



HAL
open science

Le syndrome des ovaires polykystiques : prise en charge à l'officine et place/intérêt du myo-inositol

Alizée Boinet

► To cite this version:

Alizée Boinet. Le syndrome des ovaires polykystiques : prise en charge à l'officine et place/intérêt du myo-inositol. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01812002

HAL Id: dumas-01812002

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01812002v1>

Submitted on 11 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Alizée Boinet

**Le syndrome des
ovaires polykystiques :
prise en charge à
l'officine et place /
intérêt du myo-inositol**

**Thèse soutenue à Rennes
le 22 novembre 2017**

devant le jury composé de :

Madame le Professeur Michèle DAVID

*Maître de conférences, Université de Rennes 1 /
Président de thèse*

**Madame le Professeur Valérie
LECUREUR**

*Maître de conférences, Université de Rennes 1 /
Directeur de thèse*

**Madame le Docteur Colette LE
GUEDARD**

*Docteur en Pharmacie à la Pharmacie de Penthièvre,
Yffiniac (22) / Membre du jury*

Madame le Docteur Marie PINOT

Docteur en Médecine, Rennes (35) / Membre du jury

**LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTÉ DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
UNIVERSITÉ DE RENNES 1, ANNÉE 2016-2017**

Professeurs

BOUSTIE Joël

BURGOT Gwenola

DONNIO Pierre Yves

FAILI Ahmad

FARDEL Olivier

FELDEN Brice

GAMBAROTA Giulio

GOUGEON Anne

LAGENTE Vincent

LE CORRE Pascal

LORANT (BOICHOT) Elisabeth

MOREL Isabelle

SERGENT Odile

SPARFEL-BERLIVET Lydie

TOMASI Sophie

URIAC Philippe

VAN DE WEGHE Pierre

VERNHET Laurent

Professeurs associés

BUREAU Loïc

DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites

CILLARD Josiane

GUILLOUZO André

ATER

HATAHET Tamer

SMIDA Imen

COUM Amandine

Maîtres de conférences

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence

GOUAULT Nicolas

ANINAT Caroline

HITTI Eric

AUGAGNEUR Yoann

JEAN Mickaël

BEGRICHE Karima

JOANNES Audrey

BOUSARGHIN Latifa

LECUREUR Valérie

BRANDHONNEUR Nolwenn

LE FERREC Eric

BRUYERE Arnaud

LE PABIC Hélène

BUNETEL Laurence

LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice

CHOLLET-KRUGLER Marylène

LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise

COLLIN Xavier

MARTIN-CHOULY Corinne

CORBEL Jean-Charles

MINET Jacques

DAVID Michèle

NOURY Fanny

DELALANDE Olivier

PINEL-MARIE Marie-Laure

DELMAIL David

PODECHARD Normand

DION Sarah

POTIN Sophie

DOLLO Gilles

RENAULT Jacques

GICQUEL Thomas

ROUILLON Astrid

GILOT David

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Madame David Michèle

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Je garde en mémoire l'enthousiasme avec lequel vous nous avez transmis vos connaissances et votre disponibilité pour les étudiants qui font de vous un professeur estimé. Par votre expérience dans les thèses, je sais que vous jugerez mon travail avec l'attention qu'il se doit. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame Lecureur-Rolland Valérie

Pour votre disponibilité en tant que directrice de thèse, pour le temps et l'attention que vous m'avez accordés tout au long de mon travail, pour vos conseils avisés, pour la rapidité avec laquelle vous apportiez vos corrections, vous avez toute ma reconnaissance. J'ai pu bénéficier de votre enseignement au cours de mes études, vos connaissances et votre rigueur professionnelle m'ont ainsi amené à me tourner vers vous pour suivre ce travail. Merci encore, vous avez toute ma gratitude pour avoir accepté de diriger cette thèse et de la juger.

A Madame Le Guedard Colette

C'est pour moi un plaisir que vous ayez accepté de faire partie de mon jury, comme l'aboutissement de votre accompagnement tout au long de mes six années d'études. Merci pour tout ce que vous avez pris le temps de m'enseigner, pour le temps que vous m'avez consacré et pour la confiance que vous m'avez témoignée depuis mon premier stage en officine et jusqu'à l'obtention de mon diplôme. Je commence aujourd'hui ma vie professionnelle en gardant votre professionnalisme et votre amour du métier comme modèles.

Madame Pinot Jacob Marie

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant ce rôle de jury. De par votre profession, vos connaissances et la qualité de vos enseignements, je sais que vous serez parfaitement qualifiée pour juger mon travail. Pour l'intérêt que vous y porterez, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ceux qui m'ont formée et accompagnée pendant mes six années de faculté

A Madame Joly Maryvonne

Si votre parcours professionnel s'est arrêté quelques temps avant la fin de mes études, vous m'avez enseigné avec bienveillance et m'avez transmis votre passion grâce à votre dynamisme et votre disponibilité, m'apprenant à toujours agir en professionnel et à adopter un œil critique en toute circonstance. Je n'aurais pu espérer meilleure formation que celle que j'ai reçue au sein de la Pharmacie de Penthivière.

A l'équipe de la Pharmacie de Penthivière

Pour votre accueil, votre gentillesse, l'intérêt que vous avez porté à mon apprentissage du métier, pour les bons moments passés et votre soutien. Pour toutes les fois où je vous ai sollicités, notamment pendant ces six derniers mois de stage, merci. Je garderai toujours un souvenir agréable de ces premières années en officine à vos côtés.

Aux équipes des Pharmacies de la Baie et des Kaolins

Pour votre accueil, votre disponibilité et le temps que vous m'avez consacré au cours de mes emplois étudiants. Vous m'avez, au cours de ces années, guidée et confortée dans mon choix d'orientation professionnelle.

A tous ceux qui m'ont soutenue au cours de ces six années de formation

A mes amies nouvellement pharmaciennes

Ludivine, Chloé, Anissa, Marion, Audrey, Marie, Chabnam, Irina et Alizée. Pour ces six années de joie, d'entraide et de soutien, pour les bons moments passés autour d'un café à la fac entre deux cours, pour m'avoir supportée en TP, pour les petites soirées détente, pour les fous rires et les délires quand la fatigue se faisait sentir... Je garderai grâce à vous un souvenir impérissable de mes années faculté.

A mes amis de plus ou moins longue date, Quessoyais et Hénonnais

Pour votre soutien inconditionnel tout au long de ces années d'études, pour l'affection et l'attention que vous m'avez témoignées. Pour les moments de détente imposés quand vous me voyiez fatiguée, me permettant de m'évader temporairement du travail. Vous êtes toujours restés présents malgré mon manque de disponibilité et je vous en remercie.

A mes amies de lycée

Pascaline, nos moments de détente étaient une parenthèse indispensable, merci pour ton soutien et pour nos appels « rapides » qui s'éternisaient des heures, pour ton réconfort dans les moments plus difficiles. Aurore : ma coloc, pour le soutien mutuel qu'on s'est apporté dès notre PACES, pour les moments de délire après une journée de travail assises dans la cuisine ou à même le sol dans le couloir, pour la chasse aux prises défectueuses, pour nos chansonnettes, pour nos retours de soirées inoubliables... Merci pour tout à toutes les deux.

A François

Pour son amour, son humour, pour m'avoir accompagnée dans les moments plus difficiles, supportée en période d'examens et nourrie de chocolat pour me remonter le moral. Pour avoir réussi à me changer les idées dans cette même période, ce qui est un petit miracle, et pour ne pas avoir douté une seconde de ma réussite. Se lançant tous les deux dans la vie active, c'est une nouvelle étape de la vie qui nous attend désormais.

A ma famille, mes parents et mon frère Alexandre

Pour m'avoir soutenue aussi bien moralement que financièrement durant ces six années et avoir toujours cru en ma réussite. Pour votre patience face à mes changements d'humeur en période d'examens, pour les allers-retours faits à Rennes pendant deux ans... Vous avez contribué à ma réussite, merci.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES.	2
SERMENT DES APOTHICAIRES	4
REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIÈRES	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
LEXIQUE DES ABBREVIATIONS.....	14
GLOSSAIRE	15
I. INTRODUCTION.....	17
II. RAPPELS PHYSIO-ANATOMIQUES.....	19
II.A. LES OVAIRES.....	19
II.B. L'UTERUS	20
II.C. CYCLE SEXUEL FEMININ.....	22
<i>II.C.1. Composantes du cycle sexuel</i>	<i>22</i>
<i>II.C.2. Le cycle ovarien et/ou cycle endométrial.....</i>	<i>23</i>
II.C.2.a. La phase folliculaire (pré-ovulatoire).....	23
II.C.2.b. L'ovulation	24
II.C.2.c. La phase lutéale.....	24
<i>II.C.3. Contrôle hormonal du cycle ovarien</i>	<i>25</i>
II.C.3.a. Le contrôle hypothalamo-hypophysaire.....	25
II.C.3.b. Le rétrocontrôle ovarien sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	26
<i>II.C.4. Folliculogenèse et ovogenèse</i>	<i>27</i>
II.D. LES ANDROGENES.....	30
<i>II.D.1. Synthèse ovarienne des androgènes</i>	<i>30</i>
<i>II.D.2. Transport et mécanisme d'action des androgènes.....</i>	<i>32</i>
<i>II.D.3. Rôle des androgènes.....</i>	<i>33</i>
III. LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES.....	34
III.A. PREVALENCE ET DEFINITION.....	34
III.B. CRITERES DIAGNOSTICS ET MANIFESTATIONS CLINIQUES	35
<i>III.B.1. Critères cliniques.....</i>	<i>36</i>
III.B.1.a. Anovulation ou dysovulation.....	37
III.B.1.b. Hyperandrogénie.....	38
<i>III.B.2. Critères biologiques</i>	<i>44</i>
III.B.2.a. Dosage des androgènes.....	44

III.B.2.b.	Dosage des gonadotrophines	46
III.B.2.c.	Dosage des œstrogènes	47
III.B.2.d.	Diagnostics différentiels	47
<i>III.B.3.</i>	<i>Imagerie (échographie)</i>	<i>49</i>
III.C.	MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE	52
<i>III.C.1.</i>	<i>Hyperandrogénie</i>	<i>53</i>
III.C.1.a.	Hyperandrogénie secondaire	53
III.C.1.b.	Hyperandrogénie primaire	55
<i>III.C.2.</i>	<i>Troubles de la maturation folliculaire et de l'ovulation</i>	<i>55</i>
III.C.2.a.	Distinction entre cycle menstruel classique et cycle menstruel altéré dans le cadre du SOPK	55
III.C.2.b.	Dysfonctionnement des cellules de la granulosa	56
III.C.2.c.	Défaut de régulation par la FSH	56
III.C.2.d.	Anomalies ovocytaires	58
<i>III.C.3.</i>	<i>Hyperinsulinisme</i>	<i>58</i>
III.C.3.a.	Prévalence et mécanisme physiopathologique	58
III.C.3.b.	Conséquences physiologiques de l'hyperinsulinisme	59
<i>III.C.4.</i>	<i>Synthèse sur la pathogénie du SOPK</i>	<i>61</i>
III.D.	IMPLICATION DES FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX	61
<i>III.D.1.</i>	<i>Facteurs génétiques</i>	<i>62</i>
<i>III.D.2.</i>	<i>Facteurs environnementaux</i>	<i>62</i>
<i>III.D.3.</i>	<i>Le syndrome des ovaires polykystiques : multiplicité des facteurs causals</i>	<i>64</i>
III.E.	RISQUES ET COMPLICATIONS A MOYEN ET LONG TERME DU SOPK	65
<i>III.E.1.</i>	<i>Syndrome métabolique</i>	<i>66</i>
III.E.1.a.	Obésité et tour de taille	66
III.E.1.b.	Hypertension artérielle	68
III.E.1.c.	Troubles lipidiques	69
III.E.1.d.	Insulinorésistance, troubles glucidiques et diabète	69
<i>III.E.2.</i>	<i>Maladies cardiovasculaires</i>	<i>71</i>
III.E.2.a.	Facteurs de risque cardiovasculaire	71
III.E.2.b.	Conséquences cliniques	72
<i>III.E.3.</i>	<i>Cancer de l'endomètre</i>	<i>73</i>
<i>III.E.4.</i>	<i>Impact sur la fertilité et complications obstétricales</i>	<i>74</i>
III.E.4.a.	SOPK et infertilité	74
III.E.4.b.	SOPK et fausses couches	75
III.E.4.c.	SOPK et risques obstétricaux	76
<i>III.E.5.</i>	<i>Syndrome d'apnée du sommeil</i>	<i>76</i>
<i>III.E.6.</i>	<i>Impact sur la qualité de vie</i>	<i>77</i>
IV.	PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES A L'OFFICINE ET CONSEILS ASSOCIES	78
IV.A.	MESURES HYGIENO-DIETETIQUES	78

IV.A.1.	<i>Régime alimentaire</i>	78
IV.A.2.	<i>Pratique sportive</i>	79
IV.A.3.	<i>Conseils hygiéno-diététiques au quotidien</i>	80
IV.B.	TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX SPECIFIQUES AU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES	82
IV.B.1.	<i>Traitement de l'hyperandrogénie et de ses manifestations : hirsutisme et acné</i>	82
IV.B.1.a.	La contraception oestroprogestative	83
IV.B.1.b.	Anti-androgéniques	85
IV.B.2.	<i>Traitement des irrégularités menstruelles et protection endométriale</i>	89
IV.B.2.a.	La contraception oestroprogestative	89
IV.B.2.b.	Progestatifs seuls.....	90
IV.B.3.	<i>Traitement de l'infertilité</i>	90
IV.B.3.a.	Citrate de clomifène	90
IV.B.3.b.	Gonadotrophines.....	93
IV.B.4.	<i>Traitement de l'insulinorésistance</i>	97
IV.B.4.a.	Metformine	98
IV.B.4.b.	Thiazolidinediones ou glitazones.....	100
IV.C.	TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ET MESURES ESTHETIQUES COMPLEMENTAIRES	100
IV.C.1.	<i>Hirsutisme</i>	100
IV.C.2.	<i>Acné</i>	102
IV.C.3.	<i>Alopécie</i>	103
IV.C.3.a.	Minoxidil (Alopexy®, Alostil®, Regaine®, Minoxidil conseil...)	104
IV.C.3.b.	Lotions cosmétiques antichute.....	106
V.	LE MYO-INOSITOL, QUELLE PLACE DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES ?	109
V.A.	ORIGINES DE L'INTERET POUR LE MYO-INOSITOL EN TANT QUE TRAITEMENT DU SOPK.....	109
V.B.	SYNTHESE, ROLES PHYSIOLOGIQUES ET IMPLICATION DU MYO-INOSITOL DANS LE SOPK.....	111
V.B.1.	<i>Synthèse et apport du myo-inositol</i>	111
V.B.2.	<i>Rôles physiologiques en tant que molécule signalisatrice et second messenger et implication du Myo-inositol dans le SOPK</i>	111
V.B.2.a.	Implication du Myo-inositol dans la réponse cellulaire à l'insuline	112
V.B.2.b.	Implication du Myo-inositol dans l'ovogenèse	116
V.B.2.c.	Autres rôles potentiels	118
V.C.	EVALUATION DES EFFETS DE LA SUPPLEMENTATION EN MYO-INOSITOL CHEZ LES FEMMES AYANT UN SOPK.....	119
V.C.1.	<i>Influence sur l'insulinorésistance et les paramètres métaboliques</i>	119
V.C.2.	<i>Influence sur l'hyperandrogénie</i>	120
V.C.3.	<i>Influence sur les troubles du cycle et la fertilité</i>	121
V.C.4.	<i>Autres bénéfices potentiels</i>	123
V.D.	PRESENTATION A L'OFFICINE ET CONSEILS ASSOCIES.....	123

VI. CONCLUSION.....	127
VII. PERMIS D'IMPRIMER.....	129
VIII. ANNEXE : CONSEILS HYGIENIQUES, DIETETIQUES ET COSMETIQUES A DESTINATION DE LA PATIENTE SOUFFRANT D'ALOPECIE ANDROGENETIQUE	130
IX. BIBLIOGRAPHIE	132
X. RESUME	149

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

<i>Figure 1 : Coupe transversale d'un ovaire et stades de la folliculogénèse [189]</i>	20
<i>Figure 2 : Structure histologique de la paroi utérine [45]</i>	21
<i>Figure 3 : Conséquences des variations de concentration des hormones ovariennes et hypophysaires sur la folliculogénèse et le cycle menstruel [28].....</i>	23
<i>Figure 4 : Evolution histologique de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel [44].....</i>	25
<i>Figure 5 : Régulation hormonale du cycle menstruel: rôle des hormones hypophysaires et ovariennes [203] ...</i>	27
<i>Figure 6 : Représentation schématique de la folliculogénèse [264].....</i>	28
<i>Figure 7 : Voies et contrôles de la synthèse ovarienne des androgènes</i>	32
<i>Figure 8 : Critères diagnostics du syndrome des ovaires polykystiques selon le consensus de Rotterdam [115]</i>	36
<i>Figure 9 : Zones à considérer pour l'appréciation visuelle de l'hirsutisme selon les critères de Ferriman et Gallway, d'après [120].....</i>	40
<i>Figure 10 : Les différents stades de l'affection acnéique [13].....</i>	41
<i>Figure 11 : Acné de type inflammatoire [210].....</i>	42
<i>Figure 12 : Dégarnissement du cuir chevelu par alopécie androgénique féminine [312]</i>	43
<i>Figure 13 : Arbre décisionnel : conduite à tenir devant une élévation de la testostérone totale d'après [277]... </i>	49
<i>Figure 14 : Ovaire polykystique, aspect échographique typique [265].....</i>	50
<i>Figure 15 : Principales anomalies observées dans la pathogénie du SOPK [46].....</i>	53
<i>Figure 16 : Contrôle de la stéroïdogénèse et coopération entre les cellules de la granulosa et de la thèque [293]</i>	54
<i>Figure 17 : Implication de l'AMH dans la régulation du recrutement folliculaire et la synthèse d'oestrogènes [95]</i>	57
<i>Figure 18 : Majoration de l'hyperandrogénie du SOPK par l'insulinorésistance, d'après [99]</i>	60
<i>Figure 19 : Eléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques [322]</i>	61
<i>Figure 20 : Physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques: un cercle vicieux, d'après [224]</i>	65
<i>Figure 21: Ensemble des complications associées au SOPK, d'après [323].</i>	65
<i>Figure 22 : L'obésité androïde (en forme de pomme) est habituellement retrouvée chez les hommes tandis que l'obésité gynoïde (en forme de poire) est caractéristique du surpoids féminin [153]</i>	67
<i>Figure 23 : Schéma récapitulatif du mécanisme physiopathologique et des conséquences cliniques du SOPK [81]</i>	71
<i>Figure 24 : Facteurs impliqués dans le développement d'un cancer endométrial chez la femme atteinte du SOPK et/ou obèse [216]</i>	74
<i>Figure 25 : Evolution de la symptomatologie associée au syndrome des ovaires polykystiques, d'après [115; 200].....</i>	77

<i>Figure 26 : Protocole d'induction de l'ovulation par la FSH dans le syndrome des ovaires polykystiques [251]</i>	95
<i>Figure 27 : Structure des différents stéréoisomères de l'inositol d'après [71]</i>	110
<i>Figure 28 : Fonctions et bénéfices d'une supplémentation en myo-inositol sur la santé humaine d'après [49; 71; 162]</i>	110
<i>Figure 29 : Voies d'apport et de synthèse du myo-inositol et de ses dérivés [72]</i>	112
<i>Figure 30 : Voies de signalisation cellulaire simplifiées du myo-inositol et de ses dérivés [38]</i>	113
<i>Figure 31 : Implication des inositolphosphoglycanes dans la régulation des taux de glucose sanguin d'après [38; 72; 343]</i>	114
<i>Figure 32 : Implication du myo-inositol dans la régulation des taux calciques intraocytaires d'après [38]</i>	117
<i>Figure 33 : Comparaison de l'activité de l'épimérase insuline dépendante (Fig 1) et du ratio MYO/DCI (Fig 2) entre un groupe de femmes contrôle et un groupe de femmes atteintes du SOPK d'après [155]</i>	118
<i>Figure 34 : Evolution des taux d'insuline chez les femmes SOPK suite à une HGPO, avant et après 8 semaines de supplémentation en myo-inositol [131]</i>	119
<i>Figure 35 : Présentation des compléments alimentaires Inofolic®, Gynositol®, Oligobs Procrea F® et Gametix F® [130; 145; 178; 275]</i>	125

