectuée (comme une disparition des follicules préovulatoires, la formation d'un corps jaune, ...). La grossesse est déclarée lorsqu'il y a présence d'un sac gestationnel à l'échographie transvaginale une semaine après l'absence de menstruation.

Les critères d'évaluation sont repris dans l'annexe 5. Les auteurs considèrent la différence entre les deux groupes comme statistiquement significative lorsque la p-valeur est inférieure à 0,05.

2. Résultats

Tout d'abord, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'âge, la durée de fertilité, l'IMC, le rapport taille/hanches, le cycle menstruel, l'hirsutisme, la glycémie à jeun, l'insuline à jeun, le rapport glycémie/insuline à jeun et la testostérone totale avant le traitement (figure 8).

Dans le groupe MET, une diminution statistiquement significative est mise en évidence par rapport à la glycémie à jeun, l'insuline à jeun et la testostérone totale (figure 8). De plus, le taux d'ovulation est de 51,6 %. À propos de la tolérance de la MET, seules 3 participantes ont des nausées et vomissements suite à la prise de MET, mais ces effets indésirables peuvent être soulagés en la prenant au repas. Une participante a néanmoins abandonné l'étude.

Dans le groupe NAC, une diminution statistiquement significative est mise en évidence pour la testostérone totale. En revanche, il n'y a pas de différence significative pour la glycémie à jeun et l'insuline à jeun (figure 8). Le taux d'ovulation est seulement de 6,7 %. Concernant la tolérance de la NAC, 2 participantes ont ressenti des nausées et des troubles gastro-intestinaux. Deux participantes ont quitté l'étude.

Dans les deux groupes, il n'y a pas de différence statistiquement significative à propos du rapport glycémie/insuline à jeun avant et après le traitement (figure 8).

Figure 8 : Résultats de l'étude (Elnashar et al., 2007).

TABLE 1							
Effects of MET and NAC on clinical characteristics and hormonal profile.							
Variable	Before treatment			6 wk after treatment			
	MET (n = 31)	NAC (n = 30)	P ^a value	MET (n = 31)	P ^b value	NAC (n = 30)	P ^c value
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 1.52	25.8 ± 0.94	.68	25.9 ± 0.97	.58	25.1 ± 1.3	.47
WHR	0.83 ± 0.07	0.82 ± 0.04	.26	0.82 ± 0.08	.14	0.82 ± 0.03	.23
Menstrual pattern, n (%)							
Oligomenorrhea	24 (77.4)	23 (76.7)	.37	23 (74.2)	.35	22 (73.3)	.36
Eumenorrhea	7 (22.6)	7 (23.3)		8 (25.8)		8 (26.7)	
Hirsutism, n (%)	20 (64.5)	18 (60.0)	.19	20 (64.5)	.17	18 (60.0)	.18
Fasting glucose (mg/dL)	85.9 ± 9.4	83.3 ± 8.8	.71	81.2 ± 6.2	.001	82.9 ± 9.7	.28
Fasting insulin (IU/mL)	15.7 ± 3.1	14.5 ± 2.8	.18	12.3 ± 3.4	.004	13.9 ± 4.5	.19
Fasting glucose-insulin	5.47 ± 1.80	5.58 ± 2.2	.31	6.1 ± 1.9	.31	5.9 ± 2.7	.208
Testosterone (pg/mL)	106.47 ± 44.6	98.27 ± 31.5	.08	78.27 ± 30.1	.001	73.87 ± 17.4	.001

Note: Data are mean ± SD unless otherwise indicated. BMI = body mass index; WHR = waist-hip ratio.
^a Differences between MET and NAC groups before treatment.
^b MET group before and 6 weeks after treatment.
^c NAC group before and 6 weeks after treatment.

Elnashar: N-acetyl cysteine vs. metformin. Fertil Steril 2007.

3. Discussion

Dans cette étude, une supériorité considérable de la MET est observée à propos du taux d'ovulation par rapport à la NAC. Par contre, la NAC possède un léger avantage vis-à-vis de la tolérance.

Concernant la validité des résultats, cette étude comporte plusieurs forces et faiblesses. D'abord, l'existence d'un groupe contrôle (MET) est un atout afin d'y relever une efficacité considérable de l'intervention (NAC). La randomisation permet de s'assurer que la différence observée ne soit pas liée à une autre variable que la variable contrôlée. En effet, dans cette étude, les 2 groupes sont initialement comparables, ce qui nous permet d'éviter certains biais de sélection et de confusion. Ensuite, les participantes dans les deux groupes sont gérées de la même façon, ce qui écarte le risque d'un biais d'information. Pour le blinding, les participantes et les investigateurs sont mis à l'aveugle ce qui réduit les biais liés aux croyances ou connaissances de l'effet du traitement dans les résultats de l'étude. Cependant les deux molécules sont présentées sous deux formes différentes, ce qui n'est pas très cohérent excepté si les participantes ne savent pas quelle forme appartient à quelle molécule et que le personnel chargé de donner le traitement aux participantes est indépendant à l'étude. Enfin, l'étude n'explique pas comment elle considère les perdus de vue dans l'analyse de ses résultats. Il y a donc un risque de biais d'attrition qui n'est pas confirmé.

Deuxièmement, des résultats significatifs sont obtenus pour la MET par rapport au taux d'ovulation mais pas pour la NAC. Cela nous permet de confirmer un réel effet de la MET par rapport à la NAC. Cependant, le nombre de participantes incluses est trop faible pour obtenir une précision dans les résultats. De plus, bien que l'ovulation soit également un résultat important, ce n'est pas le résultat le plus pertinent sur le plan clinique car il peut ne pas conduire à la conception. Le taux de grossesse serait un critère plus pertinent à prendre en compte afin d'évaluer la pertinence clinique de ces résultats.

Enfin, la population sélectionnée est assez représentative de la population dans la pratique hormis le fait qu'il existe certainement dans la population générale, des femmes atteintes d'un SOPK et possédant d'autres maladies, ce qui est repris comme un des critères d'exclusion de l'étude.

4. Conclusion

Globalement, la validité des résultats est plutôt bonne. Des résultats significatifs en faveur de la MET sont trouvés. Les auteurs concluent que la MET seule est efficace pour induire

l'ovulation chez les femmes CCR alors que la NAC seule ne l'est pas. Néanmoins, ils proposent que la NAC pourrait être utilisée en adjuvant au CC mais pas comme alternative au CC.

Dans d'autres études (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017 ; Sharpe et al., 2019), la MET montre des résultats positifs lorsqu'elle est seule, mais elle est tout de même moins efficace que le CC en ce qui concerne le taux d'ovulation et le taux de grossesse ainsi que d'enfants vivants à la naissance. Ces deux derniers critères ne sont pas évalués dans l'étude de Elnashar et al.

Une étude incluant un nombre plus important de participantes et le taux de grossesse comme outcome principal seraient nécessaires pour évaluer la pertinence clinique des résultats.

B. 2^e étude : Hashim et al. (2010) N-Acetyl Cysteine Plus Clomiphene Citrate Versus Metformin and Clomiphene Citrate in Treatment of Clomiphene-Resistant Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial

L'étude de Hashim et al. est une RCT prospective qui a pour objectif de comparer l'effet de la combinaison NAC+CC avec celui de la MET+CC pour l'induction de l'ovulation chez les femmes infertiles CCR et atteintes de SOPK en ce qui concerne le taux d'ovulation, le taux de grossesse, etc. (voir annexe 5).

1. Matériels et méthodes

Le PICO est mentionné dans l'annexe 5. Les femmes sélectionnées sont diagnostiquées atteintes d'un SOPK sur base des critères de Rotterdam. Elles ont également reçu précédemment du CC pendant au moins 3 cycles, sans réponse au traitement.