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Score de Ferriman et Gallway évaluant la sévérité de l'hirsutisme féminin, d'après [120]</i>	39
<i>Tableau 2 : Conséquences dermatologiques et gynécologiques de l'hyperandrogénie</i>	43
<i>Tableau 3 : Définition du syndrome métabolique selon les critères de la Fédération internationale du Diabète, 2005 [180]</i>	66
<i>Tableau 4 : Associations oestroprogestatives indiquées dans la prise en charge des manifestations de l'hyperandrogénie d'après [152; 148; 261]</i>	83
<i>Tableau 5 : Gonadotrophines utilisées dans l'induction de l'ovulation [30]</i>	93
<i>Tableau 6 : Avantages, inconvénients et conseils d'emploi des traitements locaux de l'hirsutisme ; d'après [27; 67; 86; 149; 181; 225; 283; 299; 303]</i>	102
<i>Tableau 7 : Indications de traitement en fonction de la sévérité de l'acné établie par le GEA d'après les recommandations de l'ANSM et de la SFD (2015) [14; 15; 93; 118; 304]</i>	103
<i>Tableau 8 : Actifs utilisés au sein des lotions cosmétiques antichute (liste non exhaustive) [39; 40; 69; 209; 227; 271]</i>	107
<i>Tableau 9 : Composition, indication et posologie des principales spécialités à base de myo-inositol</i>	124

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

$\Delta 4$: Delta-4-androstènedione	hMG : human Menopausal Gonadotrophin
17 OHP : 17 Hydroxy Progestérone	HTA : Hypertension Artérielle
AMH : Hormone Antimüllérienne	IGF : Insulin Growth Factor
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	IGF-BP1 : Insulin Growth Factor Binding Protein 1
AMP : Aide Médicale à la Procréation	IMC : Indice de Masse Corporelle
ARNm : Acide Ribonucléique messenger	INH1 : Inhibiteur sélectif de la phosphoprotéine phosphatase 1
Béta-HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope	InsP3 : Myo-inositol-1,4,5-triphosphate
COP : Contraception Oestro-Progestative	InsPs : Inositol-phosphates
CPA : Acétate de Cyprotétone	IPG : Inositol-Phospho-Glycanes
CTI : Cellules théco-interstitielles	IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
DCI : D-chiro-inositol	LDL : Low Density Lipoproteins
DCI-IPG : D-chiroinositolphosphoglycane	LH : Hormone Lutéinisante
DHAS, DHEAS ou SDHA : Déhydroépiandrostérone Sulfate	MYO : Myo-inositol
DHEA : Déhydroépiandrostérone	MYO-IPG : Myo-inositolphosphoglycane
DHT : Dihydrotestostérone	PAI-1 : Plasminogen-Activator Inhibitor type 1
E1 : Estrone	PDH : Pyruvate déshydrogénase
E2 : Estradiol	PP1 : Phosphoprotéine phosphatase 1
EE : Ethinyl Estradiol	PP2C : Phosphoprotéine phosphatase 2C
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche	PPAR-gamma : Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante	RTH : Rapport Taille/Hanche
GDF-9 : Growth Differentiation Factor 9	SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil
GLUT4 : Glucose-transporteur 4	SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques
GnRH ou LHRH : Gonadotropin ou Luteinizing Hormone Releasing Hormone	TeBG ou SHBG : Testosterone Binding Globulin ou Sex Hormon Binding Globulin
GPI : Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol	UI : Unité Internationale
HDL : High Density Lipoproteins	
HOMA indice : Homeostasis Model Accessment of insuline resistance	

GLOSSAIRE

Acanthosis nigricans : dermatose caractérisée par la présence de plaques hyperkératosiques grises ou brunes essentiellement localisées au niveau des zones de frottement : nuque, aisselles, aines, plis des genoux... *Page 69*

Adrénarchie : développement précoce et isolé de la pilosité pubienne et axillaire avant l'âge de huit ans, par maturation précoce des glandes surrénales et/ou une hypersensibilité des récepteurs androgéniques des organes pileux. *Page 37*

Dentellisation : épaissement de l'endomètre qui se creuse de replis riches en glandes sécrétrices sous l'influence de la progestérone et des œstrogènes. *Page 24*

Diabète de type II : hyperglycémie chronique supérieure à 1,26 g/L à jeun et 2 g/L deux heures après un test au glucose. *Page 58*

Gènes candidats : gènes, qui au vu de leurs propriétés ou de leurs produits d'expression protéique, sont supposés responsables d'un comportement physiologique particulier voire de maladies. *Page 62*

Hématométrie : accumulation de sang dans l'utérus causant des crampes abdominales et/ou pelviennes. *Page 87*

Hypertension artérielle gravidique : hypertension artérielle gestationnelle pouvant apparaître à partir de la vingtième semaine d'aménorrhée, sans protéinurie associée. *Page 76*

Intolérance au glucose : ou tolérance abaissée au glucose, définie par une élévation modérée de la glycémie comprise entre 1,10 et 1,26 g/L à jeun et entre 1,40 et 2 g/L deux heures après un test au glucose. C'est une prédisposition au diabète de type II. *Page 62*

Ménarche : âge d'apparition des premières règles. *Page 36*

Métrorragies fonctionnelles : saignements utérins survenant en dehors des règles, indépendamment de toute cause organique, souvent secondaires à des modifications hormonales (hyperœstrogénie, défaut de progestérone). *Page 37*

Obésité androïde : excès de masse grasseuse localisé au niveau de la partie haute du corps, essentiellement distribué au niveau de l'abdomen, avec bas du corps fin. Touchant

essentiellement les hommes, elle se caractérise par un aspect du corps dit en forme de pomme.

Page 67

Oligoménorrhée : diminution de l'abondance et de la fréquence des saignements pendant les menstruations. *Page 36*

Pénétrance : proportion d'individus qui possède un génotype à risque et qui exprime le phénotype correspondant, c'est-à-dire la maladie associée à ce génotype particulier. *Page 62*

Pré-éclampsie : affection de la seconde moitié de la grossesse caractérisée par une hypertension artérielle, une protéinurie et une prise de poids avec œdèmes. Les principaux risques associés sont la souffrance fœtale, l'accouchement prématuré et des lésions vasculaires rénales, hépatiques et/ou cérébrales chez la mère (par libération de substances toxiques par le placenta ischémié). *Page 76*

Régulation épigénétique : mécanismes de régulation induisant une modification de l'expression des gènes sans modification de la séquence de l'ADN, pouvant être transmis à la descendance lors des divisions cellulaires. *Page 34*

Spanioménorrhée : allongement progressif de l'intervalle séparant les règles. *Page 37*

Stroma : tissu conjonctif de soutien d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe. *Page 19*

I. Introduction

Considérée comme l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréer, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une affection hétérogène associée à une multiplicité de tableaux cliniques.

Décrit pour la première fois par Stein et Leventhal en 1935 [310], sa définition actuelle prend en compte des critères cliniques (troubles du cycle menstruel, hyperandrogénie clinique), hormonaux (hyperandrogénie biologique) et/ou échographiques (aspect d'ovaires polykystiques).

Ces critères diagnostics, bien que réunis dans le consensus de Rotterdam, font encore l'objet de controverses en raison de leur présence inconstante [115]. Ils peuvent s'accompagner d'une obésité abdominale, d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle et/ou d'une insulino-résistance, témoignant de l'importance notable du profil métabolique et endocrinologique du syndrome, qui ne se limite donc pas à une simple pathologie gynécologique [114].

Ainsi, les aspects physiopathologiques du syndrome des ovaires polykystiques sont autant de facteurs de risque qui, conjugués, expliquent les possibles conséquences à long terme du syndrome tels que le diabète de type II et/ou les maladies cardiovasculaires [102; 237; 255; 316; 351].

L'enjeu de la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques est donc double : traiter les effets immédiats de la maladie, de manière à restaurer la fertilité et à améliorer la qualité de vie des patientes, et dans un second temps, à prévenir l'apparition des complications métaboliques, obstétricales et cardiovasculaires.

Pour ce faire, le traitement symptomatique du syndrome des ovaires polykystiques repose non seulement sur des thérapeutiques pharmacologiques, mais aussi sur l'éducation thérapeutique, incluant la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et un suivi à long terme de la patiente. Ces mesures font partie intégrante de la prise en charge et devront être maintenues tout au long de la vie de la patiente puisqu'elles participent à la prévention des complications du syndrome des ovaires polykystiques.

Au fil des ans, l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie du SOPK a permis la mise en place de traitements spécifiques. Toutefois, cette connaissance est incomplète et

l'étiologie exacte du syndrome reste encore à élucider. Il continue donc à faire l'objet de recherches ayant pour objectif de faire émerger de nouvelles options thérapeutiques.

Le Myo-inositol est une de ces nouvelles pistes envisagées. Impliqué dans la voie de signalisation à l'insuline, il constitue une alternative thérapeutique intéressante, l'hyperinsulinisme étant reconnu comme un facteur aggravant l'hyperandrogénie caractérisant le syndrome des ovaires polykystiques [7; 247; 313]. Son rôle dans la genèse du syndrome est donc à approfondir afin d'optimiser la prise en charge des patientes.

Cette thèse se décompose ainsi en quatre grandes parties. Nous débuterons par des rappels sur l'anatomie et la physiologie des cycles sexuels féminins, préalable nécessaire à la compréhension des perturbations retrouvées dans le syndrome des ovaires polykystiques. Dans une seconde partie, nous nous concentrerons sur ce dernier, en définissant tout d'abord le syndrome des ovaires polykystiques dans ses aspects cliniques et biologiques. Cette partie sera aussi l'occasion d'expliquer la physiopathologie du syndrome telle qu'elle est connue aujourd'hui, ainsi que ses conséquences à court et long terme.

S'en suit alors une troisième partie, centrée sur la prise en charge thérapeutique du syndrome, aussi bien dans son aspect pharmacologique qu'hygiéno-diététique et esthétique. Enfin, nous évoquerons le Myo-inositol, en explicitant l'intérêt qui est aujourd'hui porté à ce composé et en faisant le point sur les études ayant évalué ses effets sur les symptômes du syndrome des ovaires polykystiques.

II. Rappels physio-anatomiques

II.A. Les ovaires

Les ovaires sont des petits organes pairs situés dans la cavité pelvienne de chaque côté de l'utérus, dont l'apparence varie au cours du cycle ovarien et la période du cycle où l'ovaire est examiné.

Ces ovaires sont aplatis, ovoïdes, mesurent 3 à 5 centimètres de long chez la femme pour 1,5 centimètre d'épaisseur et sont encapsulés dans un tissu conjonctif fibreux : l'albuginée.

Ils assurent deux fonctions essentielles, caractérisées par une évolution cyclique de la puberté à la ménopause :

- une fonction exocrine : production d'ovocytes matures (ovules)
- une fonction endocrine : sécrétion d'hormones stéroïdes (œstrogènes et progestérone).

Cette double fonction ovarienne exocrine et endocrine, s'exerce au sein d'une même entité morphologique : le follicule ovarien. [31]

Les ovaires possèdent un épithélium cubique simple et sont entourés d'une fine couche conjonctive sous-épithéliale leur donnant une couleur blanchâtre : l'albuginée.

Le corps de l'ovaire, ou stroma ovarien, est riche en cellules et notamment en fibroblastes. On y distingue deux zones (Figure 1) :

- La périphérie du stroma ou cortex comprend de nombreux follicules contenant des gamètes femelles (ovocytes) à différents stades de développement. On peut aussi y observer la présence de corps jaunes (follicules post-ovulatoires responsables de la production d'œstrogènes et de progestérone), de follicules dégénératifs (corpus albicans) et de follicules atrétiques (en train de mourir).
- La zone centrale du stroma ou zone médullaire est quant à elle constituée d'un tissu conjonctif fibreux dans lequel sont localisés les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs. On y note notamment la présence d'artères spiralées appelées artères hélicines.

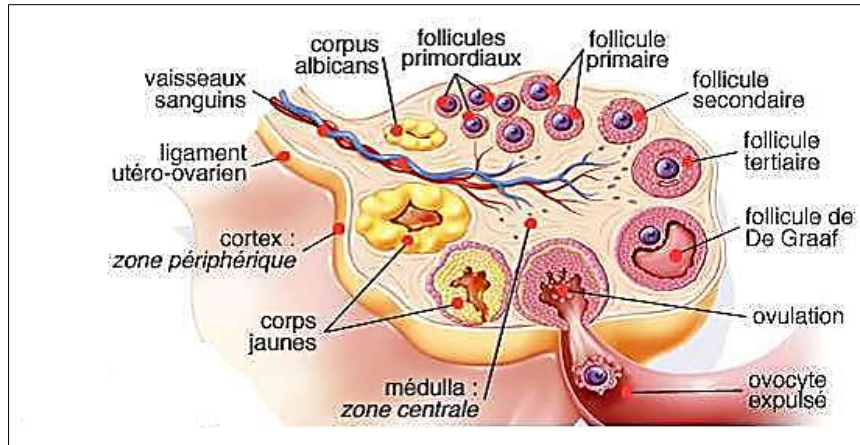


Figure 1 : Coupe transversale d'un ovaire et stades de la folliculogénèse [189]

II.B. L'utérus

Situé dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum, l'utérus est un organe aplati d'environ sept centimètres de long creusé d'une cavité de forme triangulaire : la cavité utérine.

L'utérus se divise en deux parties : le corps et le col utérin. On distingue deux parties au niveau du col : l'endocol et l'exocol (partie inférieure du col se prolongeant par le vagin).

La paroi utérine se compose de trois couches qui sont, de la plus superficielle à la plus profonde : une muqueuse, une musculuse et une séreuse (ou adventice) (Figure 2).

La **muqueuse utérine** a une structure différente en fonction de sa localisation (corps de l'utérus, endocol ou exocol).

La muqueuse bordant le corps utérin est nommée endomètre. Elle est constituée d'un épithélium prismatique simple comportant deux types cellulaires reposant sur une lame basale: des cellules sécrétrices (sécrétion de glycogène) et ciliées. Sous cet épithélium, se distingue un stroma ou chorion dit cytogène (riche en cellules, pauvre en fibres) contenant les glandes utérines dites en tubes droits ou contournés selon la phase du cycle. L'endomètre est divisé en trois couches histologiques:

- La couche basale, adjacente au myomètre, est la moins affectée par les changements durant le cycle menstruel et est maintenue lors des menstruations. C'est donc à partir de cette couche résiduelle profonde que se reconstituera la couche fonctionnelle.

- L'épaisse couche intermédiaire dite spongieuse et la couche superficielle, plus mince, dite compacte subissent des changements importants au cours du cycle. Disparaissant toutes les deux lors des menstruations, on les réunit sous le terme de couche fonctionnelle.

Ces variations morphologiques cycliques régulières, sous la dépendance des hormones ovariennes, constituent le cycle endométrial. Elles permettent de former un milieu favorable à l'implantation d'un ovule fécondé et au développement du futur embryon.

La **muscleuse**, tout comme la muqueuse, voit aussi sa structure varier en fonction de sa localisation. La muscleuse du corps utérin est nommée myomètre. Il s'agit d'une paroi musculaire épaisse (comprenant trois plans de fibres musculaires lisses) dont le volume s'accroît énormément durant la grossesse. Son poids passe ainsi de soixante grammes à un kilogramme (conséquence de l'hypertrophie et l'hyperplasie des fibres musculaires). Le myomètre joue ainsi un rôle dans la protection du fœtus et dans son expulsion à l'accouchement.

La muscleuse du col est quant à elle mince. Elle se caractérise par la présence d'un diaphragme (fibres musculaires lisses circulaires) de part et d'autre du canal endocervical. En s'hypertrophiant au cours de la grossesse, le diaphragme interne permet la fermeture du col.

La **séreuse utérine** ou périmétrium, couche la plus profonde, est de nature conjonctivo-élastique.

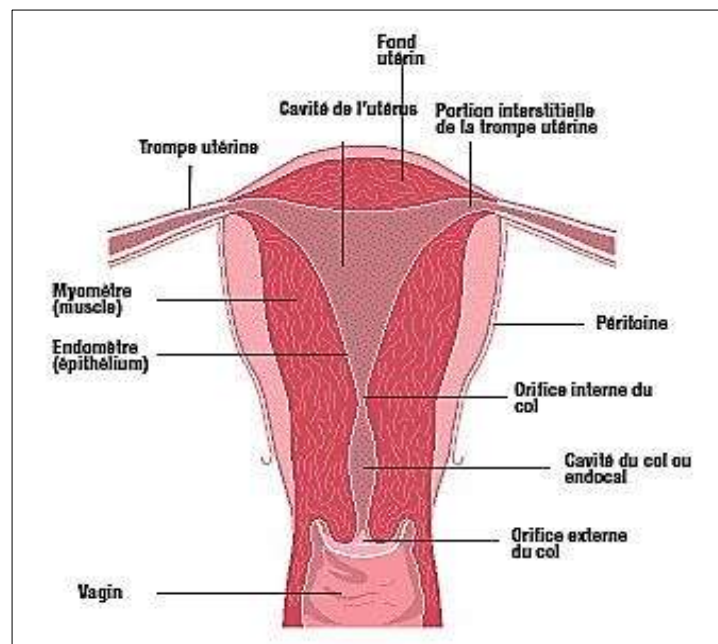


Figure 2 : Structure histologique de la paroi utérine [45]

II.C. Cycle sexuel féminin

II.C.1. Composantes du cycle sexuel

Le cycle sexuel comporte deux aspects chez la femme : le cycle ovarien (production d'ovules) et le cycle hormonal (production d'hormones). Son déroulement se fait sous la dépendance des hormones hypophysaires : FSH (Follicule Stimulating Hormon) et LH (Luteinizing Hormon) dont la sécrétion est elle-même rétro-contrôlée par les hormones ovariennes.

Le cycle ovarien débute à la puberté et se répète inlassablement jusqu'à la ménopause. D'une durée moyenne de vingt-huit jours, il est scindé en deux phases, séparées par l'ovulation (Figure 3):

- La phase folliculaire (pré-ovulatoire).
- La phase lutéale (post-ovulatoire).

En parallèle de ce cycle se déroule un second cycle : le cycle menstruel (ou endométrial) qui correspond aux changements histologiques de l'endomètre. Ce cycle comporte deux phases :

- La phase proliférative, concomitante à la phase folliculaire
- La phase sécrétoire, concomitante à la phase lutéale

Souvent, on ne fait pas de distinction entre le cycle menstruel et ovarien et on assimile les phases correspondantes.

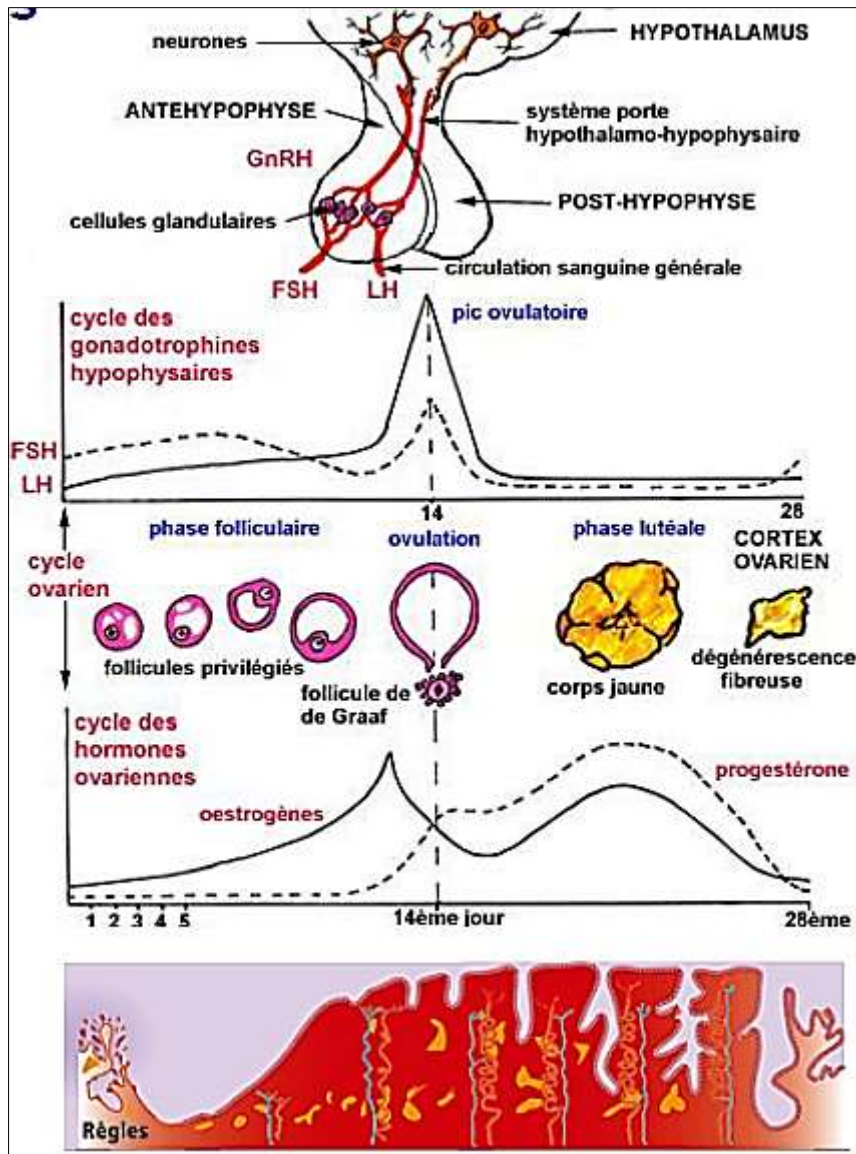


Figure 3 : Conséquences des variations de concentration des hormones ovariennes et hypophysaires sur la folliculogénèse et le cycle menstruel [28]

II.C.2. Le cycle ovarien et/ou cycle endométrial

II.C.2.a. La phase folliculaire (pré-ovulatoire)

La phase folliculaire s'étend du premier jour (apparition des règles) au quatorzième jour du cycle. Cette phase peut être plus ou moins longue selon les femmes et donc faire varier la durée totale du cycle. Elle correspond à la période de développement des follicules dans l'ovaire : la folliculogénèse, qui se termine au quatorzième jour du cycle par l'arrivée à maturation d'un ovule et donc l'ovulation (Figure 4).