En ce qui concerne l'allocation des participantes dans un des bras de l'étude, celle-ci est réalisée de façon randomisée via des enveloppes scellées et opaques qui contiennent un chiffre pair ou impair. La participante choisit au hasard son enveloppe et des infirmières indépendantes à l'étude procèdent à l'attribution dans l'un des deux bras en fonction de la parité du chiffre. Les participantes et les investigateurs ne sont pas aveuglés en raison des différentes présentations des deux traitements (NAC en sachet de poudre et MET en comprimé). Seule la personne réalisant l'échographie transvaginale est aveuglée.

Avant le début de l'étude, les participantes doivent subir un examen clinique permettant de mesurer pour chacune d'entre elles, leur poids, leur taille, leur tour de taille et de hanches en vue de calculer leur IMC et leur rapport taille/hanches. Au 3^e jour du cycle, les investigateurs mesurent le profil hormonal (FSH, LH, thyroïdostimuline (TSH), prolactine, 17-hydroxyprogestérone, testostérone totale, SHBG, insuline à jeun, glycémie à jeun).

La NAC (groupe A dans l'étude) à la dose de 1,8g/jour en 3 prises et la MET (groupe B dans l'étude) à la dose de 1,5g/jour en 3 prises sont données à partir du premier jour du cycle (spontané ou induit) pendant 5 à 6 semaines. Au terme de ces 6 semaines, le CC à la dose de 100 mg/jour est donné dans les deux groupes du 3^e jour du cycle jusqu'au 8^e jour et ce, pendant 3 cycles maximum. Une échographie transvaginale est réalisée aux jours 10, 12 et 14 du cycle afin d'y repérer une éventuelle ovulation. Lorsque au moins un follicule mesurant minimum 18 mm est présent, une injection de hCG à 10 000 UI en intramusculaire est administrée aux participantes et l'œstradiol sérique est mesuré. Il est conseillé, dès lors, d'avoir des relations sexuelles dans les 24 à 36h suivant l'injection. La progestérone est mesurée à nouveau aux jours 21 à 23. L'ovulation est considérée comme présente lorsque la concentration en progestérone atteint 5 ng/ml. La grossesse est déclarée lorsqu'il y a une augmentation de la β -hCG 2 semaines après l'injection de hCG, une absence de menstruation et la présence d'un sac gestationnel à l'échographie transvaginale à la 6^e semaine de gestation. En cas d'anovulation à la fin du 1^{er} cycle, la dose de CC est augmentée de 50 mg pour le second cycle.

Les critères d'évaluation sont repris dans l'annexe 5. On considère la différence entre les deux groupes comme statistiquement significative lorsque la p-valeur est inférieure à 0,05.

2. Résultats

Tout d'abord, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'âge, la durée de fertilité, l'IMC, le rapport taille/hanches, les signes cliniques du SOPK, les paramètres décrivant le profil hormonal et le volume ovarien au début de l'étude.

Dans le groupe MET+CC, le nombre de follicules et leurs tailles sont significativement plus élevés que dans le groupe NAC+CC. Ce qui a permis un taux d'ovulation de 67,87 % dans le groupe MET+CC contre 16,25 % dans le groupe NAC+CC (figure 9). Parmi les femmes du groupe MET+CC, 69,1 % ont ovulé au cours d'au moins un cycle de traitement, contre 20 % dans le groupe NAC+CC, et la différence est statistiquement significative. Par conséquent, les concentrations de progestérone et d'œstradiol sont plus importantes dans le groupe MET+CC. Concernant le taux de grossesse, celui-ci est significativement plus élevé dans le groupe MET+CC que dans le groupe NAC+CC (figure 9). Trois grossesses gémellaires sont survenues dans le groupe MET+CC et aucune dans le groupe NAC+CC.

Dans les deux groupes, il n'y a pas de différence statistiquement significative à propos de l'épaisseur de l'endomètre avant le début de l'étude. Cependant, suite à l'administration de

hCG, une épaisseur plus élevée est retrouvée dans le groupe MET+CC (figure 9). Enfin, aucun cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (OHSS) n'est survenu dans les deux groupes.

À propos de la tolérance de ces molécules, 9 participantes du groupe MET+CC ont souffert d'effets secondaires gastro-intestinaux, principalement des nausées et des vomissements. En revanche, il y a plus de fausses couches dans le groupe de la NAC+CC et cette différence est significative. Aucune patiente perdue de vue n'est à mentionner dans cette étude.

Figure 9 : Résultats de l'étude (Hashim et al., 2010).

	Group A ^a (combined NAC-CC) (n = 95)	Group B ^a (combined metformin-CC) (n = 97)	p value
Total number of follicles	2.3 ± 0.3	4.9 ± 0.6	0.042*
Number of follicles >14 mm	1.2 ± 0.1	2.8 ± 0.2	0.027*
Number of follicles >18 mm	1.1 ± 0.2	2.1 ± 0.4	0.013*
Pretreatment endometrial thickness	5.6 ± 0.5	5.4 ± 0.6	0.221
Endometrial thickness at hCG (mm)	6.8 ± 0.2	9.4 ± 0.3	0.034*
Serum E ₂ (pg/mL)	256 ± 63.2	388 ± 87.3	0.022*
Serum progesterone (ng/mL)	7.3 ± 0.9	11.8 ± 1.1	0.024*
Ovulation/cycle	46/283 (16.25%)	188/277 (67.87%)	0.001*
Ovulation/patient	19/95 (20%)	67/97 (69.1%)	0.002*
Pregnancy/cycle	14/283 (4.94%)	42/277 (15.16%)	0.03*
Pregnancy/patient	5/95 (5.3%)	22/97 (22.7%)	0.02*
Miscarriage/pregnancy	3/5 (60%)	4/22 (18.1%)	0.003*

^aValues are mean ± SD or numbers (percentages). Means and proportions were compared using unpaired Student's *t* test and chi-square test, respectively.

*Statistically significant difference: *p* < 0.05.

Sample size was calculated according to the ovulation rate as a primary outcome. hCG, human chorionic gonadotropin; E₂, estradiol.

3. Discussion

Dans cette étude, la combinaison de MET+CC se montre encore une fois supérieure à la NAC+CC. Le taux d'ovulation et de grossesse est effectivement significativement plus élevé dans le premier groupe. De plus, il semble y avoir plus de risque de fausse couche dans le groupe de la NAC+CC.

L'étude comporte des points forts et des points faibles. Premièrement, l'étude est randomisée et la méthode et l'utilisation d'un logiciel d'allocation aléatoire dans un des bras de l'étude sont décrites, permettant une transparence sur le sujet. Cela permet d'obtenir des groupes comparables au début de l'étude et d'éviter des résultats erronés dus aux variables confondantes incorrectement distribuées dans les deux groupes. Ensuite, les participantes dans les deux groupes sont gérées de la même façon, ce qui écarte le risque d'un biais d'information. Les patients et les investigateurs ne sont pas mis à l'aveugle, ce qui constitue une grosse faiblesse de l'étude car cela pourrait entraîner des biais liés aux croyances ou aux connaissances de l'effet du traitement ou des biais d'évaluation par les investigateurs. Néanmoins, la personne chargée de réaliser les échographies transvaginales est aveuglée, ce qui réduit considérablement ce risque. L'idéal aurait été d'ajouter un placebo en sachet pour le groupe MET+CC et un

placebo en comprimé pour le groupe NAC+CC afin que les patientes et les investigateurs soient, eux aussi, aveuglés. Enfin, les résultats de chaque participante incluse dans l'étude ont été intégrés dans l'analyse des résultats, ce qui en fait une force.