Le développement des follicules ovariens s'accompagne d'une production accrue d'œstrogènes permettant une restauration progressive de la zone endométriale fonctionnelle. On observe ainsi une phase dite proliférative au niveau du chorion de l'endomètre avec formation d'un stroma très vascularisé et un début de spiralisation des artères. Les glandes tubuleuses simples se développent pour former de nombreuses glandes qui commencent à sécréter au moment de l'ovulation. La phase proliférative est ainsi maintenue jusqu'à l'ovulation.

II.C.2.b. L'ovulation

L'ovulation a lieu le quatorzième jour du cycle. C'est l'expulsion de l'ovule en dehors de l'ovaire sous la pression du liquide folliculaire.

Dans le même temps, les follicules sécrètent une hormone, l'œstradiol qui permet :

- de rendre la glaire cervicale plus lâche et de faciliter le passage des spermatozoïdes.
- d'entraîner un épaissement de l'endomètre.

II.C.2.c. La phase lutéale

La phase lutéale fait suite à l'ovulation et s'étend du quatorzième au vingt-huitième jour. Elle se déroule sous l'influence du corps jaune qui produit majoritairement de la progestérone.

Indispensable au maintien de la muqueuse utérine, la progestérone agit de pair avec l'œstradiol pour induire la dentellisation de l'endomètre et accentuer la spiralisation des artères. Elle stimule également la prolifération des glandes endométriales libérant une sécrétion abondante, riche en glycogène. On parle de phase sécrétoire, au cours de laquelle l'endomètre atteint son développement maximal, idéal pour l'implantation éventuelle d'un ovule fécondé.

En l'absence de fécondation, le corps jaune disparaît progressivement. Au vingt-huitième jour du cycle, le taux de progestérone n'est alors plus suffisant pour maintenir l'endomètre qui devient ischémique (nécrose des glandes, du chorion et des vaisseaux). Surviennent alors des saignements : ce sont les menstruations.

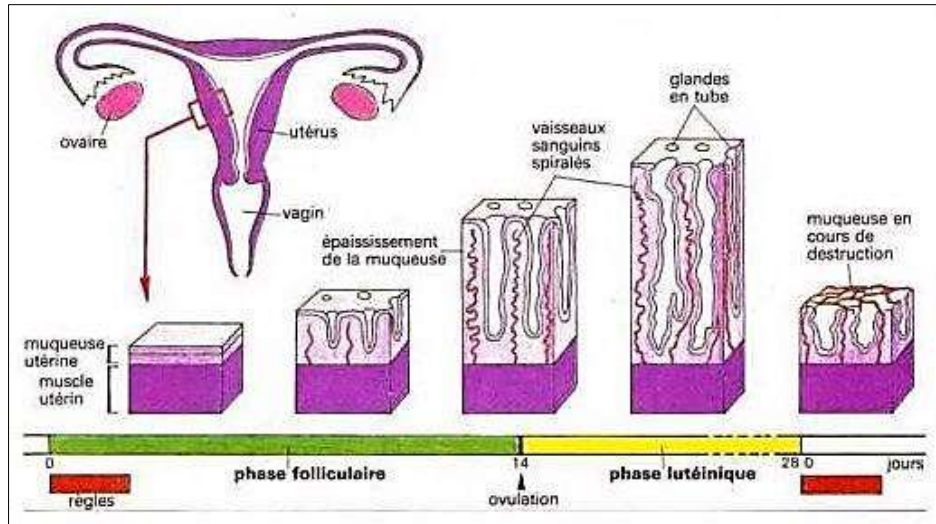


Figure 4 : Evolution histologique de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel [44]

II.C.3. Contrôle hormonal du cycle ovarien

Le processus ovulatoire est contrôlé par la libération d'hormones gonadotropes. Ces hormones sont sécrétées de façon cyclique par l'antéhypophyse. Il s'agit de la FSH et de la LH. Stimulant les ovaires, elles sont donc appelées gonadostimulines.

Les ovaires, sites de l'ovogenèse, possèdent une fonction endocrine propre : la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone. Ces derniers vont également participer à la régulation du cycle notamment par des actions de rétrocontrôle et vont permettre la synchronisation du cycle ovarien et utérin.

II.C.3.a. Le contrôle hypothalamo-hypophysaire

Les gonadostimulines sont sécrétées à intervalles réguliers par l'antéhypophyse, assurant leur libération continue. Cette fréquence de libération augmente au cours du cycle pour atteindre un pic sécrétoire au quatorzième jour du cycle, puis les pulses sécrétoires s'espacent de nouveau. Les gonadostimulines exercent sur les ovaires des actions variées :

- la FSH stimule la maturation des follicules et donc la sécrétion des œstrogènes (phase folliculaire).
- la LH influe sur le follicule mûr et induit l'ovulation lors du pic de sécrétion. Elle provoque la transformation du follicule sélectionné en corps jaune et donc la sécrétion de progestérone et le développement de l'endomètre (phase lutéale).

La libération des gonadostimulines est conditionnée par la stimulation de l'hypophyse par la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone ou gonadolibérine) sécrétée par les neurones de l'hypothalamus.

II.C.3.b. Le rétrocontrôle ovarien sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les ovaires sont donc sous contrôle hypophysaire. Toutefois, ils exercent en retour un contrôle sur l'axe hypothalamo-hypophyse. En effet, le complexe hypothalamo-hypophysaire détecte en permanence les variations des concentrations sanguines des hormones ovariennes et modifie son activité en fonction de celles-ci. Ce mécanisme, nommé rétrocontrôle, peut être de nature positif ou négatif (Figure 5).

Au cours de la phase folliculaire, la FSH hypophysaire stimule la croissance des follicules ovariens. La maturation des follicules ovariens s'accompagne d'une sécrétion accrue d'œstrogènes qui va se traduire par un freinage de la synthèse de FSH et LH : c'est le principe du rétrocontrôle négatif.

Peu de temps avant l'ovulation, le follicule mûr libère des œstrogènes en grande quantité. A forte concentration, l'effet des œstrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire est inversé, ils vont donc stimuler la sécrétion des gonadostimulines : c'est le rétrocontrôle positif. Cette élévation de la sécrétion hypophysaire permet l'apparition du pic de LH (et FSH) qui déclenche alors l'ovulation.

Suite à l'ovulation, le follicule se transforme en corps jaune. On observe une diminution du taux d'œstrogènes au profit d'une élévation du taux de progestérone sécrétée par le corps jaune. Cette dernière exerce une action (combinée à celle des œstrogènes) qui permet de maintenir des taux relativement bas de FSH et LH lors de la phase lutéale : c'est le rétrocontrôle négatif par la progestérone.

La conséquence de ce rétrocontrôle est la régression du corps jaune, d'où la chute de la concentration de progestérone et l'apparition des menstruations.

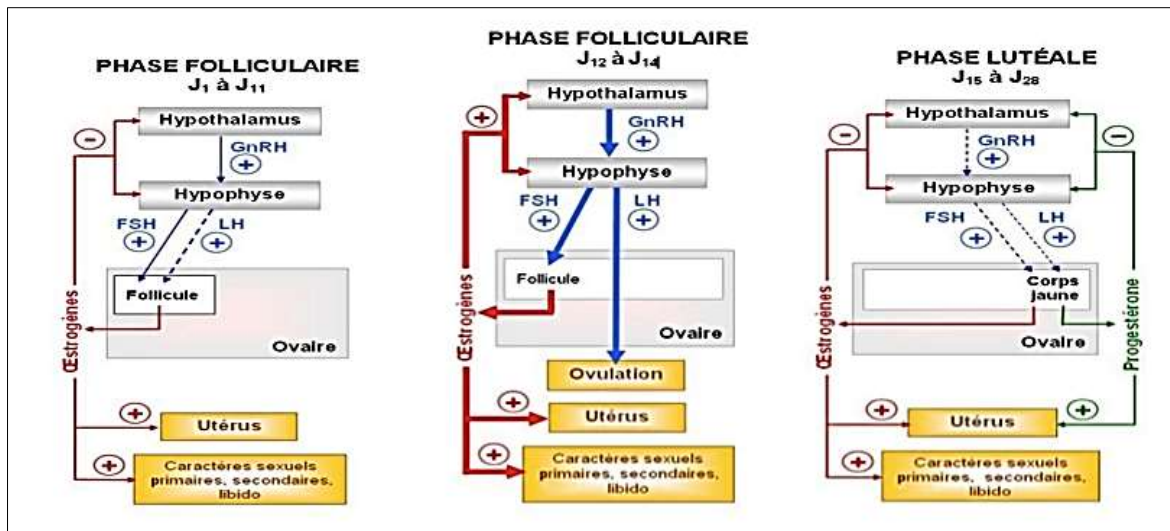


Figure 5 : Régulation hormonale du cycle menstruel: rôle des hormones hypophysaires et ovariennes [203]

II.C.4. Folliculogénèse et ovogénèse

Chez la femme, on distingue dès la naissance deux structures dont le développement n'est pas synchrone et que l'on doit donc différencier :

- la cellule germinale, au stade d'ovocyte primaire à la naissance, qui ne continuera son développement qu'après la puberté (mise en place du cycle ovarien).
- le follicule (épithélium folliculaire contenant l'ovocyte) dont le développement est caractérisé par la succession de plusieurs stades folliculaires.

Les follicules sont contenus dans le stroma cortical de l'ovaire. On y différencie les follicules gamétogènes (en cours d'évolution) des follicules involutifs (en dégénérescence).

Les différents stades de follicules gamétogènes retrouvés seront, par ordre chronologique de maturation (Figure 6):

- le follicule primordial
- le follicule primaire
- le follicule secondaire ou pré-antral
- le follicule tertiaire, cavitaire ou antral
- le follicule mûr, dit dominant ou follicule de « De Graaf »

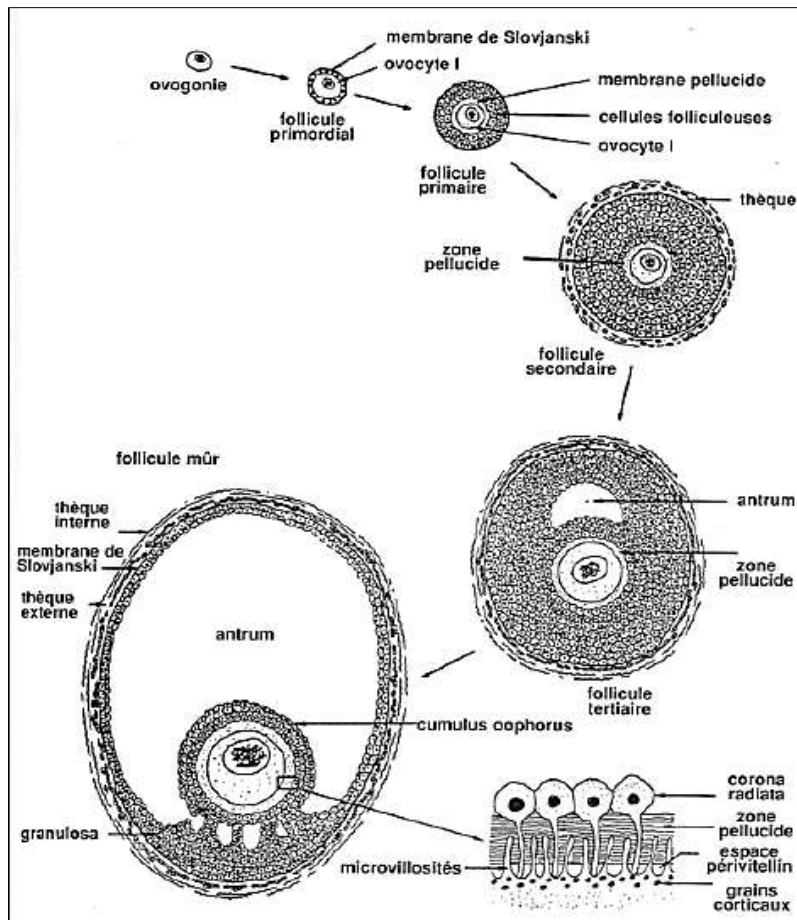


Figure 6 : Représentation schématique de la folliculogénèse [264]

Le stock de follicules se constitue pendant la vie intra-utérine. On estime qu'il augmente de manière croissante jusqu'au sixième mois de grossesse (plusieurs millions de follicules) pour ensuite chuter tout au long de la vie avec des pertes relativement importantes comme au moment de la naissance par exemple. Au commencement de la puberté, on estime la réserve à 500 000 follicules.

La folliculogénèse est un processus continu et cyclique, caractérisé par la maturation, le recrutement et la sélection des follicules ovariens. Ce cycle évolutif ne sera complètement achevé qu'à partir de la puberté, lors de l'instauration d'un cycle hormonal régulier. Il conditionne notamment l'importance du capital ovocytaire.

En effet, toutes les étapes de ce processus ne sont pas dépendantes des gonadotrophines. La maturation des follicules du stade primordial au stade secondaire est gonado-indépendante et se fait sous l'influence de facteurs paracrines. Ce n'est qu'à partir du recrutement des follicules pré-antraux par la FSH que débute l'influence hormonale [31].

On estime qu'il faut en moyenne trois cycles (soixante-dix jours) pour qu'un follicule passe du stade pré-antral à celui de follicule sélectionnable.

A chaque début de cycle, plus d'une vingtaine de follicules primordiaux entame le processus de maturation folliculaire. Une fois arrivés au stade de follicules secondaires, certains follicules expriment des récepteurs à la FSH. Ils sont donc capables de répondre à une stimulation gonadotrope et peuvent être recrutés. Les autres follicules dégénèrent par apoptose (atrésie folliculaire).

Les follicules secondaires recrutés (environ cinq par ovaire) évoluent alors jusqu'au stade de follicules tertiaires qui, sous l'action de la FSH, expriment des récepteurs à la LH. Un seul arrivera à maturité complète (et ce pour les deux ovaires) : c'est le follicule dominant qui donnera le follicule de *de Graaf* et libèrera l'ovule.

En effet, leur maturation s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'œstrogènes mais également d'inhibine. Tous deux exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de FSH, conduisant logiquement à l'atrésie des follicules. Cependant, l'un des follicules recrutés, le plus grand à ce stade, exprime davantage de récepteurs à la FSH et la LH. Il continuera donc à croître en raison de sa sensibilité supérieure à la FSH et à la LH, ce qui ne sera pas le cas des autres follicules. Ce follicule est dit dominant car sa sécrétion croissante d'œstrogènes va renforcer la diminution du taux de FSH (et provoquer le pic de LH et FSH par rétrocontrôle positif lorsqu'elle atteint son point culminant). Ce taux, insuffisant pour entretenir le recrutement et la croissance des autres follicules, va majorer leur atrésie. On appelle ce phénomène le processus de sélection dominance.

L'atrésie folliculaire représente donc le sort habituel d'un follicule à l'inverse de l'ovulation qui représente l'exception. Cette atrésie peut survenir tout au long de la vie de la femme et à chaque étape du développement de l'ovule. C'est ainsi que la réserve ovarienne passe de plusieurs millions de follicules primordiaux au septième mois de gestation à un million à la naissance. Elle continue jusqu'à la puberté et se poursuit pendant toute la période reproductive jusqu'à la ménopause. L'atrésie peut avoir lieu à tout stade du développement des follicules gamétogènes, on parle d'involution des follicules [31].

Parallèlement à cette atrésie, le vieillissement physiologique de l'ovaire (de moins en moins stimuable par la LH et la FSH) entraîne un ralentissement progressif de la folliculogénèse. Vers l'âge de cinquante ans, la folliculogénèse s'arrête, la production d'œstrogènes diminue massivement : la ménopause survient alors.

Bilan sur le cycle ovarien

En début de cycle, la sécrétion de FSH stimule la croissance des follicules ovariens. Ces follicules, lorsqu'ils sont suffisamment développés (vers le cinquième jour du cycle), sécrètent des œstrogènes entraînant :

- la régénération et l'épaississement de l'endomètre (phase proliférative).
- la diminution de la synthèse hypophysaire de FSH : rétrocontrôle négatif causant l'atrophie de la majorité des follicules à l'exception du follicule dominant qui formera le follicule de De Graaf libérant l'ovule.

L'ovulation se caractérise par la libération de l'ovocyte mature par l'ovaire et sa captation par l'ampoule de la trompe de Fallope. Elle survient 36 à 48 heures après le pic de LH, lui-même découlant d'une stimulation hypophysaire par les œstrogènes (rétrocontrôle positif quand leur concentration atteint un seuil d'environ 300 pg/mL).

Le follicule de De Graaf se transforme en corps jaune qui sécrète majoritairement de la progestérone (et un peu d'œstrogènes) permettant :

- La dentellisation de l'endomètre se préparant à une éventuelle nidation (phase sécrétoire)
- La diminution de la sécrétion hormonale hypophysaire : rétrocontrôle négatif.

Les taux de LH et FSH s'abaissent alors, et en l'absence de fécondation, le corps jaune commence à régresser. Le taux de progestérone diminue (tout comme celui des œstrogènes) provoquant l'élimination de la couche superficielle de l'endomètre et l'apparition des menstruations.

II.D. Les androgènes

II.D.1. Synthèse ovarienne des androgènes

Chez la femme, l'origine des androgènes est double : ils proviennent d'une part de la synthèse par les ovaires (25 %) et les surrénales (25 %) et d'autre part d'une conversion périphérique de précurseurs inactifs au niveau du foie et des tissus cibles comme les tissus adipeux et cutanés (50 %) [222].

La synthèse ovarienne des androgènes a lieu dans les cellules de la thèque interne et du stroma sous l'influence majoritaire de la LH. Cette synthèse est régulée par l'action freinatrice

des oestrogènes et des inhibines mais peut également être majorée par l'effet de l'insuline qui amplifie l'action de la LH en situation d'hypersinsulinémie [111; 242; 248; 262]. En revanche, il n'existe pas de phénomène de rétro-contrôle négatif régulant la production d'androgènes chez la femme.

La synthèse ovarienne des androgènes aboutit à la formation de testostérone et de précurseurs : delta-4-androstènedione ($\Delta 4$) et déhydroépiandrostérone (DHEA) qui doivent faire l'objet d'une conversion en testostérone (au niveau des ovaires, des surrénales ou des tissus cibles) pour être actifs. Ces molécules sont également produites par les surrénales, seule la DHEAS (déhydroépiandrostérone sulfate) possède une origine exclusive surrénalienne.

La synthèse androgénique débute à partir d'un précurseur : le cholestérol. Après avoir été transformé en delta-5-prégnénolone, ce dernier peut emprunter deux voies de stéroïdogénèse (Figure 7) :

- La voie delta 5, prépondérante dans les surrénales, mène à la formation de DHEA et DHEAS.
- La voie delta 4, prépondérante dans les ovaires, mène à la formation de progestérone qui sera transformée successivement en 17-hydroxyprogestérone puis en $\Delta 4$ -androstènedione et testostérone.

A chaque étape de cette synthèse, il existe un passage possible de la voie delta 5 à la voie delta 4.

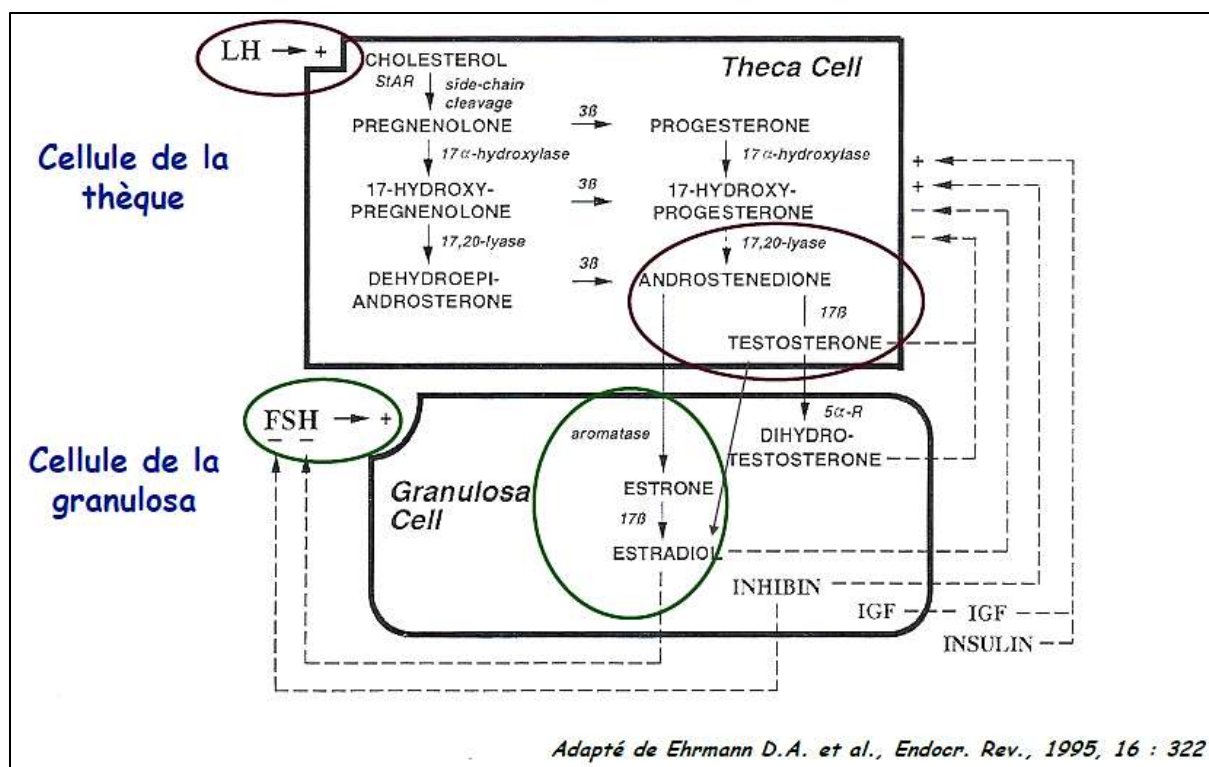


Figure 7 : Voies et contrôles de la synthèse ovarienne des androgènes

II.D.2. Transport et mécanisme d'action des androgènes

Pour exercer des effets biologiques, les androgènes ($\Delta 4$, DHEA, DHEAS) doivent être convertis en testostérone, androgène le plus important à la fois qualitativement et quantitativement.

Le transport plasmatique de la testostérone se fait majoritairement par liaison à la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) et de façon moindre par l'albumine. Seule la fraction libre, non-liée, de la testostérone est biologiquement active c'est-à-dire capable de pénétrer dans les tissus cibles [272]. Elle pourra exercer son action directement (comme dans les tissus musculaires par exemple) ou après transformation en Dihydrotestostérone (DHT) sous l'action de la 5 α -réductase. Il existe deux isoformes de cette enzyme, dont la localisation explique notamment les effets de la DHT [284] :

- La 5 α -réductase de type I est retrouvée dans le foie et les glandes sébacées.
- La 5 α -réductase de type II est retrouvée au niveau des organes sexuels externes (clitoris, peau périnéale), du foie, des follicules pileux et de la peau pubienne. Au niveau de ces deux dernières localisations, la 5 α -réductase est androgéno-dépendante.

Au sein des cellules cibles, c'est donc la DHT qui assure la transmission des messages. Une fois formée, la DHT peut se fixer sur un récepteur cytosolique spécifique, dit récepteur aux androgènes, pour lequel elle a trente fois plus d'affinité que la testostérone. Il se forme ainsi un complexe hormone-récepteur qui migre dans le noyau pour moduler l'expression de gènes cibles et la synthèse protéique [222].

La testostérone peut également, tout comme la $\Delta 4$, être métabolisée par l'aromatase ovarienne, permettant ainsi la formation d'œstrogènes (respectivement oestradiol et oestrone) qui peuvent freiner la synthèse des androgènes au niveau de la thèque.

II.D.3. Rôle des androgènes

Chez la femme, les androgènes jouent un rôle prépondérant dans la maturation des follicules ovariens. En effet, étant précurseurs des œstrogènes, ils participent au maintien d'un équilibre entre androgènes et œstrogènes qui est nécessaire pour un développement folliculaire optimal. Cet équilibre intervient également dans la libido féminine et conditionne donc le désir et une réponse sexuels normaux.

Les androgènes sont également responsables du développement et du maintien de la pilosité féminine au niveau du pubis et des aisselles et interviennent aussi dans la régulation de la production sébacée.

De façon générale, ils exercent aussi des effets au niveau du système nerveux central, des muscles et des os en raison de la présence de récepteurs aux androgènes dans ces tissus. Les androgènes sont ainsi notamment impliqués dans le maintien de la qualité osseuse et le développement de la masse musculaire (plus particulièrement chez l'homme).

III. Le syndrome des ovaires polykystiques

III.A. Prévalence et définition

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien et métabolique complexe, multifactoriel, au tableau clinique hétérogène. Ce trouble, affectant 5 à 10 % des femmes en âge de procréer au niveau mondial en 2004, constitue la principale cause d'infertilité féminine par anovulation [125; 151; 52; 3].

Bien qu'un excès d'androgènes semble en être l'anomalie primitive la plus probable, l'étiologie et la pathogénie précises du SOPK restent encore à élucider. La survenue de l'affection impliquerait une part d'hérédité mais, là encore, le mode de transmission héréditaire n'est pas connu avec certitude. On estime que de nombreux gènes conditionnent l'apparition du syndrome qui est également influencée par d'autres facteurs tels que les facteurs environnementaux et des mécanismes de régulation épigénétiques.

La définition clinique du SOPK a évolué au cours du temps. Stein et Leventhal, qui furent les premiers à décrire cette affection en 1935, la caractérisaient comme l'association d'une aménorrhée, d'un hirsutisme et d'une infécondité avec l'observation macroscopique de deux gros ovaires blancs nacrés dits polymicrokystiques [310].

Aujourd'hui, **trois critères cliniques dominants** sont retrouvés dans ce syndrome mais leur combinaison n'est ni constante, ni obligatoire et tous ne sont pas retenus comme critère diagnostique du SOPK. Il s'agit :

- D'une hyperandrogénie associée à des troubles du cycle menstruel, une acné, une séborrhée et un hirsutisme.
- D'une absence partielle ou complète d'ovulation (oligo et anovulation) se traduisant de façon chronique par une infertilité.
- Du syndrome métabolique se manifestant par un état d'insulinorésistance et une hyperinsulinémie compensatrice.

Les signes (cliniques, biologiques, échographiques) du SOPK varient fortement d'une femme à l'autre en termes de présence, d'association et de gravité. De par son tableau clinique extrêmement variable et hétérogène, le SOPK reste donc souvent un diagnostic d'élimination et la majorité des SOPK (70 %) est méconnue en l'absence d'une recherche systématique.

III.B. Critères diagnostics et manifestations cliniques

Le diagnostic du SOPK est avant tout clinique et d'exclusion. Certains signes vont constituer des indices qui pourront nous orienter vers ce diagnostic, car retrouvés chez la majorité des femmes atteintes du syndrome, comme :

- Des cycles anovulatoires : plus de 35 jours d'intervalle ou moins de 9 menstruations par année
- Une aménorrhée avec infertilité secondaire
- Des signes d'hyperandrogénie
- Une obésité : Indice de masse corporelle (IMC) > 30
- Un ou des ovaire(s) polykystique(s)

Il faut toutefois prendre le temps de rechercher l'étiologie de ces signes car ils peuvent être la manifestation d'autres pathologies causant un hyperandrogénisme et/ou une anovulation et qu'il faudra donc exclure comme :

- Une hyperprolactinémie
- Une hyperthyroïdie et hypothyroïdie
- Une grossesse
- Des troubles hypothalamiques
- Une insuffisance ovarienne précoce
- Une hyperplasie des surrénales
- Des tumeurs ovariennes
- Le syndrome de Cushing

C'est pourquoi, selon le consensus de Rotterdam (établi en 2003 par la Société Européenne de Médecine de Reproduction et d'Embryologie et par la Société Américaine de Médecine de Reproduction), le diagnostic du SOPK repose d'une part sur l'exclusion de ces pathologies et d'autre part sur la présence d'au moins deux des trois critères diagnostics prépondérants [114; 115] :

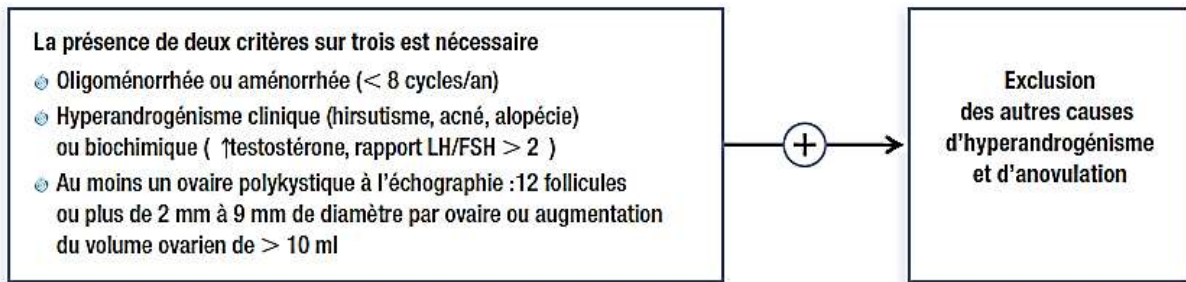


Figure 8 : Critères diagnostics du syndrome des ovaires polykystiques selon le consensus de Rotterdam [115]

Dans l'établissement du diagnostic, les signes cliniques priment sur les signes biologiques qui servent essentiellement au diagnostic différentiel. L'échographie a quant à elle moins de valeur pratique : il est estimé qu'on visualise à l'échographie des ovaires d'apparence polykystique chez seulement 20 % des femmes environ.

Cette définition consensuelle souligne le fait que la présence seule d'un des critères, même s'il est typique du SOPK, n'est ni suffisante ni nécessaire pour poser le diagnostic [31]. Cependant, elle reste encore très discutée aujourd'hui. En effet les caractéristiques du SOPK qu'elles soient cliniques, biologiques ou radiographiques varient fortement d'une femme à l'autre et il en est de même pour leur association et leur intensité. Ce constat reflète **l'hétérogénéité du syndrome** : certaines femmes présentant un SOPK auront une hyperandrogénie biologique seulement et pas clinique (acné, pilosité), d'autres auront à la fois une hyperandrogénie clinique et biologique mais aucun trouble ovulatoire, d'autres encore n'auront aucune hyperandrogénie... On observe ainsi différents profils de manifestation du SOPK, à la symptomatologie plus ou moins prononcée.

Cette hétérogénéité symptomatologique est à l'origine des désaccords qui subsistent entre spécialistes. Certains regrettent que l'accent ne soit pas mis davantage sur l'hyperandrogénie et moins sur l'aspect échographique, tandis que d'autres soulignent le manque de données sur les risques métaboliques et conceptuels du syndrome [321]. Il est donc envisageable que cette définition soit revue dans un futur proche.

III.B.1. Critères cliniques

Le SOPK est le trouble endocrinien le plus fréquemment retrouvé chez la femme en âge de procréer. Son expression clinique débute le plus souvent à la ménarche. Elle peut également

apparaître plus tardivement, suite à une prise de poids par exemple, ou plus précocement et dans des cas exceptionnels par une adrénarchie précoce qui peut être prémonitoire de la maladie [174]. D'abord discrète, la symptomatologie va se majorer au fil du temps. Elle est la conséquence d'une hypersécrétion d'androgènes et de troubles du cycle.

III.B.1.a. Anovulation ou dysovulation

Chez la jeune femme, les troubles d'installation des règles sont fréquents puisque la mise en place d'une régularité menstruelle se fait sur une période relativement longue, s'étalant environ sur trois ans après la ménarche. Des cycles anovulatoires, physiologiques, sont ainsi retrouvés respectivement chez 85 % et 60 % des femmes la première et la troisième année de règles [9].

En revanche, la présence de troubles ovulatoires chroniques persistant au-delà de trois ans après la ménarche devra inciter le clinicien à rechercher un SOPK. Très fréquents dans le SOPK, les troubles du cycle ovulatoire sont observés chez 75 à 80 % des femmes atteintes [85; 25; 31]. On peut ainsi retrouver classiquement :

- une oligospanioménorrhée (50 % des cas) : allongement progressif de l'intervalle séparant les règles qui sont peu abondantes. Elle se caractérise par des cycles séparés de plus de 35 jours ou l'existence de moins de neuf cycles par an.
- une aménorrhée primaire (10 % des cas) ou secondaire le plus souvent (20 % des cas) : absence de règles pendant plus de trois mois en dehors de toute grossesse chez une patiente antérieurement bien réglée [32].

Ces manifestations sont la traduction de cycles dysovulatoires (anomalies irrégulières de l'ovulation) ou anovulatoires (absence d'ovulation). Elles peuvent être alternantes avec des métrorragies fonctionnelles (saignements survenant en dehors des règles) retrouvées chez 30% des patientes. Celles-ci résultent d'une hyperoestrogénie entraînant une hyperplasie de l'endomètre qui se traduit par une alternance de la spanioménorrhée/aménorrhée et des métrorragies.

Il sera donc nécessaire d'en explorer la cause puisqu'on estime que le SOPK est responsable de 75 % des cas d'oligospanioménorrhées et qu'il est fréquemment associé à une aménorrhée secondaire. L'oligospanioménorrhée, qui paraît banale chez l'adolescente, peut donc être prédictive d'un SOPK.

Toutefois, ces anomalies du cycle menstruel ne sont pas systématiques (20 % des femmes n'auront aucun trouble) tout comme leur association aux signes cliniques d'hyperandrogénie n'est pas obligatoire. De plus, ces irrégularités menstruelles ne sont pas toujours détectées précocement. Deux éléments peuvent expliquer ce fait : la prise de contraceptifs oestroprogestatifs qui va masquer leur survenue et, éventuellement, leur caractère indolore.

III.B.1.b. Hyperandrogénie

L'hyperandrogénie associée au SOPK est consécutive à une production excessive d'androgènes par l'ovaire. Biologiquement définie par un taux de testostérone totale supérieur à 0,7 ng/mL en début de cycle (valeurs normales : 0,2 ng/mL en début de cycle et 0,8 ng/mL au pic de concentration à l'ovulation), elle se manifeste par des aspects dermatologiques, gynécologiques, métaboliques, endocriniens et radiologiques.

La symptomatologie cutanée de l'hyperandrogénie débute discrètement et se majore au fil du temps. Elle se caractérise, du stade le plus prononcé au plus modeste, par un hirsutisme, une acné, une alopecie androgénique et une hyper-séborrhée.

III.B.1.b.i. Hirsutisme

L'hirsutisme est la principale manifestation clinique d'hyperandrogénie. Sa sévérité est dépendante de l'ethnie et de la sensibilité des récepteurs cutanés aux androgènes. On le retrouve ainsi chez environ 60 % des femmes européennes et américaines atteintes par le SOPK contre 20 % des femmes asiatiques [25; 58].

L'hirsutisme féminin se caractérise par l'apparition d'une pilosité excessive dans des zones habituellement glabres chez la femme et correspondant habituellement à des zones de pilosité masculines. L'augmentation de cette pilosité s'observe essentiellement au niveau des zones de peau androgéno-dépendantes c'est-à-dire du visage, du cou, du dos, de la poitrine, de la ligne ombilico-pubienne, de la face interne des bras et des cuisses et des fesses [94].

On différencie donc l'hirsutisme de l'hypertrichose qui est caractérisée par le développement d'une pilosité excessive dans des zones qui en sont normalement pourvues chez la femme, non androgéno-dépendantes. De plus, la pilosité retrouvée dans l'hirsutisme est souvent plus

pigmentée, dense et épaisse que celle caractérisant l'hypertrichose qui conserve sa couleur de base.

L'installation d'un hirsutisme, notamment concomitante à des troubles du cycle, devra faire penser au SOPK. Sa sévérité sera variable en fonction des taux d'androgènes et de la sensibilité des tissus périphériques à ces derniers. Elle s'évalue par le score de Ferriman et Gallwey (Tableau 1 et Figure 9), qui se base sur l'appréciation visuelle du degré de pilosité au niveau des zones androgéno-dépendantes. Le score est composé de neuf items évalués de 1 à 4 selon l'importance de la pilosité, chaque item correspondant à une des neuf régions corporelles les plus androgéno-sensibles : lèvre supérieure, menton, cuisse, avant-bras... [120]

Localisation	Caractère	Score
Lèvre supérieure	Quelques poils sur le bord externe	1
	Une petite moustache sur le bord externe	2
	Une moustache s'étendant sur la moitié externe	3
	Moustache complète	4
Menton	Quelques poils disséminés	1
	Poils disséminés avec des zones de concentration	2
	Barbe légère ou importante	3 et 4
Poitrine	Quelques poils péri-aréolaires	1
	Avec quelques poils médians en plus	2
	Les trois quarts de la surface sont recouverts	3
	Pilosité recouvrant toute la poitrine	4
Partie supérieure du dos	Quelques poils disséminés	1
	Un peu plus mais encore disséminés	2
	Recouvrant complètement la moitié supérieure du dos, toison légère ou épaisse	3 et 4
Moitié inférieure du dos	Touffe de poils sacrée	1
	La même avec extension latérale	2
	Les trois quarts de la surface sont recouverts	3
	Pilosité diffuse sur toute la surface	4
Moitié supérieure de l'abdomen	Quelques poils médians	1
	Plus fournis et toujours médians	2
	Partie supérieure complètement recouverte	3 et 4
Moitié inférieure de l'abdomen	Quelques poils médians	1
	Une raie médiane de poils (traînée)	2
	Une bande médiane de poils	3
	Pilosité en losange	4
Bras, cuisses, jambes	Pilosité clairsemée ne touchant pas plus du quart de la surface du segment de membre	1
	Un peu plus étendue : la couverture reste incomplète	2
	Couverture complète légère ou dense	3 et 4
Avant-bras	Couverture complète de la face postérieure	1
	Pilosité légère	2
	Pilosité dense	3 et 4
TOTAL		

Tableau 1 : Score de Ferriman et Gallwey évaluant la sévérité de l'hirsutisme féminin, d'après [120]

Le score de Ferriman et Gallwey devra être supérieur à 8 pour que l'hirsutisme soit avéré [120]. Un score supérieur à 15 fera suspecter une cause organique et nécessitera un bilan biologique.

Cette évaluation clinique connaît des problèmes de précision diagnostique du fait de sa subjectivité [350]. Cette subjectivité découle de l'évaluateur, de la sélection des zones à observer, de l'absence d'inclusion des signes associés comme l'acné (association dans 50 % des cas) et l'hyperséborrhée ainsi que de l'ethnie de la femme. En effet, l'hirsutisme étant moins fréquent chez les femmes asiatiques, son absence ne doit pas pour autant exclure la présence d'une hyperandrogénie [49]. L'examen doit se faire de manière attentive en tenant compte de la pilosité classique dans la population donnée [78].