Secondement, les principaux outcomes évalués sont pertinents afin d'évaluer ce pour quoi la NAC a été désignée. La majorité des résultats obtenus sont déclarés « statistiquement significatifs » permettant d'affirmer que les résultats sont réels. Cependant, le nombre de participantes, qui est déjà plus élevé que dans l'étude d'Elnashar et al., pourrait être plus important afin de garantir une meilleure précision dans les résultats.

Concernant la tolérance de la NAC, celle-ci semble mieux tolérée. Cependant, le groupe NAC+CC a montré plus de fausses couches par rapport au groupe MET+CC.

4. Conclusion

En conclusion, des résultats valides et significatifs en faveur de la MET+CC par rapport à la NAC+CC dans l'induction de l'ovulation et l'obtention d'une grossesse sont trouvés. La tolérance de la NAC reste à prouver compte tenu de la présence de fausses couches plus marquée dans ce groupe.

C. 3^e étude : Nemati et al. (2017) « Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome »

Il s'agit d'une RCT prospective qui a pour but de comparer les effets de la NAC et de la MET, à court et long terme, en tant qu'adjuvant du CC chez les femmes avec un SOPK et qui ont acquis une résistance au CC.

1. Matériels et méthodes

Le PICO est mentionné dans l'annexe 5. Les femmes sélectionnées sont diagnostiquées souffrant d'un SOPK sur base des critères de Rotterdam. Elles ont également reçu précédemment du CC à la dose de 150 mg pendant au moins 3 cycles, sans réponse au traitement.

Avant de commencer la thérapie, des paramètres, qui constitueront la base de comparaison des deux médications, sont évalués. Parmi ceux-ci : l'IMC, le score d'hirsutisme²,

² Le score de l'hirsutisme est évalué par le score de Ferriman et Gallwey. Il consiste en l'évaluation de l'intensité de la pilosité dans 9 endroits du corps (annexe 1).

les concentrations sériques de LH, de FSH, d'œstradiol (E2), le rapport LH/FSH, l'épaisseur de l'endomètre, le nombre de follicules matures, la glycémie à jeun, l'insuline à jeun et la testostérone totale. Ces mêmes paramètres sont de nouveau mesurés au 3^e jour du cycle menstruel des semaines 8 et 12.

La NAC à la dose de 1,8g/jour en 3 prises et la MET à la dose de 1,5g/jour en 3 prises sont données à partir du 3^e jour du cycle en association avec le CC 100 mg donné des jours 5 à 9 du cycle spontané ou induit. L'étude dure au total 12 semaines. L'ovulation est suivie soit par échographie transvaginale aux jours 13 à 14 du cycle soit en mesurant le niveau de progestérone aux jours 21 à 23 du cycle. L'ovulation est considérée comme positive si un follicule de plus de 18 mm est présent ou si le niveau de progestérone est supérieur à 5 ng/ml. Dans ce cas, une dose de 10 000 UI de hCG est injectée en intramusculaire et 12 jours plus tard, la concentration sérique de β -hCG est mesurée pour déterminer la grossesse biochimique. Si l'ovulation n'est pas présente, la patiente recommence un nouveau cycle avec les mêmes médications à la différence que la dose de CC est augmentée à 150 mg.

Le seuil de la p-valeur est fixé à 0,05 ce qui donne une différence statistiquement significative si la valeur est inférieure à ce seuil.

2. Résultats

Au début de l'étude, les participantes dans les 2 groupes possèdent les mêmes variables sur l'âge, la durée et le type d'infertilité, l'IMC, les concentrations sériques d'androgènes, la glycémie à jeun, le taux d'insuline à jeun.

Dans le groupe recevant la MET+CC (figure 10), il n'y a pas de différence significative après 8 semaines de traitement. En revanche, après 12 semaines, l'IMC, le niveau total de testostérone et l'insuline à jeun ont diminué significativement.

Dans le groupe ayant reçu de la NAC+CC (figure 11), l'IMC a diminué dès la 8^e semaine, mais cette différence n'est tout de même pas significative. Le niveau total de testostérone ainsi que le score de l'hirsutisme, les concentrations sériques de SHBG, la glycémie à jeun et l'insuline à jeun ont également été réduits significativement après 12 semaines. L'endomètre, quant à lui, s'est épaissi de manière significative après 12 semaines.

Figure 10 : Résultats dans le groupe MET+CC (Nemati et al., 2017). FBS = Fasting blood sugar

Variables	Before treatment	8 weeks after treatment	P value	12 weeks after treatment	P value
BMI (kg/m ²)	36±8.2	34.1±8.1	NS	29±7.1	S
SHBG (nmol/l)	27±14.3	29.3±15.2	NS	26.3±14.1	NS
Total testosterone (ng/mL)	61.5±23	63±27.9	NS	56±24.5	S
Hirsutism score	14.3±6.8	14.6±8	NS	14.3±5.2	NS
LH (mIU/mL)	8.65±1.88	8.86±1.9	NS	9.1±2.8	NS
FSH (mIU/mL)	4.23±1.1	4.6±0.92	NS	4.3±1.2	NS
E2 (pg/mL)	65.23±13.7	71.8±26.6	NS	72.5±18.2	NS
LH/FSH ratio	2.24±0.72	2.56±1.5	NS	2.41±0.7	NS
Endometrial thickness (mm)	5.4±0.6	5.8±0.67	NS	5.9±0.7	NS
Follicles > 18 mm	1.2±0.38	1.6±0.71	NS	1.9±0.2	NS
Fasting insulin (μU/mL)	24.6±27.1	23±28.1	NS	17.1±23	S
FBS (mg/dl)	89.9±18.6	88.6±17.4	NS	85.3±15.4	NS

NS: non significant; $P \geq 0.05$; S: significant; $P < 0.05$.

Figure 11 : Résultats dans le groupe NAC+CC (Nemati et al., 2017). FBS = Fasting blood sugar

Variables	Before treatment	After 8 weeks of treatment	P value	After 12 weeks of treatment	P value
BMI (kg/m ²)	36.3±8.4	35.2±7.9	NS	33.1±6.3	NS
SHBG (nmol/l)	29.4±16.4	31.7±20.2	NS	26.3±21	S
Total testosterone (ng/mL)	63.1±28.9	62±28.4	NS	56±27.4	S
LB (mIU/mL)	9.24±1.4	9.5±1.88	NS	9.9±2.1	NS
FSH (mIU/mL)	4.81±1.6	5.5±1.7	NS	5.6±1.3	NS
E2 (pg/mL)	62.35±34.9	67.23±23.8	NS	70.4±12.3	NS
LH/FSH ratio	2.1±0.76	2.2±0.38	NS	2.5±0.6	NS
Endometrial thickness (mm)	4.9±1.9	5.4±0.7	NS	5.8±1.1	S
Follicles > 18 mm	1.5±0.11	1.7±0.98	NS	1.9±0.63	NS
Hirsutism score	14.7±7.9	14.2±8.1	NS	12.4±7.4	S
Fasting insulin (μU/mL)	24±28.3	22.3±29.1	NS	18.3±27.3	S
FBS (mg/dl)	89.1±17.2	88.8±18.6	NS	80.2±16.7	S

NS: non significant; $P \geq 0.05$; S: significant; $P < 0.05$.

Figure 12 : Comparaison des résultats des 2 groupes à la semaine 8 (Nemati et al., 2017). FBS = Fasting blood sugar

Variables	Treatment with metformin	Treatment with NAC	P value
BMI (kg/m ²)	34.1±8.1	35.2±7.9	NS
SHBG (nmol/l)	29.3±15.2	31.7±20.2	NS
Total testosterone (ng/mL)	63±27.9	62±28.4	NS
LH (mIU/mL)	8.86±1.9	9.5±1.88	NS
FSH (mIU/mL)	4.6±0.92	5.5±1.7	NS
E2 (pg/mL)	71.8±26.6	67.23±23.8	NS
LH/FSH ratio	2.56±1.5	2.2±0.38	NS
Endometrial thickness (mm)	5.8±0.67	5.4±0.7	NS
Follicles > 18 mm	1.6±0.71	1.7±0.98	NS
Hirsutism score	14.6±8	14.2±8.1	NS
Fasting insulin (μU/mL)	23±28.1	22.3±29.1	NS
FBS (mg/dl)	88.6±17.4	88.8±18.6	NS

NS: non significant; $P \geq 0.05$; S: significant; $P < 0.05$.