L'examen clinique devrait donc également rechercher les autres signes d'hyperandrogénie que sont l'acné et l'hyperséborrhée [16] ainsi que les éventuels signes de virilisation associés : raucité de la voix, calvitie, hypertrophie musculaire et clitoridienne. Ces derniers sont exceptionnels dans le SOPK : ils peuvent être retrouvés en cas d'hypertrophie thécale qui est la forme la plus grave du syndrome. Dans le cas où l'hyperandrogénie s'accompagne également de signes de virilisation, il faudra penser à exclure une hyperplasie des surrénales ou une tumeur androgénique ovarienne.

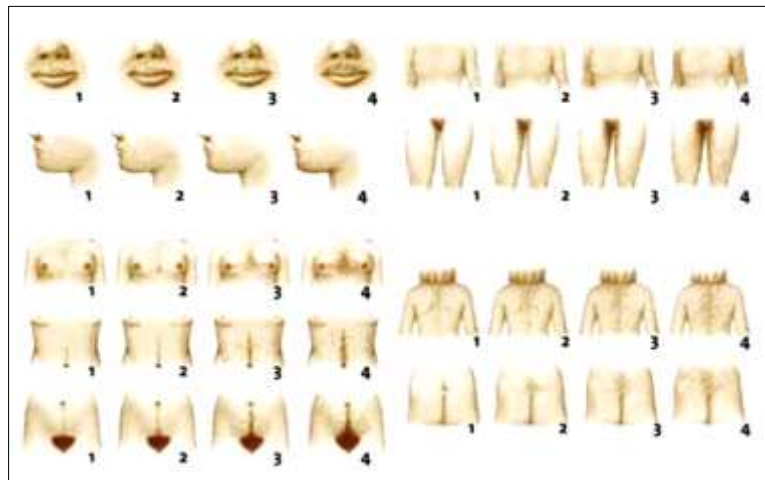


Figure 9 : Zones à considérer pour l'appréciation visuelle de l'hirsutisme selon les critères de Ferriman et Gallwey, d'après [120]

III.B.1.b.ii. Acné

Classiquement, l'acné se définit comme une atteinte hormono-dépendante des follicules pilosébacés. Elle se déclenche généralement à la puberté sous l'action des androgènes auxquels les glandes sébacées peuvent être plus ou moins sensibles selon les femmes (en fonction de la susceptibilité génétique). Ces dernières vont alors sécréter du sébum, c'est la séborrhée. On distingue ainsi deux types d'acné apparaissant successivement (Figure 10) :

- L'acné rétentionnelle, qui résulte d'une élévation de la production de sébum et de sa rétention au niveau des follicules pilosébacés par anomalie de la kératinisation de l'épithélium du canal folliculaire. Cette obstruction du follicule se traduit cliniquement par l'apparition de comédons (points noirs) et de microkystes (boutons blancs ou comédons fermés).
- L'acné inflammatoire qui résulte de la colonisation bactérienne des comédons et microkystes et conduit à la formation de papules et pustules. Elle est la conséquence de la prolifération d'un germe anaérobie, *Propionibacterium Acnes*, sécrétant des substances inflammatoires.

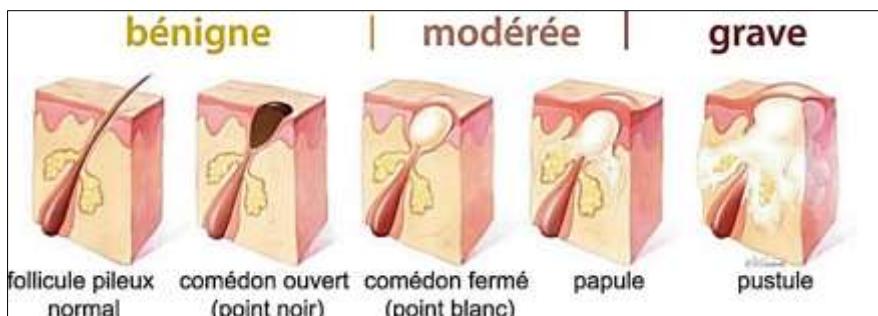


Figure 10 : Les différents stades de l'affection acnéique [13]

Chez l'adolescente et la jeune femme, l'acné est fréquente et souvent mixte (à la fois rétentionnelle et inflammatoire).

Dans le cadre du SOPK, les taux élevés d'androgènes produits par les ovaires vont venir stimuler davantage les glandes sébacées et peuvent donc provoquer une hyperséborrhée cutanée et augmenter le risque d'apparition de l'acné. L'hyperséborrhée androgéno-dépendante concerne également le cuir chevelu qui peut donc être gras.

Le caractère fréquent de l'acné dans la population générale peut amener à méconnaître l'hyperandrogénie sous-jacente. Pour être considérée comme un facteur d'hyperandrogénie découlant d'un SOPK, cette acné doit être précoce, inflammatoire (Figure 11), sévère, à

topographie plutôt masculine (menton, cou, poitrine et dos) et concerner au moins deux sites différents.

Cette acné, inconstante, peut avoir un caractère très inesthétique et par conséquent être mal tolérée par la jeune femme.



Figure 11 : Acné de type inflammatoire [210]

III.B.1.b.iii. Alopécie

L'alopecie androgénique retrouvée dans le SOPK est peu fréquente. Elle se caractérise par une chute de cheveux progressive résultant d'une hypersensibilité génétique aux androgènes des follicules pileux et par une réaction anormale aux androgènes du cycle du cheveu. Ce n'est donc pas la conséquence d'une hyperandrogénie comme on l'a longtemps pensé mais plutôt une réaction aux androgènes localisée au niveau du cuir chevelu.

La pousse des cheveux est sous dépendance hormonale. Chez les femmes, les œstrogènes et la progestérone sont donc les principales hormones influençant leur développement. Cependant, les glandes surrénales et les ovaires produisent également de petites quantités d'androgènes et, en cas de prédisposition génétique, ces derniers vont également exercer un contrôle sur le cycle normal des cheveux.

Dans cette situation, la DHT va stimuler les glandes sébacées [77]. Celles-ci vont produire davantage de sébum qui va stagner et obstruer le follicule pileux. Le cuir chevelu va alors s'épaissir et empêcher les vaisseaux sanguins de nourrir correctement le bulbe. Parallèlement à cela, les androgènes vont accélérer le cycle de vie de certains cheveux (passant de un à deux ans au lieu de quatre à six ans chez la femme). Ces deux éléments vont donc affaiblir le cheveu et favoriser sa chute précoce.

Le cheveu laisse alors sa place à un nouveau cheveu qui aura également une durée de vie raccourcie. Les vingt-cinq à trente cycles pileux vont donc se succéder plus rapidement, selon une cadence anormale, conduisant à la pousse de cheveux de plus en plus fins et courts. Les follicules pileux vont progressivement s'atrophier et ne produire qu'un fin duvet.

Chez la femme, cette alopecie est progressive et se localise dans des territoires chevelus définis : au niveau de la raie au sommet du crâne, des zones frontales et/ou temporales (Figure 12). On ne constatera en revanche qu'un dégarnissement et non pas des plaques chauves comme on peut en retrouver chez l'homme.



Figure 12 : Dégarnissement du cuir chevelu par alopecie androgénique féminine [312]

Il est à noter que si l'on évoque seulement le rôle des androgènes dans l'alopecie dite androgénique, ces hormones n'ont pas été déclarées de façon absolue comme uniques responsables de ce phénomène. D'autres hormones, non identifiées actuellement, pourraient également être impliquées.

Conséquences possibles de l'hyperandrogénie	
Conséquences possibles de l'hyperandrogénie	
Dermatologiques	Gynécologiques
<p>Hirsutisme: Dos et poitrine Menton et lèvre supérieure Bras et cuisses Abdomen</p> <p>Hyperséborrhée: Acné Cuir chevelu gras</p>	<p>Eventuels signes de virilisation: Raucité de la voix Calvitie Hypertrophie musculaire Hypertrophie clitoridienne</p> <p>Alopecie: Sommet du crâne Zones frontales et/ou temporales</p>
	<p>Lutéinisation précoce des cellules de la granulosa</p> <p>↓</p> <p>Altération du processus de sélection-dominance et perturbation de la maturation folliculaire</p> <p>↓</p> <p>Troubles ovulatoires: cycles dysovulatoires ou anovulatoires</p>

Tableau 2 : Conséquences dermatologiques et gynécologiques de l'hyperandrogénie

III.B.2. Critères biologiques

Une fois l'examen clinique effectué, deux possibilités s'offrent au clinicien :

- l'examen aboutit à une orientation étiologique évoquant un SOPK : les examens biologiques (dosage de la testostérone, du DHAS: Sulfate de Déhydroépiandrostérone et de la 17 hydroxy-progesterone : 17-OHP) et éventuellement échographiques vont venir conforter le diagnostic.
- l'examen ne donne aucune orientation étiologique : la réalisation d'un bilan hormonal de base est indispensable. Il sera associé à une échographie pelvienne et/ou d'éventuelles explorations plus ciblées.

L'exploration biologique d'un hirsutisme androgéno-dépendant avec suspicion de SOPK est simple. Elle devra être réalisée de manière systématique, en l'absence de tout traitement hormonal pouvant interférer avec le dosage des paramètres hormonaux.

Seul le dosage de la testostérone totale s'avère indispensable pour établir un diagnostic de SOPK. D'autres paramètres comme la testostérone libre, la delta 4-androstènedione et la LH plasmatique pourront éventuellement faire l'objet d'un dosage mais ce dernier n'a pas de réel intérêt pratique.

III.B.2.a. Dosage des androgènes

Les signes cliniques d'hyperandrogénie résultent d'une sécrétion excessive de la delta 4-androstènedione par l'ovaire au niveau des cellules de la thèque interne et du stroma. Cette dernière sera métabolisée en testostérone (par la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase) par les tissus extraovariens. Le diagnostic du SOPK peut donc également se faire sur des critères biologiques, par mesure de la testostéronémie.

Dans l'organisme, environ 98% de la testostérone est présente sous forme liée à des protéines [75], 80 % étant liée à la protéine de transport spécifique SHBG (liaison de forte affinité 10^{-9} M) et 20 % à l'albumine (liaison de faible affinité 10^{-6} M). Le reste de la testostérone est présente sous forme libre, le plus souvent libérée à partir de l'albumine. Elle représente la partie dite biodisponible qui agira sur les cellules.

Dans le cadre d'une exploration biologique visant à établir un diagnostic de SOPK, on s'intéresse au taux de testostérone totale qui est la combinaison des taux de testostérone libre et liée aux protéines de transport [75].

Ce prélèvement sera fait le matin, en début de cycle (aux alentours du troisième jour du cycle) car c'est à ce moment de la phase folliculaire que la concentration en testostérone est la plus basse (elle augmente ensuite jusqu'à un pic de concentration en milieu de cycle). En cas d'aménorrhée ou de spanioménorrhée, les règles seront déclenchées par l'administration d'un progestatif pendant sept jours [94].

Chez une femme, le taux de testostérone totale est compris entre (valeur de début de cycle et du pic de concentration) :

- 0,5 à 3,1 nmol/L (0,15 à 0,90 ng/mL) entre 20 et 45 ans
- 0,5 à 2,8 nmol/L (0,15 à 0,80 ng/mL) entre 45 et 60 ans.

On établit souvent une valeur moyenne comprise entre 0,7 et 2,8 nmol/L (0,2 à 0,8 ng/mL)

On parle d'hyperandrogénie biologique quand **la testostéronémie de début de cycle est supérieure à 0,7 ng/mL**. Cette élévation est souvent associée à une diminution du taux de la SHBG (valeurs normales : 22 à 104 nmol/L soit 2,5 à 11,7 µg/mL) dont le dosage reste informatif sauf dans l'hypothèse (10 % des cas) où le taux de testostérone total s'avère normal. On dose alors la SHBG dont on constate une diminution du taux dans le cas d'un SOPK.

En effet, l'hyperinsulinémie (que l'on évoquera par la suite) retrouvée dans le SOPK est à l'origine d'une diminution de la synthèse hépatique des protéines SHBG donc d'une élévation de la testostérone libre et active d'où l'apparition des signes cliniques d'hyperandrogénie. Le dosage de la testostérone libre (2 à 11 pg/mL) n'a toutefois pas d'intérêt et n'est pas réalisé de façon courante [94].

Une testostéronémie supérieure à 1,5 ng/mL devra en revanche entraîner la recherche d'une tumeur androgénique ovarienne [94].

Les études réalisées chez les patientes atteintes du SOPK ont démontré que les taux d'androgènes peuvent être augmentés ou normaux [321]:

- Dans 10 % des cas, les taux de la testostérone et delta-4-androstènedione sont dans les limites normales.

- Les taux de testostérone et delta-4-androstènedione sont augmentés seuls dans respectivement 17 % et 15 % des cas.
- Ils sont tous deux augmentés dans 58 % des cas.

Les dosages de la delta 4-androstènedione et de la DHT ne présentent pas non plus d'intérêt. La delta 4-androstènedione étant le précurseur de la testostérone, son élévation est proportionnelle à l'élévation de cette dernière. Ses valeurs normales sont comprises entre 0,4 et 3,5 ng/mL. Dans le cas d'un SOPK, son taux pourra être normal ou augmenté, sans dépasser 5 ng/mL.

III.B.2.b. Dosage des gonadotrophines

Bien qu'une élévation caractéristique et connue de la LH soit retrouvée dans 50 % à 70 % des cas de SOPK, les anomalies de sécrétion de la LH ne constituent pas un critère diagnostique selon le consensus de Rotterdam [75; 104]. Cette élévation résulterait d'une augmentation de l'amplitude et éventuellement de la fréquence des pics de LH et serait secondaire au dysfonctionnement ovarien [147]. Ces pulses de LH augmenteraient la sécrétion d'androgènes par les ovaires, entraînant une maturation folliculaire aberrante et une anovulation.

Dans ce cas, les taux de LH sont élevés tandis que le taux de FSH reste normal (2,5 à 10,5 UI/L). Cela se traduit par un rapport LH/FSH augmenté, supérieur à 2. Ce rapport est un critère hormonal parfois retenu pour le diagnostic mais il est inconstant et variable [281; 79].

En effet, le rapport LH/FSH peut tout aussi bien être normal, ce qui est le cas pour la moitié des femmes atteintes du SOPK dont les manifestations cliniques seront identiques à celles des femmes présentant un rapport LH/FSH élevé.

Il est possible, pour démontrer l'élévation des taux de LH, de réaliser un test à la GnRH. Il a pour but de visualiser l'existence d'une réponse massive de la sécrétion de LH pour des taux d'œstradiol qui seront eux normaux à un moment donné du cycle. Il sera réalisé durant la phase folliculaire entre le deuxième et cinquième jour du cycle.

On considérera une réponse massive de la LH pour des taux trois à quatre fois supérieurs aux valeurs de base (valeurs de référence : 1,9 à 12,5 UI/L). Ces taux seront mesurés simultanément à ceux de la FSH (qui doivent être normaux) à -15, 0, 30, 60, 90 et 120 minutes.

Ce test ne donnant un résultat positif que dans 60 % des cas, il ne peut servir d'outil diagnostique en pratique clinique mais il peut orienter le clinicien.

Des études de la pulsativité de la LH sont également décrites mais elles sont lourdes à mener. Elles nécessitent des prélèvements toutes les vingt minutes pendant au moins six heures dans le but de mettre en évidence une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH. Leur utilité diagnostique n'a pas été démontrée à ce jour.

III.B.2.c. Dosage des œstrogènes

Les concentrations plasmatiques d'oestradiol (E2) observées chez les femmes atteintes du SOPK sont considérées comme normales car proches de celles des femmes non atteintes en phase folliculaire (20 à 160 pg/mL). L'objectif premier de la mesure du taux d'E2 est d'exclure un déficit gonadotrope ou une insuffisance ovarienne dans lesquels ces taux sont abaissés.

Le taux d'estrone (E1) est quant à lui fréquemment augmenté. Il peut atteindre le triple de la normale (37 à 138 pg/mL) d'où l'établissement d'un rapport $E1/E2 > 1$. Ce rapport ne peut cependant pas être retenu car il est inconstant, donc de faible valeur diagnostique.

De façon générale, le dosage des œstrogènes met en évidence une imprégnation oestrogénique expliquant l'hypertrophie de l'endomètre.

III.B.2.d. Diagnostics différentiels

Pour exclure toute autre affection se manifestant par des signes cliniques semblables, on pourra doser la LH, la FSH, le SDHA et la 17-OHP. Les dosages du SDHA et de la 17 OHP devront être réalisés au début de la phase folliculaire (ou après un traitement progestatif de courte durée) entre 8 et 10 heures et en absence de toute prise de corticoïdes.

Dosage de la 17-OHP et déficit en 21-hydroxylase [94]:

- Une élévation inférieure à 2 ng/mL est classique dans le SOPK (valeurs normales comprises entre 0,2 et 0,8 ng/mL en phase folliculaire).
- Une valeur élevée comprise entre 2 et 5 ng/mL pourra être la traduction d'un déficit en 21-hydroxylase. On réalisera alors un test au Synacthène dont le but est de révéler un

bloc tardif en 21-hydroxylase. Si le taux atteint les 10 ng/mL, on affirmera le diagnostic.

- Une élévation de la 17-OHP supérieure à 5 ng/mL permettra de poser d'emblée le diagnostic de déficit en 21-hydroxylase.

Dosage du SDHA et tumeur surrénalienne [94] :

- Le taux de SDHA peut s'élever jusqu'à la valeur de 2 à 3 µg/mL (valeurs normales de 20 à 60 ans allant de 0,9 à 8,0 µmol/L soit 0,33 à 2,94 µg/mL) dans 50 % des cas. Toutefois, son élévation au-delà de 20 µmol/L soit 7 µg/mL fera suspecter une tumeur surrénalienne.

Dosage des gonadotrophines LH et FSH et aménorrhée hypothalamique fonctionnelle :

- Il aura pour principal intérêt, en présence de troubles de l'ovulation, de distinguer le SOPK de l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et de l'hyperprolactinémie qui sont également des causes d'anovulation. Elles se traduiront également par la présence d'ovaires multifolliculaires à l'échographie et par une galactorrhée.
- Dans ces affections, le diagnostic se basera sur la constatation d'une baisse des taux des gonadotrophines et de l'œstradiol associée à une élévation du taux de prolactine. On les différencie ainsi du SOPK où on constate une absence de baisse des taux de gonadotrophines, une prolactinémie normale et le plus souvent une hyperandrogénie.

Dans certains cas, le diagnostic différentiel n'est pas toujours aisé : il arrive que le SOPK soit combiné à une hyperprolactinémie modérée et l'association entre le SOPK et le prolactinome a été rapportée bien qu'on ignore encore aujourd'hui s'il existe un lien avéré entre ces pathologies. De même, il arrive qu'un taux de LH élevé soit retrouvé dans l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, notamment après un test de stimulation par le GnRH, ce qui peut porter à confusion.