Figure 13 : Comparaison des résultats des 2 groupes à la semaine 12 (Nemati et al., 2017). FBS = Fasting blood sugar

Variables	Treatment with metformin	Treatment with NAC	P value
BMI (kg/m ²)	29±7.1	33.1±6.3	S
SHBG (nmol/l)	26.3±14.1	26.3±21	NS
Total testosterone (ng/mL)	56±24.5	56±27.4	NS
LH (mIU/mL)	9.1±2.8	9.9±2.1	NS
FSH (mIU/mL)	4.3±1.2	5.6±1.3	NS
E2 (pg/mL)	72.5±18.2	70.4±12.3	NS
LH/FSH ratio	2.41±0.7	2.5±0.6	NS
Endometrial thickness (mm)	5.9±0.7	5.8±1.1	NS
Follicles > 18 mm	1.9±0.2	1.9±0.63	NS
Hirsutism score	14.3±5.2	12.4±7.4	S
Fasting insulin (μU/mL)	17.1±23	18.3±27.3	S
FBS (mg/dl)	85.3±15.4	80.2±16.7	S

NS: non significant; $P \geq 0.05$; S: significant; $P < 0.05$.

Figure 14 : Taux d'ovulation et de grossesse dans les deux groupes. (Nemati et al., 2017)

Groups	Before treatment	Treatment with metformin		Treatment with NAC	
		In the first cycle	In the second cycle	In the first cycle	In the second cycle
Ovulation rate	25%	32%	47.60%	38%	58.53%
Pregnancy rate	10%	16%	26.10%	18%	24.30%
P value		0.124		0.451	

En comparant les 2 groupes entre eux après 8 semaines (figure 12), l'IMC est plus fortement diminué dans le groupe MET+CC que dans le groupe NAC+CC, mais cette différence n'est cependant pas significative. Pour les autres paramètres mesurés, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes.

En comparant les deux groupes après 12 semaines (figure 13), l'IMC est plus fortement diminué dans le groupe MET+CC que dans le groupe NAC+CC. Cette différence est significative, mais le score d'hirsutisme ainsi que la glycémie à jeun sont significativement plus faibles dans le groupe NAC+CC que dans le groupe MET+CC. Il existe également une différence significative pour le niveau d'insuline à jeun

En matière d'ovulation et de taux de grossesse (figure 14), les deux groupes ont montré une augmentation de l'ovulation et du taux de grossesse. Cependant, dans le 1^{er} et le 2^e cycle, l'ovulation et le taux de grossesse sont plus élevés dans le groupe recevant de la NAC ($P > 0,05$).

3. Discussion

Cette étude nous montre que les taux d'ovulation et de grossesse augmentent significativement dans les deux groupes avec un avantage de la NAC+CC.

Cette étude comporte quelques limites. D'abord, concernant la randomisation et l'allocation des participantes dans un des bras de l'étude, il n'y a pas de description adéquate sur leur méthode pour constituer les deux groupes. De plus, l'auteur ne mentionne pas la présence d'un blinding et la présence de pertes de suivi et le cas échéant, leur méthode d'intégration dans l'analyse des résultats. Ce manque de clarté ne peut nous affirmer l'absence de risque de biais potentiels notamment des biais de confusion, d'évaluation ou d'attrition. Mis à part ces inconvénients, les deux groupes sont initialement comparables et ils sont gérés de la même façon tout au long de l'expérimentation.

Ensuite, les résultats « statistiquement significatifs » apparaissent particulièrement à partir de la 12^e semaine suggérant que l'effet de la NAC s'obtient sur un traitement à long terme. Un élément regrettable est l'omission des p-valeurs. En effet, l'auteur nous dit uniquement si le résultat est significatif ou non, mais ne renseigne pas sur les valeurs précises des p-valeurs

pour nous donner une idée de l'importance de l'évidence. D'autre part, dans la figure 14, les résultats décrits sont peu clairs. Les auteurs ne mentionnent pas d'où proviennent les résultats « avant traitement » et à quoi correspondent les p-valeurs.

Les taux d'ovulation et de grossesse augmentent dans les deux groupes. Seulement, comme la NAC et la MET sont associées au CC, les résultats obtenus ne seraient pas uniquement liés à l'effet de la NAC ou de la MET, mais pourraient aussi être le résultat d'une potentialisation d'un cycle à l'autre liée au CC lui-même.

Après, à propos de la pertinence clinique des résultats, les critères de jugement sont forts et pertinents, les résultats devraient être assez facilement extrapolables. L'échantillon inclus dans l'étude est relativement petit même s'il était encore suffisant pour obtenir une taille d'effet moyenne standardisée.

Concernant la sécurité, les éventuels effets indésirables ne sont pas évalués dans l'étude. Or dans la partie discussion de cette étude, l'auteur mentionne que la NAC est une molécule avec une très bonne sécurité et tolérance. Aucune conclusion ne peut donc être prononcée même si d'autres études confirment la sécurité de la NAC.

4. Conclusion

En conclusion, l'étude de Nemati et al., affirme que la NAC et la MET pourraient être utilisées comme adjuvantes au CC car elles améliorent le taux d'ovulation et de grossesse chez les femmes CCR. Le traitement à long terme permet également d'améliorer les autres outcomes. La NAC possède un léger avantage par rapport à sa sécurité et tolérance. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence à cause du risque incertain de biais liés au manque de clarté sur la méthodologie employée.

VI. Discussion

L'infertilité est une des manifestations les plus fréquentes dans le SOPK. Le traitement médicamenteux de premier choix se trouve être le CC. Néanmoins, une résistance à ce traitement peut apparaître. Dans la plupart des cas, lorsque les potentielles autres causes ont été écartées (hyperprolactinémie, insuffisance ovarienne, ...), cette dernière peut être due à une résistance à l'insuline acquise ou développée dans le décours de ce syndrome, quel que soit l'IMC de la patiente (Torre & Fernandez, 2007 ; Saha, 2013).

En effet, l'IR, l'hyperandrogénie et la perturbation de la folliculogénèse sont vraisemblablement corrélées les unes aux autres. L'IR serait la cause d'un dysfonctionnement post-récepteur et d'un stress oxydatif. Un hyperinsulinisme compensatoire en résulterait, dont les effets hépatiques, surrénaliens, ovariens et hypophysaires conduisent à une hyperandrogénie et par conséquent, à une anovulation chronique (Puder & Pralong, 2009 ; Dasgupta et al., 2015). Il a été établi qu'au plus il existe une forte IR, au plus la chance d'ovuler est faible. C'est pour cela que l'intervention d'un agent sensibilisant à l'insuline pourrait être un moyen d'améliorer l'ovulation et la réponse ovulatoire au CC (Kavya & Manju, 2018).

Discussion sur la metformine

La metformine est proposée dans cette indication pour diminuer cette IR en inhibant la production de glucose hépatique, diminuant ainsi la sécrétion d'insuline et la production d'androgènes dans les cellules thécales des ovaires. Une production accrue de SHBG est également présente, permettant de diminuer les androgènes circulants. De plus, un léger effet direct sur les cellules thécales est probable, diminuant également la production d'androgènes (Elnashar et al., 2007 ; Song et al., 2020). Il existe de nombreuses études observant ces résultats lorsque la MET est associée ou non au CC (Sharpe et al., 2019, Teede et al., 2018).

En 2008, la méta-analyse de Creanga et al. démontrait qu'en associant le CC à la MET, la probabilité d'ovulation (OR = 4,39) et de grossesse (OR = 2,67) augmente par rapport au CC seul. Cette constatation est retrouvée surtout chez les patientes résistantes au CC et/ou obèses. Cependant, aucune preuve que la MET améliore le taux de naissances vivantes seule ou avec le CC n'a été observée par rapport au CC seul.

Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de Sharpe et al., en 2019, incluant 41 études et synthétisant les résultats obtenus en comparant la MET à un placebo, au CC seul ou la combinaison MET+CC comparée au CC seul. La dernière comparaison qui nous intéresse le plus dans le cadre de ce mémoire a montré que les taux d'ovulation (OR 4.97) et les taux de

grossesse (OR 1.62) sont améliorés avec la MET+CC mais un effet sur les taux de naissances vivantes reste incertain. De plus, la metformine apporterait un taux d'hyperstimulation et un risque de grossesse multiple plus faible que lorsque le CC est donné seul. Il n'y a pas d'effet de la MET+CC sur le risque de fausse couche. Les guidelines de Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine de 2017 obtiennent également les mêmes résultats à propos de cette association MET+CC.

Les autres avantages concernant l'utilisation de la MET sont l'amélioration de la tolérance au glucose, de la sensibilité à l'insuline ce qui résulte en la diminution du taux d'insuline circulant et du niveau de testostérone libre.

Outre les avantages de la MET, celle-ci présente quelques inconvénients. La metformine produit des effets indésirables gastro-intestinaux surtout lorsqu'elle est associée au CC (Sharpe et al., 2019). Elle est également responsable d'une augmentation du taux plasmatique d'homocystéine, pouvant entraîner un état de stress oxydatif et ses possibles conséquences chez la femme (Nemati et al., 2017 ; Song et al., 2020).

Dans les 3 études présentées précédemment incluant des femmes résistantes au CC seul, une diminution de la glycémie, de l'insuline à jeun, du niveau de testostérone totale ainsi qu'une augmentation du taux d'ovulation et de grossesse ont été démontrées de façon significative. Dans 2 de ces études, 12 sur 128 femmes ont eu des effets indésirables gastro-intestinaux principalement.

De toute évidence, cela confirme le potentiel de la metformine dans cette indication. L'intérêt d'une association MET+CC constitue donc une alternative intéressante à exploiter lors d'une résistance au CC ou en cas d'obésité. Néanmoins, toutes les femmes CC résistantes ne sont pas éligibles à recevoir cette association. Les femmes avec une intolérance glucidique, obèses peuvent se voir prescrire cette combinaison MET+CC (Teede et al, 2018).

La poursuite de la MET pendant la grossesse reste encore, à ce jour, sujette à débat. La MET durant la grossesse ne montre pas de risque élevé d'anomalies congénitales et apporterait des bénéfices aussi bien chez la mère (notamment moins de risques de diabète gestationnel) que chez l'enfant (moins de risques de retard de croissance). Cette poursuite n'est envisagée que dans le cadre d'un diabète de type 2 et lors d'un diabète gestationnel (Hyer et al., 2018).

Discussion sur la N-acétylcystéine

Pour les divers inconvénients de la MET, notamment le fait que cette dernière n'améliore pas le taux de naissances vivantes, le besoin d'utiliser une autre molécule pourrait

être intéressant dans la pratique avant de se tourner vers les gonadotrophines ou le drilling ovarien. C'est ainsi que la NAC a été proposée dans ce rôle. L'activité de la NAC pourrait provenir d'une amélioration de l'activité des récepteurs à l'insuline au niveau des érythrocytes, d'une amélioration de la consommation de glucose cellulaire, ce qui diminue le niveau d'insuline circulante. Une diminution des androgènes libres et de la testostérone totale a lieu ce qui améliore la qualité des ovocytes et par conséquent, le taux d'ovulation et de grossesse (Thakker et al., 2015 ; Song et al., 2020 ; Devi et al., 2021).

La NAC possède également d'autres effets biologiques qui pourraient probablement être exercés aussi au niveau des ovaires comme un effet anti-apoptotique, antioxydant, protecteur contre l'ischémie focale, hypolipidémiant, inhibiteur du métabolisme des phospholipides, de la libération de cytokines pro-inflammatoires et de l'activité de la protéase. L'effet antioxydant provient de la production de la glutathion synthétase et de glutathion qui est un puissant antioxydant. Celui-ci inhibe le stress oxydatif en protégeant les récepteurs à l'insuline des agents oxydants ce qui permet de prévenir l'hyperinsulinisme. De plus, elle permet de réduire les taux sériques d'homocystéine, à l'inverse de la MET (Thakker et al., 2015 ; Song et al., 2020 ; Devi et al., 2021).

Tous ces effets mènent à une amélioration de l'IR, à une meilleure folliculogénèse et par conséquent, à un meilleur taux d'ovulation et de grossesse. Une hausse du taux d'ovulation et du taux de grossesse est observée dans les études d'Elnashar et al., 2007 et Hashim et al., 2010. Néanmoins, ces taux d'ovulation et de grossesse ne sont pas aussi élevés que les taux obtenus avec la MET. La méta-analyse de Thakker et al., 2015 qui reprend 8 études avec un total de 910 femmes, elle, ne montre pas de différence par rapport à ce taux de grossesse lorsque l'on compare NAC+CC et MET+CC (OR = 1,05 [IC95 : 0,33-3,27]). Des résultats équivalents sont observés dans la méta-analyse de Song et al., 2020. L'étude de Nemati et al., 2017 montre qu'après 8 et 12 semaines, les taux d'ovulation et de grossesse sont meilleurs dans le groupe NAC+CC que le groupe MET+CC. Cela suggère que la durée de traitement est à prendre en compte afin d'observer les effets bénéfiques de la NAC ou alors, qu'une augmentation de la sensibilité au CC d'un cycle à l'autre provoquerait ce résultat.

Les résultats de ces outcomes varient d'une étude à l'autre notamment par le fait que la présence de biais, l'hétérogénéité inter-études, le petit nombre d'individus et la variation de durée des traitements peuvent affecter les résultats obtenus.

Ensuite, d'autres résultats reviennent très fréquemment dans les études comme une diminution significative de l'IMC à long terme, de la testostérone totale, du taux sérique d'androgènes (car SHBG augmente), une augmentation du nombre de follicules matures liée à

l'effet anti-apoptotique, de l'épaisseur de l'endomètre. Dans la méta-analyse de Song et al., 2020, cette diminution de l'IMC et de la testostérone totale était même plus marquée dans le groupe NAC que dans le groupe MET (OR proche de 0 néanmoins). Une diminution des marqueurs biochimiques liés à l'IR (glycémie, insuline à jeun, rapport glycémie/insuline à jeun, HOMA-IR) provoque une amélioration de la sensibilité à l'insuline et l'utilisation du glucose.

Concernant sa tolérance, la NAC possède un profil de toxicité faible. Dans les 3 études analysées, la NAC paraît être bien tolérée. Cette constatation est soutenue par de nombreuses autres études. Néanmoins ces études se font sur une courte période et d'éventuels effets indésirables associés à une prise à long terme ne sont pas connus. Il y a donc un besoin de réaliser des études avec des plus longues périodes pour évaluer la sécurité de cette molécule et son efficacité (Song et al., 2020 ; Devi et al., 2021). La revue systématique de Calverley et al., 2021 évaluant la sécurité à long terme de la NAC à haute dose (jusque 3 g/jour) dans le traitement des maladies respiratoires chroniques permet déjà de nous rassurer sur la sécurité de la NAC à long terme.