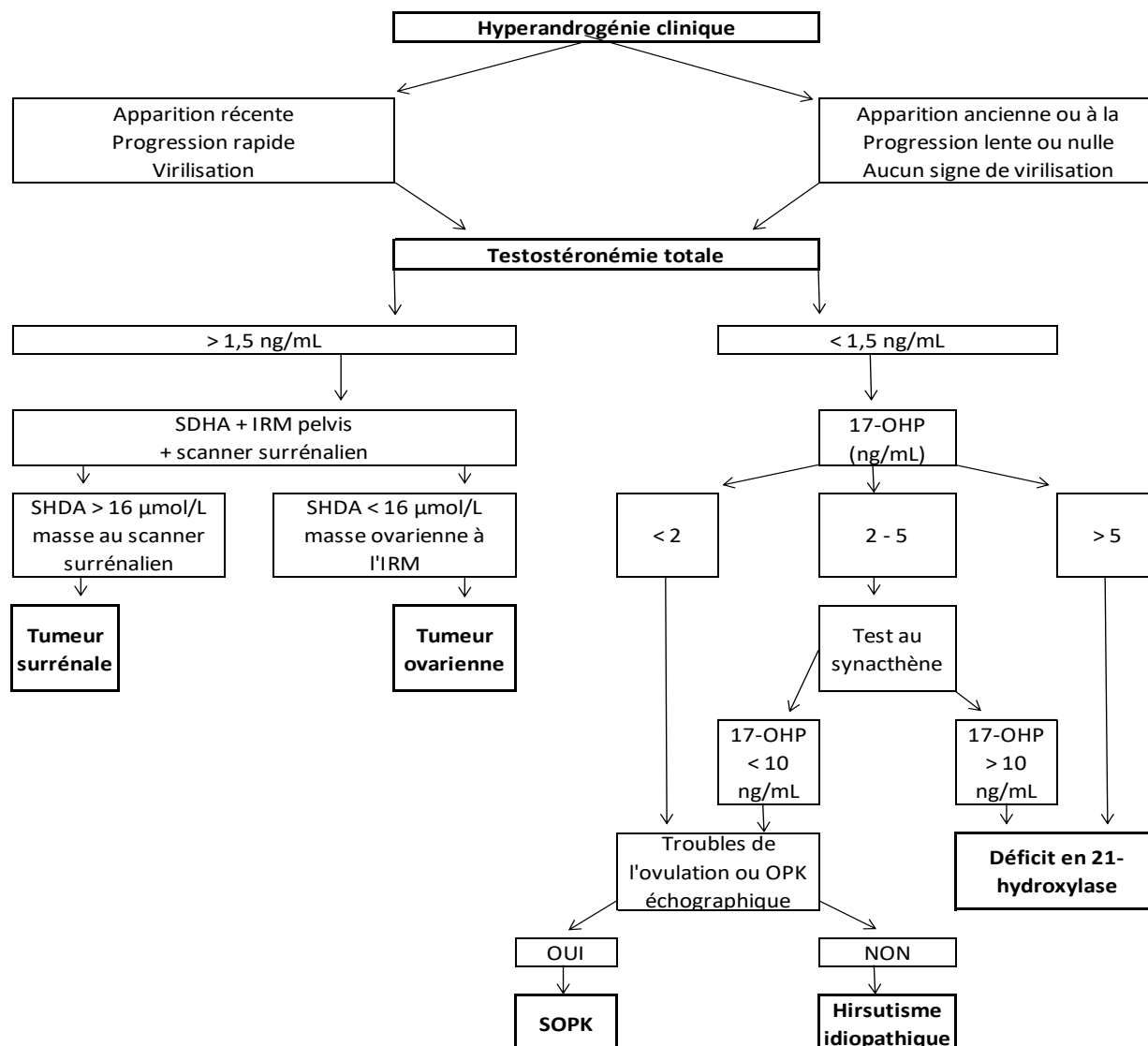


Figure 13 : Arbre décisionnel : conduite à tenir devant une élévation de la testostérone totale d'après [277]

III.B.3. Imagerie (échographie)

Sur le plan macroscopique, la définition anatomopathologique du SOPK implique la **présence de deux gros ovaires sphéroïdes, lisses, blancs et nacrés** parcourus d'un réseau vasculaire visible sans cicatrice de corps jaunes. Cette analyse histologique n'est pas retenue comme nécessaire à l'établissement du diagnostic qui repose sur l'examen par imagerie.

L'examen par imagerie du SOPK n'est pas aisé. L'examen ultrasonographique endovaginal (échographie) constitue la technique de prédilection pour l'observation de l'image typique du

SOPK [31]. Celle-ci, même si elle n'est pas pathognomonique, a une place essentielle dans le diagnostic.

Le consensus de Rotterdam définit des critères échographiques objectifs. Ils impliquent la visualisation d'au moins un ovaire dit « polykystique », c'est-à-dire sur lequel on distingue **au moins 12 follicules de 2 à 9 mm et/ou dont le volume ovarien est supérieur à 10 mL** [26].

Il est à noter que l'utilisation du terme « polykystique » est trompeuse. En effet, il est en réalité question non pas de kystes au sens classique du terme, mais de petits follicules localisés sous la surface des ovaires. Ces derniers sont la conséquence du blocage de la sélection du follicule dominant et donc d'une multiplication de follicules antraux de petite taille (Figure 14) [31].



Figure 14 : Ovaire polykystique, aspect échographique typique [265]

Des critères secondaires, inconstants et subjectifs, peuvent également être observés et orienter le diagnostic comme [31]:

- la distribution périphérique des follicules en raison d'une hypertrophie stromale ovarienne.
- une hyperplasie et une hypervascularisation stromale sans doute consécutives à l'action locale de la LH. Le stroma apparaît volumineux et dense. On considère que l'élévation de son volume est proportionnelle à l'intensité de l'hyperandrogénie et qu'elle est pathologique au-delà de 4 cm². La surface stromale peut ainsi atteindre jusqu'à 90 % de la surface ovarienne.
- une hyper-échogénéité (se dit d'un élément ayant une bonne capacité de réflexion des ultrasons et apparaissant opaque/blanc à l'échographie) du stroma ovarien. L'augmentation du volume stromal et le contraste avec les multiples

follicules anéchogènes ne réfléchissant pas les ultrasons expliquent cet aspect hyperéchogène du stroma [83].

- l'aspect d'ensemble de l'ovaire, de forme globuleuse/sphérique par rapport aux ovaires ovoïdes classiquement retrouvés. On peut y associer le calcul de l'index de sphéricité (rapport largeur sur longueur de l'ovaire) qui est considéré comme anormal quand il est supérieur à 0,7. En cas d'augmentation harmonieuse des dimensions de l'ovaire (largeur, longueur et profondeur) cet index pourra être tout à fait normal.
- une somme des surfaces ovariennes supérieure à 11 cm² ou 6 cm² pour un seul ovaire, corrélée à l'augmentation surfacique du stroma (une surface ovarienne normale est comprise entre 2 et 6 cm²).
- une mesure du grand axe de l'ovaire (sens de la longueur) supérieure à 5 centimètres.

L'échographie bidimensionnelle permet donc de visualiser, non seulement la taille et la forme des ovaires, mais aussi leur structure interne (follicules et stroma).

Ces mesures peuvent être difficiles en cas d'hyperandrogénie sévère avec obésité. C'est pourquoi on peut, dans certains cas, avoir recours à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) notamment pour exclure l'existence d'une tumeur ovarienne androgénique et pour visualiser un nombre excessif de follicules [31]. Le dénombrement exact de ceux-ci sera en revanche moins aisé. Dans le cadre du SOPK, l'IRM n'apporte donc pas plus d'information que l'échographie, c'est pourquoi son utilisation est rare.

L'échographie tridimensionnelle a également été envisagée comme alternative à l'échographie bidimensionnelle en cas de difficulté de prise des mesures. Si elle permet bien une estimation plus précise des dimensions et volumes, elle est en revanche onéreuse de par le coût de l'équipement et de la formation requise. Elle nécessite aussi un temps plus long d'analyse des données. Elle n'est donc pas non plus utilisée en pratique courante.

L'examen échographique est donc une étape indispensable dans le diagnostic du SOPK ayant pour objectif de mettre en évidence un aspect morphologique tout à fait typique du syndrome. Cependant, les signes échographiques ne sont pas toujours présents. Il arrive fréquemment que des patientes ne présentent aucune anomalie morphologique ovarienne alors qu'une hyperandrogénie est bien retrouvée lors de l'analyse clinique et biologique.

Bien que l'imagerie ultrasonographique soit désormais considérée comme un outil diagnostique à part entière, elle peut conduire à des erreurs de diagnostic de la part de certains praticiens qui se basent uniquement sur cette dernière pour établir le diagnostic du SOPK.

Le diagnostic doit se baser sur la combinaison des critères cliniques, biologiques et radiographiques, ce qui permet aussi d'éviter toute confusion de diagnostic.

En effet, un aspect d'ovaire polykystique étant également retrouvé en cas d'hyperprolactinémie et d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, la confrontation aux résultats biologiques est nécessaire.

III.C. Mécanisme physiopathologique

Le SOPK est une affection complexe dont l'origine exacte est encore inconnue malgré les nombreuses études réalisées sur ce sujet. Comme de nombreuses autres affections, son étiologie n'est pas unique, elle est probablement multifactorielle, multigénique et influencée par divers facteurs environnementaux. Son mécanisme physiopathologique, partiellement élucidé, se présente comme résultant de **la combinaison de trois perturbations principales** [31]:

- Une maturation folliculaire aberrante se caractérisant par un nombre excessif de follicules en croissance, consécutive à une dysrégulation des cellules de la granulosa et à l'absence d'élévation cyclique de la FSH.
- Une augmentation de la concentration de la LH plasmatique.
- Une augmentation de la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque interne qui ne fonctionnent pas normalement.

Une de ces anomalies serait primitive et entraînerait les deux autres, constituant ainsi un cercle vicieux à l'origine de la micropolykystose ovarienne et des symptômes associés. Actuellement, les scientifiques penchent davantage vers l'hypothèse considérant **l'excès primaire d'androgènes comme l'élément central du SOPK** [101; 182].

A ces anomalies viendrait s'ajouter l'influence d'autres facteurs dont le plus conséquent serait l'hyperinsulinémie (Figure 15). Les femmes présentant un SOPK, notamment celles en surpoids ou obèses, tendent à développer une résistance à l'insuline et donc une hyperinsulinémie compensatrice. Cette dernière n'est pas considérée comme une anomalie primitive par les scientifiques. En revanche, il s'agit d'un facteur aggravant le syndrome puisqu'il majore l'hyperandrogénie plasmatique.

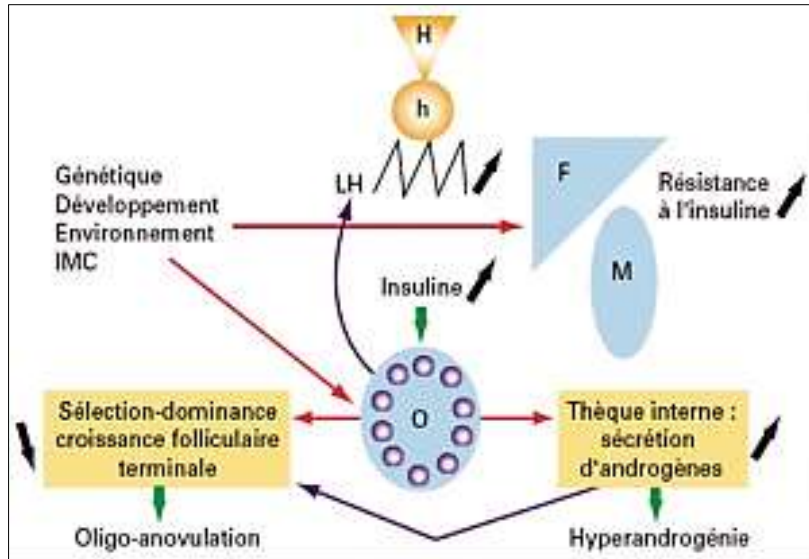


Figure 15 : Principales anomalies observées dans la pathogénie du SOPK [46]
(H : hypothalamus, h : hypophyse, F : foie, M : muscles, O : ovaires)

III.C.1. Hyperandrogénie

Reflète d'un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes, l'hyperandrogénie est caractéristique du SOPK et apparaît de plus en plus comme son élément fondateur. Impliquée dans la perturbation de la maturation folliculaire, elle a donc sa part de responsabilité dans les troubles de l'ovulation qui en résultent : les études réalisées ont notamment démontré une corrélation entre le taux d'androgènes et la multiplication du nombre de follicules précédant l'arrêt de leur maturation.

Son mécanisme d'action reste toutefois à préciser : selon les théories avancées, l'hyperandrogénie caractérisant le SOPK peut être la conséquence d'une dysrégulation des cellules théco-interstitielles (CTI) primitive ou secondaire [80; 243].

III.C.1.a. Hyperandrogénie secondaire

La théorie la plus ancienne considère que la dysrégulation des CTI de l'ovaire est secondaire à la dysrégulation hypothalamo-hypophysaire provoquant une hyperproduction de LH (élévation de l'amplitude et de la fréquence des pulses).

L'hypersecrétion de LH entraîne, au niveau de la thèque interne, une hyperproduction d'androgènes par les CTI [243; 75]. Cet excès d'androgènes aura une conséquence : une hyper-œstrogénie ovarienne et générale. En effet, les androgènes sont captés localement par les cellules de la granulosa mais aussi, après passage dans la circulation périphérique, par les tissus adipeux qui les transforment en œstrogènes (Figure 16). Ces derniers vont alors agir au niveau de l'hypophyse en exerçant un rétrocontrôle positif, maintenant ainsi un taux élevé de LH et son action sur les CTI. L'hyperandrogénie favorise également l'acquisition de récepteurs à la LH par les cellules de la granulosa, entraînant une lutéinisation précoce [158].

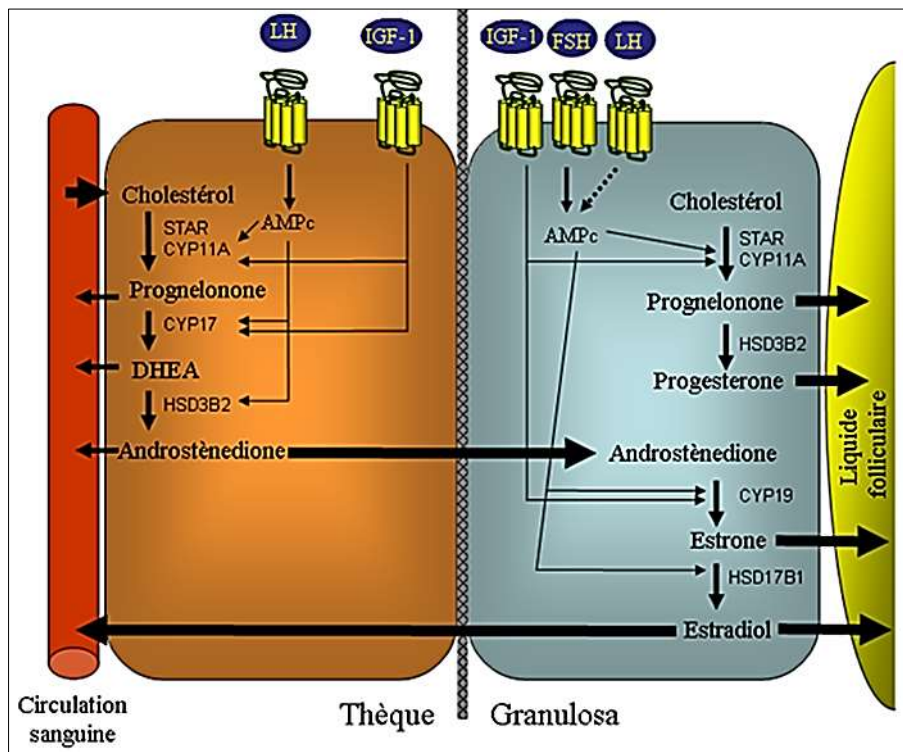


Figure 16 : Contrôle de la stéroïdogénèse et coopération entre les cellules de la granulosa et de la thèque [293]

Cette hypothèse ne doit pas occulter le fait qu'un taux normal de LH est retrouvé dans 30 à 50% des cas de SOPK. De plus, ces anomalies sécrétoires de la LH sont réversibles après survenue d'un cycle ovulatoire spontané ou induit par un traitement progestatif. Elles seraient donc principalement consécutives à l'absence de rétrocontrôle négatif par la progestérone dont les taux sont peu ou pas augmentés dans le SOPK par rapport aux œstrogènes.

III.C.1.b. Hyperandrogénie primaire

La seconde hypothèse, plus récente, considère que l'hyperandrogénie proviendrait d'anomalies sécrétoires ovariennes primitives résultant d'une dysrégulation du cytochrome P450 17, retrouvé dans les CTI ovariennes [243; 244]. Celui-ci catalyse deux activités distinctes : de C17-20-lyase et de 17 α -hydroxylase, notamment impliquées dans la synthèse des hormones stéroïdes (testostérone, SDHA). La perturbation (stimulation) de ces activités enzymatiques conduirait alors à une élévation de la sécrétion androgénique [360]. Intervenant également dans la synthèse des stéroïdes surrénaliens, le CYP450 17 expliquerait l'augmentation du SDHA que l'on retrouve parfois dans le SOPK.

Dans cette théorie, la sécrétion excessive de LH est davantage la conséquence du dysfonctionnement ovarien que sa cause. Cependant, aucune étude (in vitro ou génétique) n'a pu déterminer un rôle central de l'hyperactivation de ce cytochrome. Il ne serait que le reflet de l'action chronique et excessive de la LH sur les CTI.

III.C.2. Troubles de la maturation folliculaire et de l'ovulation

Bien que retenue comme un critère diagnostique du SOPK, l'absence partielle ou totale d'ovulation (anovulation) n'est pas nécessairement retrouvée chez les patientes atteintes. L'explication de sa survenue, tout comme le mécanisme physiologique global du SOPK, demeure incertaine.

III.C.2.a. Distinction entre cycle menstruel classique et cycle menstruel altéré dans le cadre du SOPK

En temps normal, le cycle menstruel comprend une étape de sélection d'un follicule ovarien à partir d'un pool de follicules antraux, ceci sous l'effet d'une élévation du taux de la FSH. Ce follicule dit « dominant » empêche alors le développement des autres follicules non sélectionnés. Le follicule dominant va poursuivre sa maturation jusqu'à un stade pré-ovulatoire. Il sera alors capable de sécréter suffisamment d'œstrogènes pour déclencher un pic pré-ovulatoire de LH provoquant l'ovulation.

Dans le cadre du SOPK, on observe un excès de follicules dont la maturation se bloque au stade antral et une absence de sélection d'un follicule dominant. L'absence de follicule dominant, et sa capacité à atteindre un état de maturité pré-ovulatoire, empêche donc la survenue d'un pic pré-ovulatoire d'œstradiol déclenchant le pulse de LH nécessaire à l'ovulation.

Macroscopiquement, cela se traduit par une augmentation du volume des ovaires qui présentent une surface lisse, sans aucune cicatrice d'ovulation.

Différentes hypothèses ont été émises concernant les mécanismes perturbant la maturation folliculaire. Celle-ci apparaît comme résultant de la combinaison de deux mécanismes : un défaut de fonctionnement des cellules de la granulosa et un défaut d'action de la FSH.

III.C.2.b. Dysfonctionnement des cellules de la granulosa

On constate dans le SOPK une dysrégulation des cellules de la granulosa. Les androgènes, lorsqu'ils sont présents à de fortes concentrations comme dans cette affection, exercent un effet néfaste sur celles-ci [346]. En effet, leur action se traduit par une acquisition prématurée des récepteurs de la LH [353; 157; 158]. Il en résulte une différenciation lutéale précoce des cellules de la granulosa, un arrêt de leur multiplication et une réduction des capacités d'aromatase. Certains des androgènes non aromatisés (réduits en 5α) peuvent alors exercer une action toxique sur les follicules, inhibant/ralentissant leur maturation, altérant le processus de sélection et favorisant la stagnation folliculaire.

III.C.2.c. Défaut de régulation par la FSH

Chez les femmes atteintes du SOPK, des études ont constaté l'absence d'augmentation intercyclique des taux de FSH, permettant en temps normal la sélection du follicule dominant et l'induction de la synthèse de l'aromatase [119; 335]. Cette dysrégulation est réversible dans la plupart des cas par la prise d'un traitement augmentant la concentration plasmatique de FSH (anti-estrogènes, gonadotrophines exogènes) ce qui a conduit à l'émission d'une hypothèse : l'existence de facteurs antagonistes de la FSH au niveau folliculaire.

Les facteurs impliqués dans la modulation de la réponse des cellules de la granulosa à la FSH sont nombreux (estrogènes, androgènes, insuline, inhibines, insuline-growth-factors...) mais aucun n'a été décrit comme principal responsable des anomalies constatées [359].

Des études sont actuellement menées sur le possible rôle de l'hormone antimüllérienne (AMH) dans cet antagonisme. Celle-ci serait un inhibiteur de l'aromatase et se présenterait comme un « frein » physiologique protégeant les follicules d'un recrutement trop précoce sous l'effet de la FSH (Figure 17). L'hypersécrétion d'AMH conduirait donc à l'arrêt de la croissance folliculaire [54; 82; 165; 175; 290]. Un taux élevé d'AMH, à n'importe quel moment du cycle, serait en faveur d'un SOPK et corrélé avec le nombre de follicules excédentaires et la sévérité du syndrome [207; 268; 269]. Ce taux serait deux à trois fois plus élevé dans le SOPK et serait en partie responsable de l'élévation du nombre de follicules antraux qui sécrètent alors davantage d'AMH empêchant alors l'émergence du follicule dominant [186; 269]. Ni la perte de poids, ni la régularisation des cycles ne permettraient de réduire ce taux d'AMH, seul le « drilling » ovarien montre un effet positif. Cependant, en raison du chevauchement important des valeurs observées lors des études chez les femmes atteintes ou non du SOPK, ce dosage n'a aujourd'hui pas d'intérêt diagnostique.