Outre ses potentiels avantages qu'il convient de confirmer à l'aide d'études plus robustes et d'une plus longue durée, économiquement parlant, en Belgique, la NAC est un peu plus chère que la metformine. Cependant elle reste toujours moins chère que les interventions alternatives comme le drilling ovarien et les gonadotrophines (une vingtaine d'€ contre une centaine d'€). Néanmoins, un remboursement des gonadotrophines peut donner droit, sous certaines conditions, à 6 cycles remboursés. Un forfait de PMA existe également, réduisant considérablement ce prix (Inami, 2020).

Un second avantage par rapport aux autres alternatives est que la NAC ne nécessite pas d'intervention hospitalière et elle n'est pas aussi invasive que le drilling ovarien par laparoscopie ou les gonadotrophines par injection. La prise par voie orale reste un atout considérable.

Deux études sur les 3 présentées ci-dessus (Elnashar et al., 2007 ; Hashim et al., 2010) nous montrent que sur un court terme, la NAC(+CC) donne moins de réponse que la MET(+CC). À plus long terme, les études de Oner & Muderris, 2011 et de Ritz et al., 2005 ont démontré que la NAC améliorait plusieurs outcomes notamment le niveau de testostérone libre et la sensibilité à l'insuline. Elnashar et Hashim en ont même conclu que le traitement de la NAC à court terme n'était pas suffisant pour produire les bénéfices métaboliques et hormonaux de la NAC. En admettant que l'étude de Nematy soit exempte de biais, le traitement à long terme de la NAC+CC montre également de bons résultats et surpasse même la MET+CC.

VII. Conclusion

Le niveau d'évidence soutenant l'utilisation de la NAC chez des femmes CC-résistantes est assez faible. À ce jour, très peu d'études ont mis en évidence un effet bénéfique de la NAC+CC sur les taux d'ovulation et de grossesse par rapport à la MET+CC.

La N-acétylcystéine, avec ses propriétés antioxydantes, anti-apoptotiques et hypolipémiantes a prouvé qu'elle est bien tolérée, sûre et peu coûteuse. Celle-ci pourrait être considérée comme un traitement adjuvant pour améliorer l'induction de l'ovulation chez les patientes atteintes du SOPK et résistantes au citrate de clomifène dû à une résistance à l'insuline ou une obésité, qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas au traitement par la metformine. Néanmoins, dans les articles analysés et brièvement discutés, les résultats divergent concernant sa capacité à induire une ovulation et à obtenir une grossesse chez ces femmes CCR. Par manque de clarté à propos de son rôle et des résultats insuffisants, cela ne permet pas de conclure en faveur de l'utilisation de cette molécule par rapport à la metformine.

À l'avenir, des RCT bien conçues avec un temps de suivi plus long devraient être réalisées pour confirmer ces faits. De plus, l'intégration d'un nombre plus élevé de participantes donnerait plus de précision dans les résultats. Préciser la taille des effets observés est également souhaité, surtout si la puissance statistique des tests effectués est élevée. Un critère à prendre en compte est l'impact de l'hétérogénéité des phénotypes du SOPK des patients inclus dans diverses études. Cela rend les conclusions des méta-analyses hasardeuses. De même les populations hétérogènes étudiées ne permettent pas de déterminer si un sous-groupe particulier de patientes tirerait bénéfice d'un traitement par la NAC. Enfin, dans les études précitées, le diagnostic de résistance à l'insuline n'est pas explicité de même que les modes d'évaluation de l'IR sont multiples et variés.

VIII. Les références

- Articles

- Badawy A, State O & Abdelgawad, S. (2007). N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome : A cross-over trial. **Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica**, 86(2), 218-222.
- Balen A (2004) The pathophysiology of polycystic ovary syndrome : trying to understand PCOS and its endocrinology, **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, 18(5), 685-706.
- Boudhrâa K, Mahrsi R, Ayachi A, Gara MF (2007) Rôle de la metformine dans la prise en charge de l'infertilité du syndrome des ovaires polykystiques hors fécondation in vitro. **La lettre du gynécologue.**;(327):8-10.
- Bulsara J, Patel P, Soni A & Acharya S (2021). A review : Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. **Endocrine and Metabolic Science**, 3, 100085.
- Calverley, P., Rogliani, P., & Papi, A. (2021). Safety of N-Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases : A Review. **Drug Safety**, 44(3), 273-290.
- Cheraghi, E, Soleimani Mehranjani, M, Shariatzadeh, S. M. A, Nasr Esfahani, M. H. & Alani, B (2018). N-Acetylcysteine Compared to Metformin, Improves The Expression Profile of Growth Differentiation Factor-9 and Receptor Tyrosine Kinase c-Kit in The Oocytes of Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. **International Journal of Fertility & Sterility**, 11(4), 270-278.
- Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, & Witkop CT (2008). Use of metformin in polycystic ovary syndrome : A meta-analysis. **Obstetrics and Gynecology**, 111(4), 959-968.
- Dasgupta M, Roy TK, Mitra PS, Adhikari S, Bag T (2015) Is N-acetylcysteine a better Insulin Sensitizer than Metformin in Polycystic Ovarian Syndrome ? **Andrology & Gynecology : Current Research** 3:3
- Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Reyftmann L, Hedon B & Dechaud H (2009). Infertilité du couple : De l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique. **Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction**, 38, F9-F18.
- Declaye D, Maiter D, Cuvelier M, Vanden Daelen A, de Montjoye L, Baeck M. (2017) Dermatologie et endocrinologie, **Pause dermatologique Louvain Med**; 136 (9): 529-536
- Delarue J, Allain G, Guillermin S (2006) Le Syndrome Métabolique. **Nutrition Clinique et Métabolisme**, 20 (2), 114–117.

- Devi N, Boya C, Chhabra M, & Bansal D (2021). N-acetyl-cysteine as adjuvant therapy in female infertility : A systematic review and meta-analysis. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, 32(5), 899-910.
- Dogné JM (2019). Biochimie humaine : chapitre 2.7 La reproduction [Diapositives]. **Webcampus**.
- Doux fils, J. (2020). Pharmacologie appliquée, chapitre 7 : Gynécologie-obstétrique [Diapositives]. **Webcampus**.
- Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simon T, Christin-Maitre S (2010) Rôle de la metformine dans le SOPK, **Annales d'Encrinologie**, 71, 27-32
- Elnashar A, Fahmy M, Ahmad Mansour A., & Ibrahim K. (2007) N-acetyl cysteine vs. metformin in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective randomized controlled study, **Fertility and Sterility**, 88(2), 406-409.
- Foretz M, Viollet B (2014) Les Nouvelles Promesses de La Metformine - Vers Une Meilleure Compréhension de Ses Mécanismes D'action. **Med Sci (Paris)**, 30 (1), 82–92.
- Hatem Abu Hashim, MRCOG, Anwar K. & Rafat Abd El-Fatah (2010) N-Acetyl Cysteine Plus Clomiphene Citrate Versus Metformin and Clomiphene Citrate in Treatment of Clomiphene-Resistant Polycystic Ovary Syndrome : A Randomized Controlled Trial, **Journal of Women's Health**, 19(11) ; 2043-2048.
- Hyer S, Balani J & Shehata H. (2018) Metformin in Pregnancy : Mechanisms and Clinical Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, 19(7), 1954.
- Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, Dabadghao P, Darendeliler F, Elbarbary NS, Gambineri A, Garcia Rudaz C, Hoeger KM, López-Bermejo A, Ong K, Peña AS, Reinehr T, Santoro N, Tena-Sempere M, Tao R, Lee PA (2017). An International Consortium Update : Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. **Hormone Research in Paediatrics**, 88(6), 371-395.
- Imaouen M, Ameziane Hassani F, El Ouahabi H (2017) Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques (à propos de 63 cas), **Annales d'Endocrinologie**, 78, 380-381.
- Kavya A & Manju P (2018) Comparison of N-acetyl cysteine with metformin on clinical profile in anovulatory infertile women with PCOS, **International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology** ; 2(3): 119-122
- Maged AM, Elsayah H, Abdelhafez A, Bakry A & Mostafa WA. (2015). The adjuvant effect of metformin and N-acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(8), 635-638.

- Marotta ML (2018). Le Syndrome des Ovaires Micropolykystiques : état de la question en 2018. [Diapositives]. **CHU UCL Namur**.
- Mavromati, M., Philippe, J. (2015). Syndrome des ovaires polykystiques : quoi de neuf ? **Rev Med Suisse** ; 1(477), 1242 - 1245
- Monniaux, D - Mandon-Pépin, B - Monget, P (1999) L'atrésie folliculaire, un gaspillage programmé., **Med Sci (Paris)**, 15 (2) ; 157-66
- Nemati M, Nemati S, Taheri AM, Heidari B (2017) Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome, **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, 46,(7) ; 579-585.
- Oner G, & Muderris II (2011). Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin vs N-acetyl-cysteine in women with polycystic ovary syndrome. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, 159(1), 127-131.
- Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D (2013) Hyperandrogénie Féminine. **La Presse Médicale**, 42 (11), 1487–1499.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, (2017) Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. **Fertil Steril** ;108: 426-41
- Puder J, Pralong F (2009). 'Syndrome des ovaires polykystiques et résistance à l'insuline', **Rev Med Suisse**, 5 (198) ; 779 – 782
- Rind L, Ahmad M, Khan MI, Badruddeen null, Akhtar J, Ahmad U, Yadav C & Owais, M. (2021). An insight on safety, efficacy, and molecular docking study reports of N-acetylcysteine and its compound formulations. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**.
- Rizk AY, Bedaiwy MA & Al-Inany HG (2005). N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, 83(2), 367-370.
- Rosenfield RL & Ehrmann DA (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) : The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. **Endocrine Reviews**, 37(5), 467-520.
- Saha L, Kaur S, Saha PK (2013) N-Acetyl Cysteine in Clomiphene Citrate Resistant Polycystic Ovary Syndrome: A Review of Reported Outcomes. **J Pharmacol Pharmacother**, 4 (3), 187–191.
- Salehpour S, Sene AA, Saharkhiz N, Sohrabi MR & Moghimian, F. (2012). N-Acetylcysteine as an adjuvant to clomiphene citrate for successful induction of ovulation in infertile patients with

polycystic ovary syndrome. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, 38(9), 1182-1186.

Sanchez-Garrido MA & Tena-Sempere M (2020). Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome : Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. **Molecular Metabolism**, 35, 100937.

Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ & Balen AH (2019) Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome, **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 12, 1-152

Song Y, Wang H, Huang H & Zhu Z (2020). Comparison of the efficacy between NAC and metformin in treating PCOS patients : A meta-analysis. **Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, 36(3), 204-210.

Smithson DS, Vause TDR. & Cheung AP (2018). No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, 40(7), 978-987.

Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ & International PCOS Network. (2018). International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. **Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI)**, 201.

Thakker D, Raval A, Patel I & Walia R (2015). N-acetylcysteine for polycystic ovary syndrome : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Obstetrics and Gynecology International**, 817849.

Torre A, Fernandez H (2007) Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques (SOPK). **Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction**, 36 (5), 423-446.

- Sites internet

AquaPortail., « Atrésie folliculaire : définition et explications ». <https://www.aquaportail.com/definition-11944-atresie-folliculaire.html>. Page consultée le 14 avril 2021.

Brussels IVF « FIV - ICSI - FRET – MIV ». [http://www.brusselsivf.be/maturation-in-vitro-\(miv\)?doscroll=true#NavL3](http://www.brusselsivf.be/maturation-in-vitro-(miv)?doscroll=true#NavL3) (Page consultée le 17 janvier 2022.)

CBIP – La metformine. <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4325> (Page consultée le 20 décembre 2021)

CBIP – La N-acétylcystéine. https://www.cbip.be/fr/chapters/5?frag=4002&trade_family=16071
(Page consultée le 21 décembre 2021)

Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Résumé des caractéristiques du produit – Androcur 10 mg ». [En ligne]. <https://www.cbip.be/fr/start> (Page consultée le 15 août 2021).

Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Résumé des caractéristiques du produit – Clomid 50 mg ». [En ligne]. <https://www.cbip.be/fr/start> (Page consultée le 16 août 2021).

Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Résumé des caractéristiques du produit – Femara 2,5 mg ». [En ligne]. <https://www.cbip.be/fr/start> (Page consultée le 16 août 2021).

Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Résumé des caractéristiques du produit – Lysomucil 600 mg ». [En ligne]. <https://www.cbip.be/fr/start> (Page consultée le 21 décembre 2021).

Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Résumé des caractéristiques du produit – Metformine Mylan 500 mg ». [En ligne]. <https://www.cbip.be/fr/start> (Page consultée le 20 décembre 2021).

Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Résumé des caractéristiques du produit – Puregon ». [En ligne]. <https://www.cbip.be/fr/start> (Page consultée le 21 décembre 2021).

Clinique de l'obésité Namur « Grossesse après chirurgie bariatrique : quels sont les risques en Belgique ? ». <https://www.obesitebelgique.be/page/grossesse-apres-chirurgie-bariatrique-risques-possibles-belgique.html> (Page consultée le 16 janvier 2022)

Docteur Benchimol « Syndrome des ovaires polykystiques » <https://docteur-benchimol.com/syndrome-des-ovaires-polykystiques> (Page consultée le 31 janvier 2021)

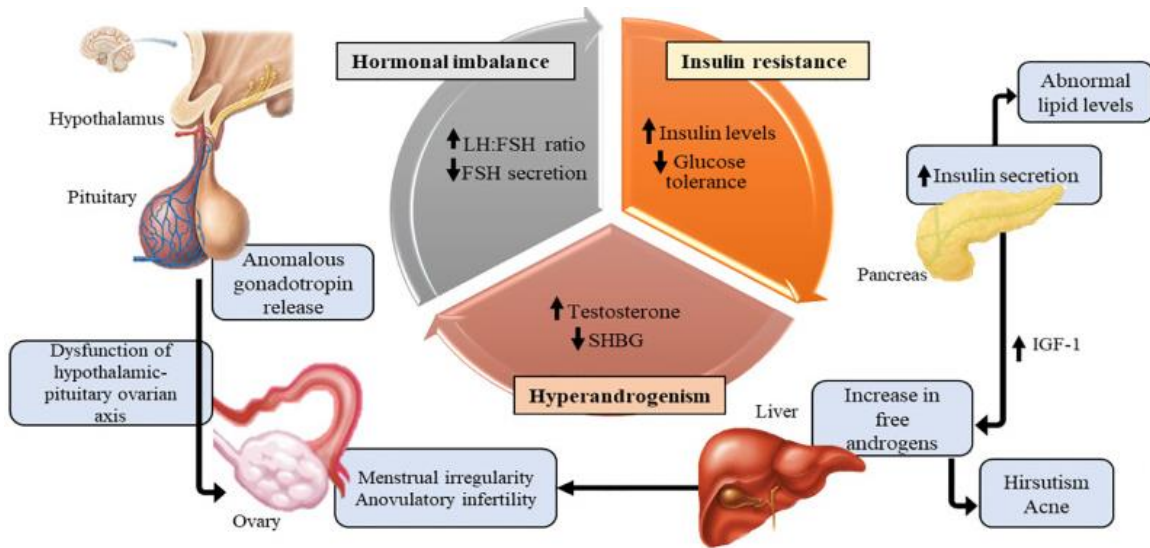
Édition professionnelle du Manuel MSD. (2020) « Aménorrhée—Gynécologie et obstétrique. » <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%20cologie-et-obst%20trique/troubles-menstruels/am%20norrh%20e> (Page consultée le 16 janvier 2022.)