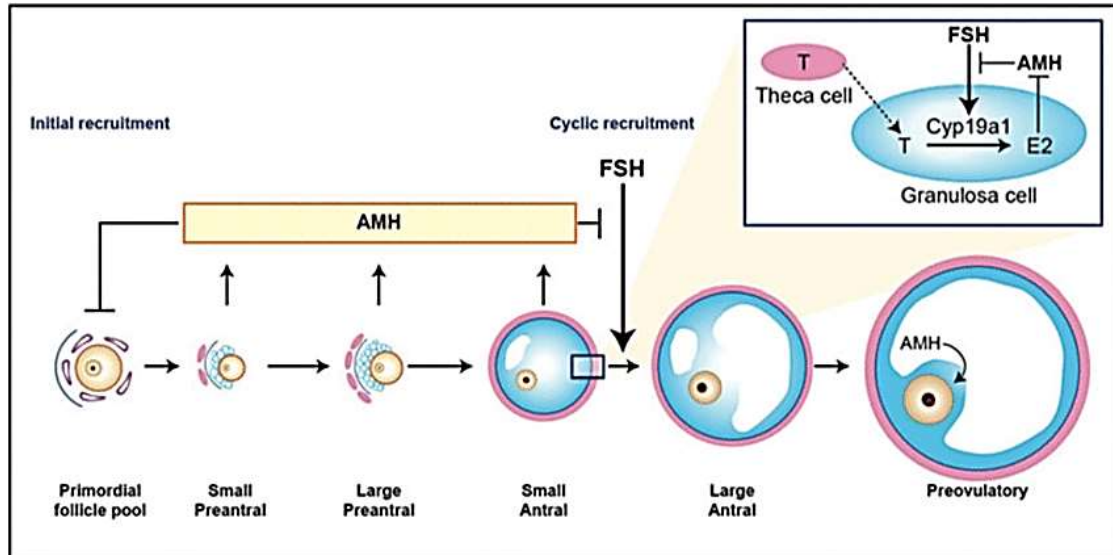


Figure 17 : Implication de l'AMH dans la régulation du recrutement folliculaire et la synthèse d'oestrogènes [95]

III.C.2.d. Anomalies ovocytaires

Une anomalie primitive ovocytaire pourrait également intervenir dans le ralentissement de la croissance folliculaire. Elle reposerait sur la diminution de l'expression d'un facteur de croissance ovocytaire : le GDF-9 (Growth Differentiation Factor 9). Ce dernier est connu comme facilitant la transition des follicules primordiaux en follicules primaires, mais aussi la croissance des follicules primaires et secondaires en stimulant la prolifération des cellules de la granulosa [91; 168].

En effet, l'expression de GDF-9 est moindre chez les patientes SOPK (faible taux d'ARNm retrouvé dans les ovocytes lors des phases de croissance et de différenciation des follicules) [320]. Il faudra donc statuer sur l'importance de ce défaut d'expression de GDF-9, c'est-à-dire déterminer s'il est l'un des principaux facteurs causant l'arrêt de la maturation folliculaire ou s'il n'a qu'un rôle mineur parmi l'ensemble des anomalies folliculaires constatées. Il est envisageable que d'autres anomalies ovocytaires intrinsèques participent à la mise en place du SOPK.

III.C.3. Hyperinsulinisme

III.C.3.a. Prévalence et mécanisme physiopathologique

La prévalence de l'insulinorésistance chez les patientes ayant un SOPK est estimée entre 30 à 40 % pour les femmes minces et entre 60 à 70 % pour les femmes obèses. On définit l'insulinorésistance comme une situation dans laquelle les concentrations physiologiques de l'insuline plasmatique ne sont pas suffisantes pour provoquer une réponse métabolique normale dans les tissus adipeux, musculaires et hépatiques. Une sécrétion excessive compensatrice d'insuline va donc se mettre en place dans le but de palier à ce défaut de réponse : c'est l'hyperinsulinisme.

Le plus souvent, l'insulinorésistance observée chez les patientes atteintes du SOPK est la même que celle retrouvée chez les diabétiques non insulinodépendants (diabète de type II). Elle serait la conséquence de l'augmentation de la phosphorylation d'une sérine sur les récepteurs à l'insuline localisés sur les tissus cibles. Cette dernière est connue comme inhibant l'activité tyrosine-kinase du récepteur (absence d'autophosphorylation), bloquant ainsi la cascade réactionnelle faisant normalement suite à la fixation de l'insuline sur son récepteur.

Exceptionnellement, elle peut être auto-immune (existence d'autoanticorps dirigés contre les récepteurs de l'insuline) ou génétique (mutation du gène du récepteur de l'insuline ou d'un élément de la cascade de transmission post-récepteur) [122].

L'insulinorésistance est un facteur extra-ovarien aggravant le SOPK en majorant l'hyperandrogénie d'origine ovarienne [7; 247]. La constatation de sa présence n'est ni nécessaire, ni suffisante pour constituer le SOPK et n'est donc pas considérée comme un critère diagnostique [75].

III.C.3.b. Conséquences physiologiques de l'hyperinsulinisme

Certains tissus cibles de l'insuline comme la peau, le foie et les cellules théco-interstitielles, semblent plus sensibles à l'élévation de son taux plasmatique. Cette hypersensibilité tissulaire permet d'expliquer les conséquences physiologiques de l'hyperinsulinisme.

Au niveau hépatique, le surplus d'insuline inhibe la synthèse de la Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) et de l'Insulin-like Growth Factor Binding Protein (IGFBP-1) [75]. Il en résulte deux phénomènes (Figure 18) :

- Une augmentation de la fraction libre bioactive de la testostérone, celle-ci étant majoritairement liée à la SHBG [247; 276].
- Une augmentation des fractions libres bioactives des Insulin Growth Factor 1 et 2 (IGF), qui, tout comme l'insuline elle-même, agissent sur les cellules thécales via les récepteurs à l'IGF et à l'insuline [256]. Leur stimulation potentialise l'action locale de la LH et augmente la sécrétion androgénique [352]. Les récepteurs à l'insuline et à l'IGF-1 de la thèque interne ayant une sensibilité croisée, l'insuline peut exercer son action à travers les récepteurs à l'IGF en cas d'insulino-résistance [4; 7].

Au niveau des cellules de la thèque interne, l'insuline stimule directement la production androgénique. En renforçant/maintenant la synthèse et/ou l'activité des enzymes ovariennes C17-20-lyase et 17 α -hydroxylase (augmentation de la Sérine phosphorylation) [246], elle amplifie l'hyperandrogénie plasmatique et agit en synergie avec la LH sur la lutéinisation prématurée [321]. Plusieurs études ont ainsi mis en avant une corrélation significative entre le taux d'insuline sérique et celui des androgènes.

Enfin, les femmes présentant un hyperinsulinisme auraient également un taux de LH plus important que celles ayant un insulinémie normale [99]. Un excès d'insuline occasionnerait une augmentation de la sécrétion de LH par les cellules gonadotropes d'où un accroissement de la sécrétion d'androgènes par les ovaires et une maturation folliculaire aberrante [75]. Ces deux derniers éléments sont responsables du tableau morphologique caractéristique du SOPK (apparence polykystique des ovaires) ainsi que de l'anovulation.

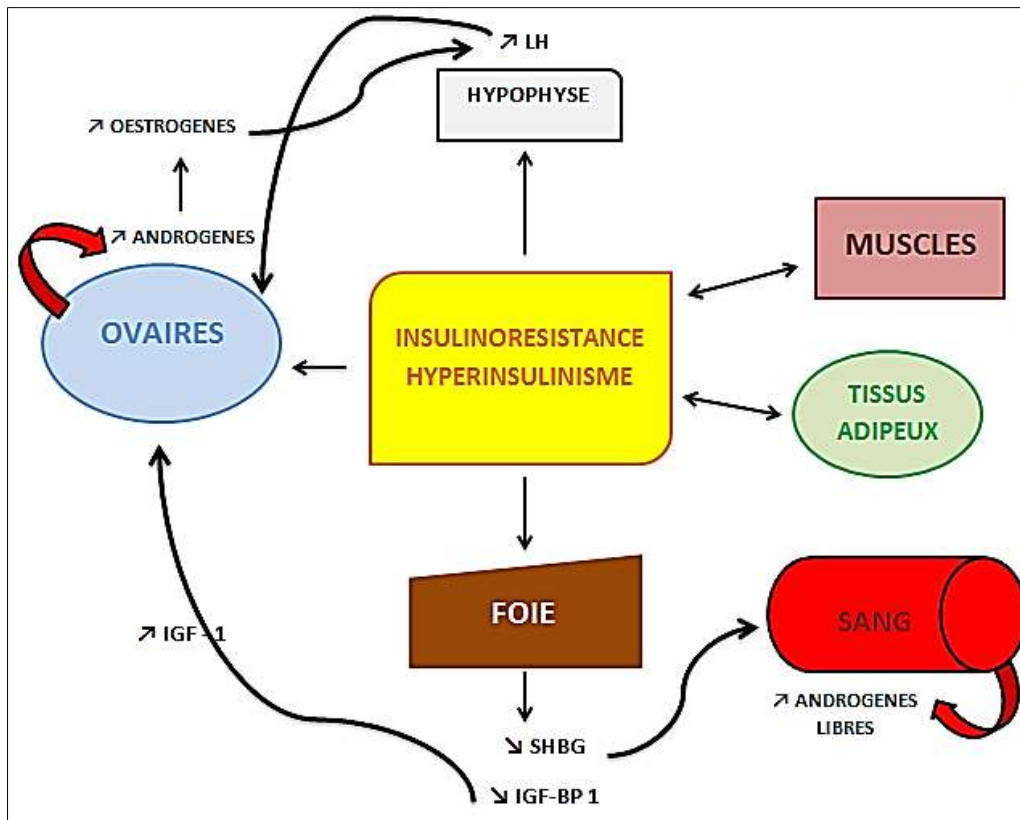


Figure 18 : Majoration de l'hyperandrogénie du SOPK par l'insulinorésistance, d'après [99]

Le dosage de l'insuline (à jeun) ne constitue pas un critère diagnostique. Il peut toutefois s'avérer utile pour détecter un hyperinsulinisme chez des patientes obèses. Celui-ci peut être la conséquence d'une élévation de la sécrétion d'insuline par le pancréas pour compenser l'insulinorésistance qui accompagne souvent un diabète de type II et tenter de maintenir une glycémie normale. Valeurs normales de l'insulinémie : 21 à 174 pmol/L ou 3 à 25,1 U/L.

III.C.4. Synthèse sur la pathogénie du SOPK

L'association de l'hyperandrogénie et des troubles ovulatoires à l'hyperinsulinisme dans le SOPK est fréquente mais non obligatoire. Chacun de ces deux premiers éléments peut être présent seul ou en association avec l'autre et/ou avec l'hyperinsulinisme et ceci à divers degrés de sévérité, l'un ou l'autre pouvant prédominer.

Malgré leur association inconstante, il existe un lien entre l'importance de l'hyperandrogénie et la survenue de l'oligoanovulation. En effet, les concentrations ovariennes élevées d'androgènes inhibent la maturation folliculaire et induisent la formation de nombreux follicules kystiques ainsi que l'atrésie folliculaire [187; 241].

De plus, l'inhibition de l'activité aromatasase des cellules de la granulosa, de par leur lutéinisation précoce, est elle-même la cause d'un excès d'androgènes et favorise la stagnation folliculaire (Figure 19).

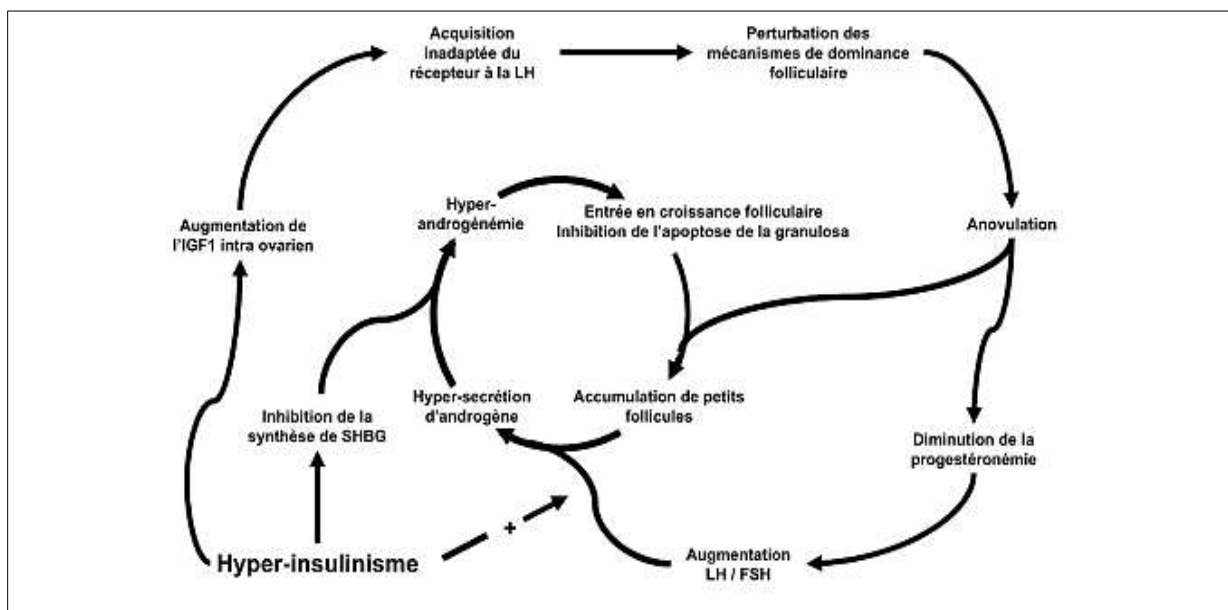


Figure 19 : Eléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques [322]

III.D. Implication des facteurs génétiques et environnementaux

Si la pathogénie du SOPK reste à préciser, on suppose, comme dans de nombreuses maladies complexes, l'implication de facteurs génétiques et environnementaux.

III.D.1. Facteurs génétiques

Le SOPK est décrit comme un désordre multigénétique complexe [321]. L'hypothèse d'une composante héréditaire du syndrome est fondée sur un ensemble d'arguments tels que :

- l'observation de foyers familiaux de SOPK (co-affection mère-fille dans 35 % des cas et des sœurs dans 40 % des cas) [291].
- l'existence possible d'un phénotype masculin : calvitie précoce, élévation du SDHA, intolérance au glucose [48].
- la conduite d'études supposant une transmission héréditaire dominante du SOPK, de pénétrance faible et d'expressivité variable [123; 17; 190].

De multiples études ont été entreprises pour tenter de mettre en évidence l'existence de « gènes candidats » pouvant contribuer à la survenue du syndrome. La mise en évidence de ces gènes a pour objectif d'améliorer le diagnostic du SOPK et/ou d'évaluer son risque de survenue. Le SOPK étant probablement multigénique, de nombreuses séquences géniques ont été explorées : enzymes de la stéroïdogénèse ovarienne, SHGB, insuline, IGFs, gonadotrophines, androgènes et leurs récepteurs, cytochromes P450 17 et 21... [355] Cependant, à ce jour, aucune étude de polymorphisme n'a désigné de façon certaine l'un de ces hypothétiques gènes comme responsable du SOPK.

Les dernières études en date se sont intéressées au gène de la fibrille-3 situé sur le chromosome 19p13.2, à proximité du gène du récepteur de l'insuline [123]. Composante des tissus conjonctifs et notamment retrouvée dans le stroma ovarien, la fibrille-3 est décrite comme régulant les réponses tissulaires aux stimuli induits par les facteurs de croissance. Elle aurait un rôle dans la maturation folliculaire. Une association a été démontrée entre l'allèle 8 du gène de la fibrille-3 et le SOPK d'une part mais aussi avec l'insulinorésistance et la dysfonction des cellules β pancréatiques d'autre part [325; 331; 332]. Ceci suggérerait une origine génétique commune aux anomalies ovulatoires et métaboliques du SOPK. Des études complémentaires et avancées sont nécessaires pour infirmer ou confirmer cette hypothèse.

III.D.2. Facteurs environnementaux

Le SOPK aurait une base génétique contribuant aux caractéristiques métaboliques et hormonales du syndrome. L'expression des gènes concernés serait quant à elle influencée par des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, la sédentarité, l'exercice physique.

Cependant, ces facteurs ne sont pas suffisants pour déclencher le SOPK, ce ne sont que des promoteurs du syndrome. Ce dernier ne peut survenir que s'il existe une susceptibilité/prédisposition génétique.

Les facteurs environnementaux peuvent en revanche exacerber les anomalies métaboliques et ovulatoires du SOPK. C'est le cas de la suralimentation, qui, en favorisant le développement d'un surpoids avec hyperinsulinisme, aggrave l'hyperandrogénie.

Les recherches menées sur différentes populations féminines ont ainsi conclu à une prévalence identique du SOPK chez les femmes de même ethnie vivant au même endroit, dans les mêmes conditions et suivant des règles hygiéno-diététiques semblables.

Une hypothèse récente suggère que la mise en place du SOPK pourrait se faire bien avant son expression clinique à la puberté et qu'il aurait une origine fœtale. Cette hypothèse congénitale considère que le SOPK pourrait débiter dès la vie intra-utérine et serait la conséquence d'une exposition intra-utérine à un excès d'androgènes [1; 291; 108].

Cette hypothèse résulte de l'observation d'une relation entre l'apparition ultérieure du SOPK et :

- le dépassement du terme normal de la grossesse. On suppose qu'au-delà du terme, le placenta n'est plus en mesure d'assurer la fonction d'aromatation des androgènes en œstrogènes d'où l'exposition de l'hypothalamus fœtal à une hyperandrogénie. Cette imprégnation conduirait au développement tardif d'une hyperandrogénie et d'un dysfonctionnement ovarien et cela malgré la normalisation des taux d'androgènes après la naissance.
- un taux élevé d'androgènes déjà présent avant la grossesse chez la mère.

Cette exposition androgénique fœtale a été étudiée chez le primate [1]. L'étude a conclu à l'existence d'une relation entre l'exposition fœtale à un taux élevé d'androgènes et le développement d'un SOPK proche de celui retrouvé chez l'espèce humaine (hyperandrogénie, cycles longs et anovulatoires se traduisant par une baisse de la fertilité, hyperinsulinisme et prise de poids).

D'autre part, une étude s'est attachée à comparer génétiquement les ovocytes de femmes avec ou sans SOPK. Un nombre important de gènes étaient exprimés différemment entre les deux populations [354], certains étant impliqués dans le bon déroulement des divisions cellulaires (alignement et ségrégation des chromosomes lors des mitoses et/ou méioses). Une proportion

importante de ces gènes ayant des sites de liaison aux androgènes, l'implication de ces derniers est fortement suspectée. Des anomalies de la méiose et du développement embryonnaire précoce, probablement dues aux androgènes, pourraient donc entraver le bon développement ovocytaire chez les femmes atteintes du SOPK.

Ces constatations ont donc abouti à considérer l'existence d'un phénomène de régulation épigénétique, modifiant l'expression des gènes clefs dans la susceptibilité au SOPK et conditionnant ainsi sa survenue à un âge plus tardif [156].

III.D.3. Le syndrome des ovaires polykystiques : multiplicité des facteurs causals

Au regard des connaissances actuelles, **l'hyperandrogénie intra-ovarienne apparaît comme la cause principale des anomalies folliculaires caractérisant le SOPK.** En parallèle, l'hyperinsulinisme et/ou l'excès de LH peuvent occasionner une différenciation précoce des cellules de la granulosa, aggravant ainsi le retard de la maturation folliculaire. De plus, certaines anomalies ovocytaires intrinsèques, comme une sous-expression de GDF-9, peuvent participer aux perturbations de la folliculogénèse.

A cela s'ajoutent les études épidémiologiques qui supposent une origine génétique et familiale du SOPK. L'exploration des gènes candidats potentiels laisse penser que le SOPK est une affection multigénique complexe, qui pourrait avoir un terrain génétique commun avec l'insulino-résistance (et donc le diabète de type II). La découverte certaine de gènes de susceptibilité ouvrirait la voie à de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques, pour une meilleure prise en charge et un meilleur contrôle de l'évolution de l'affection.

Enfin, l'association de facteurs environnementaux aux prédispositions génétiques participerait au déclenchement tardif d'un SOPK, et ce par des mécanismes de régulation épigénétique ayant lieu au cours de la vie intra-utérine (Figure 20). La part de l'épigénétique dans les désordres de la fonction ovarienne reste encore à déterminer.