GHdC « FIV classique ou ICSI » <https://www.ghdc.be/fiv-classique-ou-icsi> (Page consultée le 7 mars 2021.)

Haute Autorité de Santé (2006) « Mesure de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion ». https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498730/fr/mesure-de-l-insulinoresistance-et-de-l-

IX. Les annexes

Annexe 1 : Résumé du mécanisme physiopathologique du SOPK (Bulsara et al., 2020).



Annexe 2 : les zones androgéno-dépendantes évaluées pour établir le score de Ferriman-Gallwey (Torre & Fernandez, 2007).

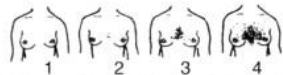
Lèvre supérieure



Menton



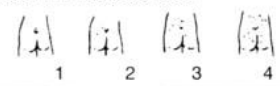
Poitrine



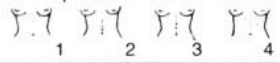
Partie supérieure du dos



Moitié inférieure du dos.



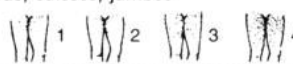
Moitié supérieure de l'abdomen



Moitié inférieure de l'abdomen



Bras, cuisses, jambes



Avant-bras



Annexe 3 : Le score de Ludwig (Redenhair, 2019).



Annexe 4 : acanthosis nigricans (Healthline, 2021 ; Huidarts).



Publication	Nombre de participantes	Durée de l'étude	L'intervention et le comparateur	Les critères d'inclusion	Les critères d'exclusion	Outcomes évalués
Elnashar et al., 2007	MET : 31 NAC : 30 Total : 61	6 semaines	NAC : 600 mg 3x par jour MET : 500 mg 3x par jour	Femmes avec SOPK, CCR, âgées entre 18 et 39 ans, période d'infertilité de plus de 2 ans, pas d'autre traitement pour l'infertilité depuis au moins 2 mois.	Antécédents de chirurgie pelvienne ou facteur d'infertilité autre que l'anovulation, troubles endocriniens comme hypo-thyroïdie ou hyperthyroïdie, Hyperprolactinémie ou Syndrome de Cushing, pathologie organique utérine ou ovarienne, hyperglycémie (glycémie à jeun >100 mg/dL).	1 ^{aire} : Taux d'ovulation 2 ^{aire} : les modifications du profil hormonal (IMC, rapport taille-hanches, cycle menstruel, hirsutisme, glycémie à jeun, insuline à jeun, rapport glucose à jeun-insuline à jeun et testostérone total)
Hashim et al., 2010	MET + CC : 97 NAC + CC : 95 Total : 192	5-6 semaines	NAC : 600 mg 3x par jour MET : 500 mg 3x par jour + CC : 100 mg du jour 3 au jour 7	Femmes avec SOPK, CCR	Autres causes d'infertilité, de diabète, tabagisme, consommation d'alcool, l'âge > 40 ans, reçu des hormones sexuelles, gonadotrophines, metformine ou des médicaments connus pour affecter le métabolisme des lipides ou la sécrétion d'insuline pendant les 6 mois précédents	1 ^{aire} : taux d'ovulation 2 ^{aire} : taux de grossesse, nombre de follicules en croissance et matures, taux sériques d'œstrogènes et de progestérone, épaisseur de l'endomètre post-traitement, taux de fausse couche.
Nemati et al., 2017	MET + CC : 54 NAC + CC : 54 Total : 108	12 semaines (+ évaluation à court terme à 8 semaines)	NAC : 600 mg 3x par jour à partir du 3 ^e j du cycle MET : 500 mg 3x par jour à partir du 3 ^e j du cycle + CC : 100 mg du jour 5 au jour 9	Femmes avec SOPK, CCR, infertiles depuis au moins un an, une analyse de sperme du conjoint normale, des trompes perméables à l'hystérosalpingographie	Reçu autres traitements hormonaux ou contre l'infertilité ATCD d'insuffisance hépatique et rénale, diabète sucré, maladie cardiovasculaire, insuffisance ovarienne prématurée, syndrome de Cushing, facteurs de stress excessifs (métaboliques, physiques ou psychologiques), toute tumeur sécrétant des androgènes et chimiothérapie et radiothérapie dans la cavité pelvienne ou chirurgie des ovaires.	1 ^{aire} : Taux d'ovulation et de grossesse biochimique, 2 ^{aire} : IMC, SHBG, testostérone total, score d'hirsutisme, LH, FSH, E2, Rapport LH/FSH, épaisseur de l'endomètre, nombre de follicules matures, insuline à jeun, et glycémie à jeun.

Annexe 5 : Caractéristiques des 3 études choisies.

X. La méthodologie

Tout d'abord, pour écrire la première partie du mémoire, je me suis penchée sur des guidelines, notamment une guideline que ma promotrice m'a envoyée ainsi que des revues et des articles scientifiques. Pour approfondir ces informations, j'ai effectué des recherches sur les différentes bases de données mises à ma disposition avec des MeSH adaptés au sujet recherché. J'ai également consulté les RCP des différents traitements liés au SOPK via le Centre Belge d'Informations Pharmacothérapeutiques (CBIP).

Pour en savoir davantage sur les molécules intéressées de la deuxième partie de mon mémoire, à savoir la metformine et la N-acétylcystéine, j'ai consulté le CBIP et également des catalogues scientifiques comme PubMed et Science direct, EM consulte,...

Ensuite, pour choisir les 3 articles à présenter dans ce travail, j'ai effectué la méthodologie qui se trouve à la page 29 de ce mémoire.

Pour appuyer mes propos dans la partie discussion, j'ai cherché, sur les différentes bases de données, des revues systémiques ou méta-analyses en lien avec mon sujet de recherche et en utilisant les MeSH suivants : « Polycystic ovary syndrome », « acetylcysteine », « metformine », « clomiphene citrate », « résistance », « ovulation rate », « pregnancy rate », ... J'ai également restreint mes recherches en utilisant les filtres de la base de données lorsque cela était nécessaire.

Le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) est un désordre hormonal d'origine ovarienne ou même centrale, se produisant chez les femmes en âge de procréer. Il peut mener, chez une femme sur 10, à une série de potentiels signes cliniques/biologiques comme des troubles du cycle, de l'infertilité, une résistance à l'insuline, de l'obésité avec les problèmes cardiovasculaires associés ainsi que des signes cliniques dermatologiques. Pour commencer, une description globale de la maladie et des traitements de l'infertilité y sera décrite.

Ensuite, ce mémoire se penchera en particulier sur l'infertilité et la résistance au citrate de clomifène citrate qui peut être retrouvée chez 15 à 40 % des femmes infertiles. La N-acétylcystéine est proposée en tant qu'inducteur de l'ovulation. À la suite d'une approche descriptive des molécules concernées, trois études comparant son efficacité et sa sécurité par rapport à la metformine, qui est déjà connue dans cette indication, seront détaillées et une conclusion y sera apportée.

PolyCystic Ovary Syndrome (PCOS) is a hormonal disorder of ovarian or even central origin, occurring in women of reproductive age. It can lead, in one out of 10 women, to a series of potential clinical/biological outcomes such as cycle disorders, infertility, insulin resistance and obesity with associated cardiovascular problems as well as dermatological clinical signs.

To begin, a general description of the disease and infertility treatments will be described. Thereafter, this dissertation will focus on infertility and clomiphene citrate resistance which can be found in 15-40 % of infertile women. N-acetylcysteine is proposed as an ovulation inducer.

Following a descriptive approach of the concerned molecules, three studies comparing their efficacy and safety with metformin, which is already known in this indication, will be detailed and a conclusion will be dressed.