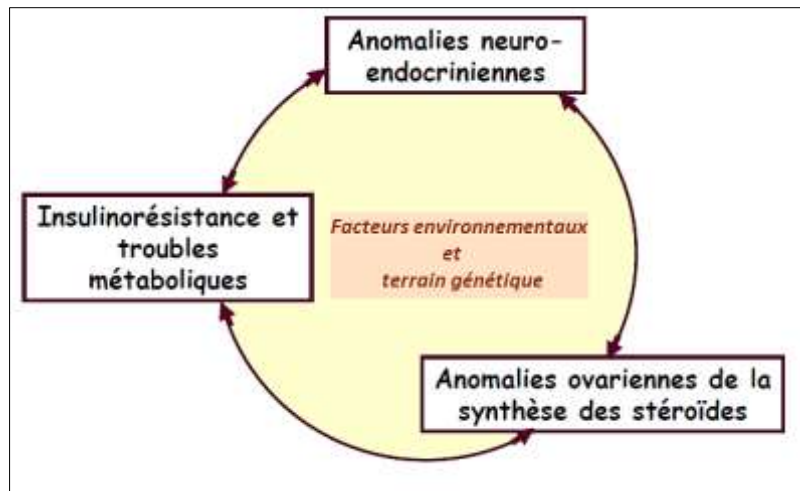


Figure 20 : Physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques: un cercle vicieux, d'après [224]

III.E. Risques et complications à moyen et long terme du SOPK

L'élévation des taux hormonaux (androgènes, insuline), l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), les troubles métaboliques (glucidiques, lipidiques)... sont autant de facteurs qui peuvent, à court, moyen, ou long terme avoir des répercussions sur l'état de santé des personnes atteintes du SOPK, répercussions que nous allons expliciter (Figure 21).

Bien qu'inconstants, il conviendra de rechercher systématiquement leur présence chez les patientes ayant un SOPK. On s'informerait aussi de leurs antécédents personnels et familiaux, le but étant de dépister précocement les femmes à risque.



Figure 21: Ensemble des complications associées au SOPK, d'après [323].

III.E.1. Syndrome métabolique

Bien qu'aucun élément du syndrome métabolique (Tableau 3) ne fasse partie des critères diagnostics retenus par le consensus de Rotterdam, le SOPK est souvent décrit et considéré comme une affection métabolique. On estime ainsi que 30 à 45 % des femmes (pourcentage variable selon l'ethnie, respectivement européenne et américaine) ayant un SOPK présentent également un syndrome métabolique [136; 8; 102] et que sa prévalence est deux à trois fois supérieure à celles des femmes de même âge et même IMC sans SOPK. Il devra donc être systématiquement recherché.

Syndrome métabolique Association de trois facteurs parmi les suivants:	
Tour de taille *	> 80 cm (F) - > 94 cm (H)
Faible taux de HDL-cholestérol	< 0,50 g/L (F) - < 0,40 g/L (H)
Elévation du taux de triglycérides	> 1,50 g/L
Hypertension	Systolique > 130 mmHg
	Diastolique > 85 mmHg
Taux de glycémie veineuse	> 1,10 g/L

* Valeurs propres à la population d'ethnie européenne

Tableau 3 : Définition du syndrome métabolique selon les critères de la Fédération internationale du Diabète, 2005 [180]

Parmi les paramètres entrant dans la définition du syndrome métabolique, l'augmentation du tour de taille (obésité) et les troubles glucidiques (par insulino-résistance) sont très fréquemment présents chez les patientes, ce qui explique qu'on s'attende à une incidence importante du syndrome métabolique chez ces dernières.

III.E.1.a. Obésité et tour de taille

Bien que classiques, la surcharge pondérale (IMC > 25) et l'obésité (IMC > 30) sont de présence inconstante dans le SOPK. L'obésité est retrouvée chez un pourcentage élevé des femmes (40 à 50 %) mais variable selon la population ciblée dans les études et les critères retenus pour définir le SOPK [321].

Dans le SOPK, elle est caractérisée dans 80 % des cas par son caractère androïde (excès de masse grasse localisé au niveau de la partie haute du corps, essentiellement distribué au niveau de l'abdomen, avec bas du corps fin) [357; 102] et par la mesure du rapport taille/hanches (RTH > 0,85) ou bien du tour de taille > 88 cm ou 80 cm chez la femme européenne. Elle s'oppose au morphotype féminin « normal », d'aspect gynoïde, caractérisé par une diminution du tour de taille et une augmentation du tour de hanche (Figure 22).

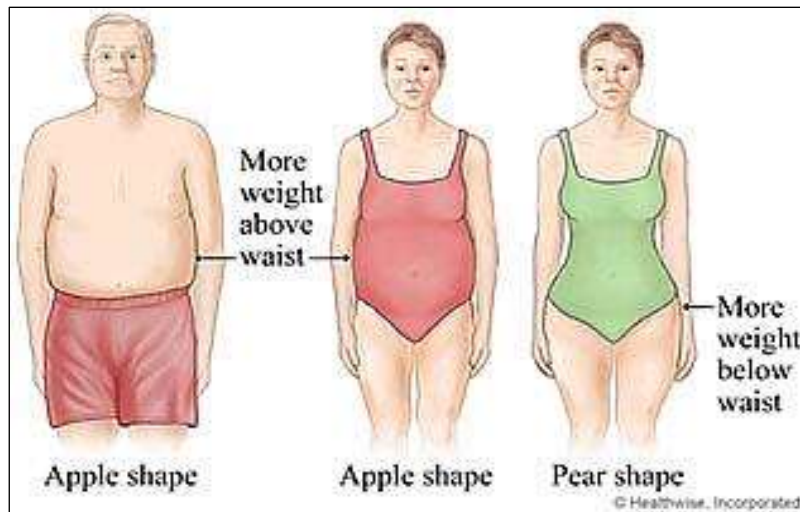


Figure 22 : L'obésité androïde (en forme de pomme) est habituellement retrouvée chez les hommes tandis que l'obésité gynoïde (en forme de poire) est caractéristique du surpoids féminin [153]

On retrouve souvent chez ces femmes obèses des taux d'androgènes plus élevés ainsi qu'une pilosité et des troubles menstruels majorés par rapport aux femmes non obèses atteintes du même syndrome.

L'importance de l'hyperandrogénie chez la femme obèse résulte de deux facteurs dominants :

- une majoration de la production de testostérone par le tissu adipeux. Celle-ci conduit à une hyper-estrogénie génératrice d'une sécrétion accrue de FSH-LH.
- Une insulino-résistance induisant une baisse de la production hépatique de la TeBG responsable d'une élévation du taux de testostérone libre.

L'excès d'adiposité et l'augmentation de l'IMC en découlant n'ont pas de rôle causal dans le développement du SOPK. Par contre, elles majorent les troubles reproductifs (persistance de l'anovulation) et métaboliques (insulinorésistance) prédisposant à l'apparition du syndrome métabolique [75].

Par conséquent, les femmes obèses atteintes du SOPK présentent un risque plus élevé de troubles cardio-vasculaires et ont davantage recours aux traitements pour la fertilité (auxquels elles sont moins réceptives).

On entrevoit donc déjà ici, du fait de l'importance des répercussions métaboliques, gynécologiques et cardio-vasculaires, la nécessité d'une prise en charge hygiéno-diététique de ces personnes. Il faut donc prendre le temps de peser et mesurer les personnes afin de calculer l'IMC et le RTH et suivre l'évolution de ceux-ci.

Cependant, il est primordial de se rappeler que le diagnostic du SOPK est aussi très courant chez les femmes ayant un IMC normal ou même faible, notamment en Europe. Près de la moitié des femmes auront un poids tout à fait normal et peu de symptômes cliniques. C'est pourquoi l'obésité ne constitue pas un critère diagnostic du SOPK selon le consensus de Rotterdam.

De même, il a été démontré que l'élévation du rapport taille/hanches (RTH) est également retrouvée chez les patientes de corpulence normale ayant un SOPK, puisqu'on évalue à 27 % le pourcentage des patientes ayant un IMC normal et un RTH supérieur à 0,85. Au total, 50 à 75 % des femmes ayant un SOPK présentent un RTH supérieur à 0,85 et cela quel que soit leur IMC. Certains auteurs évoquent des patientes "métaboliquement obèses de poids normal".

III.E.1.b. Hypertension artérielle

Peu d'études se sont intéressées à l'hypertension artérielle chez la femme atteinte du SOPK. On estime la prévalence de l'hypertension artérielle systolique entre 10 et 20 % chez les femmes présentant un SOPK (valeurs les plus élevées retrouvées chez les femmes obèses) contre 1 à 5 % chez les femmes non atteintes [316].

Cette hypertension serait davantage liée à l'existence de l'insulinorésistance et de l'obésité plutôt qu'au SOPK lui-même. Une étude réalisée en 2015 dans le cadre du congrès de la société française d'endocrinologie évalue respectivement à 78 % et 14 % la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes ayant un SOPK avec une HTA ou sans HTA [289].

En moyenne, les valeurs tensionnelles systoliques et diastoliques retrouvées chez les femmes sont de 143 mmHg et 91 mmHg dans la population ayant un SOPK contre 113 mmHg et 72 mmHg dans la population témoin.

La pression artérielle devra donc être contrôlée régulièrement et rigoureusement lors des consultations.

III.E.1.c. Troubles lipidiques

Après ajustement sur le poids et l'âge, le risque relatif de dyslipidémie dans le SOPK a été estimé à 1,8 par rapport à la population générale.

Lorsqu'elles sont présentes, l'exploration des anomalies lipidiques associées au SOPK met en évidence une hyperlipidémie caractérisée par:

- Une baisse précoce du « bon cholestérol » dit HDL-cholestérol et une élévation du « mauvais cholestérol » dit LDL-cholestérol, avec un taux de cholestérol total inchangé. La diminution du HDL-cholestérol est constatée quel que soit le poids de la patiente [349].
- Une élévation plus tardive du taux de triglycérides, à l'approche de la quarantaine, surtout chez les femmes obèses. L'hypertriglycéridémie est l'anomalie lipidique la plus courante dans le SOPK [102].

Les études menées sur le métabolisme lipidique dans le SOPK rapportent que l'hyperandrogénie pourrait favoriser la diminution du taux d'HDL-cholestérol et l'élévation du taux du LDL-cholestérol et que les taux de HDL-cholestérol et triglycérides auraient une influence sur la répartition des graisses (au niveau artériel et des cellules adipeuses abdominales) [161; 228].

III.E.1.d. Insulinorésistance, troubles glucidiques et diabète

Présentes chez 30 à 70 % des femmes, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie compensatrice sont très fréquentes dans le SOPK, et ce quel que soit le poids des patientes [237]. Leur prévalence est toutefois plus élevée chez les femmes d'IMC supérieur à 25 (de l'ordre de 80 %) que chez les femmes d'IMC normal (de l'ordre de 20 %).

Cliniquement, l'hyperinsulinisme peut se manifester par une surcharge pondérale ou une obésité ainsi que par un acanthosis nigricans dans les cas les plus sévères [59]. L'acanthosis nigricans est une atteinte cutanée définie par une hyperpigmentation de la peau et une hyperkératose de l'ensemble du corps. Essentiellement retrouvé au niveau des zones de frottement comme les aisselles, la nuque ou les sillons sous-mammaires, il peut donner l'impression que la peau est sale, de par sa couleur brunâtre. Sa fréquence est estimée à 5 % mais est probablement sous-évaluée du fait de sa localisation relativement discrète.

Actuellement, il n'existe pas de test biologique suffisamment fiable pour évaluer le degré d'insulinorésistance. En pratique, on préfère doser l'insulinémie et la glycémie qui vont refléter cette insulinorésistance.

En effet, la diminution de la capacité de l'insuline à exercer son effet au niveau des tissus cibles a deux conséquences principales : d'une part une baisse du transport du glucose dans les cellules musculaires d'où une élévation de la glycémie ; et d'autre part une réduction de son action antilipolytique adipocytaire (lipolyse : mobilisation et hydrolyse des réserves de triglycérides adipocytaires libérées dans le sang sous forme d'acide gras non estérifiés et de glycérol).

L'insulinorésistance retrouvée dans le SOPK favorise donc l'apparition d'une intolérance au glucose voire d'un diabète de type II.

L'intolérance glucidique est ainsi cinq à dix fois plus fréquente chez les femmes ayant un SOPK par rapport aux femmes non atteintes, et ce quel que soit leur ethnie. Elle concerne 31% des patientes [213; 75].

Le risque de développer un diabète de type II est quant à lui deux à sept fois plus important chez les femmes atteintes du SOPK par rapport aux femmes non atteintes : la prévalence du diabète de type II est estimée à 4 % dans la population générale contre 7 à 10 % chez les femmes atteintes du SOPK [75; 100; 213]. Ce pourcentage peut atteindre 30 % chez les femmes obèses : l'obésité majorant la résistance à l'insuline et près de la moitié des femmes étant concernée par cette affection, le risque de syndrome métabolique avec un diabète de type II est donc accentué dans ce cas [325].

Dans le SOPK, les troubles glucidiques apparaissent également plus précocement, dès trente ou quarante ans. Un dépistage du diabète de type II devra donc être fait lors du diagnostic du SOPK, puis régulièrement (tous les deux ans environ) et ce même chez les femmes de poids « normal » ou sveltes.

Ce dépistage repose sur la réalisation d'un test oral de tolérance au glucose (administration d'une boisson contenant 75 grammes de glucose et suivi des pics glycémiques) qui est particulièrement nécessaire quand la patiente exprime son désir de grossesse. En effet, l'apparition d'un diabète gestationnel est fréquente durant la grossesse (20 à 40 % des cas) puisque l'état hormonal qui lui est propre renforce la résistance à l'insuline qui s'additionne à celle déjà présente dans le SOPK [324; 75; 278; 344].

L'insulinorésistance, si elle n'a pas de signification particulière dans le diagnostic du SOPK, peut cependant avoir des conséquences importantes en ce qui concerne les complications à long terme du syndrome.

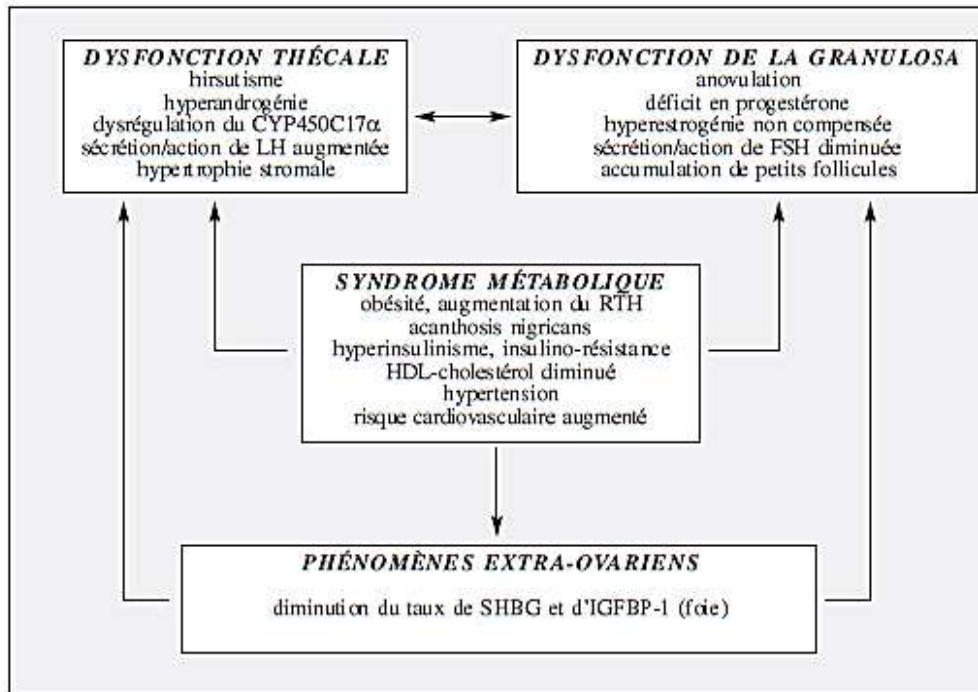


Figure 23 : Schéma récapitulatif du mécanisme physiopathologique et des conséquences cliniques du SOPK [81]

III.E.2. Maladies cardiovasculaires

Il n'existe pas d'étude d'envergure sur le risque d'évènement cardiovasculaire en cas de SOPK. Cependant, ses relations évidentes avec les facteurs classiques de risque cardiovasculaire et l'observation d'anomalies précoces de la fonction endothéliale laissent entendre que les femmes atteintes du SOPK sont davantage concernées par la morbi-mortalité cardiovasculaire [255; 356].

III.E.2.a. Facteurs de risque cardiovasculaire

L'incidence et la sévérité du syndrome métabolique et de toutes les affections qui le définissent ou en découlent (obésité, intolérance au glucose, hypertension artérielle,

dyslipidémie, diabète de type II) sont augmentées dans le SOPK. Elles sont d'autant plus importantes chez les femmes obèses et/ou présentant une insulino-résistance marquée.

Chacun de ces éléments pris individuellement constitue un facteur de risque vasculaire et leur combinaison ne fait que renforcer ce risque [74; 63; 109; 305; 316; 351].

La résistance à l'insuline est associée à un risque plus élevé d'hypertension artérielle et provoque ou accentue les troubles lipidiques retrouvés chez les patientes puisqu'elle altère la capacité de l'insuline à exercer son action antilipolytique.

L'insulino-résistance est souvent significative dans le syndrome métabolique qui est déjà connu comme augmentant fortement le risque de développer un diabète de type II dans la population générale. Ce dernier est donc bien plus présent chez les femmes atteintes du SOPK que chez les femmes du même âge qui en sont exemptes.

III.E.2.b. Conséquences cliniques

III.E.2.b.i. Dysfonctionnement endothélial et athérosclérose précoces

Le SOPK est susceptible d'entraîner une atteinte artérielle précoce se traduisant par une diminution de la compliance vasculaire [193; 254]. Ces lésions de l'endothélium vasculaire seraient corrélées aux degrés d'insulino-résistance et de l'hypertriglycéridémie eux-mêmes dépendants de l'obésité. Les femmes atteintes du SOPK seraient donc plus enclines à développer une athérosclérose subclinique.

Une étude menée sur une population de femmes ménopausées souffrant du SOPK a mis en avant une calcification et un épaissement précoces de l'intima des artères coronariennes et carotidiennes corrélés aux taux lipidiques et à l'insulinémie [63].

A côté de cela, des études se sont intéressées au potentiel athérogène de l'hyperandrogénie [223]. Elles ont conclu en une action athérogène directe de celle-ci, favorisant la captation cellulaire du cholestérol, particulièrement au niveau des artères carotidiennes.

Les dépôts calciques artériels seraient ainsi bien plus conséquents chez les femmes atteintes de SOPK par rapport à un groupe témoin de même poids et âge [63] et le risque d'atteinte coronarienne et d'infarctus du myocarde sept fois plus important [73; 316; 351]. L'incidence

de ces évènements cardio-vasculaires semblerait également augmenter avec l'âge, surtout après la ménopause.

III.E.2.b.ii. Altération de la fonction cardiaque

Les patientes ayant un SOPK, sans obésité et HTA associées, présenteraient une altération de la FEVG (Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche) [253; 255].

Indépendamment des facteurs de risques cardiovasculaires que nous avons cités, le SOPK serait donc responsable d'une augmentation de la morbidité cardiovasculaire [114].

III.E.3. Cancer de l'endomètre

De nombreuses études suggèrent que l'anovulation chronique secondaire augmenterait le risque de survenue d'hyperplasie ou de carcinome endométrial chez les femmes porteuses d'un SOPK [114; 24; 270], d'autant plus si elles sont pré-ménopausées.

Ce phénomène serait dû à l'exposition prolongée de l'endomètre à une hyper-oestrogénie relative induisant un développement continu du tissu endométrial, sans possibilité de régulation progestative (du fait de l'anovulation) [57; 150]. Le risque de cancer de l'endomètre serait ainsi trois à quatre fois plus important chez ces femmes mais il resterait de bon pronostic.

Cette hypothèse est renforcée par l'existence de larges études portant sur le traitement hormonal substitutif. Ces études ont conclu à un risque accru de cancer endométrial chez des patientes recevant uniquement de l'œstradiol, sans protection hormonale progestative.

Dans le SOPK, le cancer de l'endomètre est également plus fréquent chez les patientes obèses ou diabétiques de type II mais on ne sait pas à ce jour si ces facteurs sont indépendants (Figure 24).

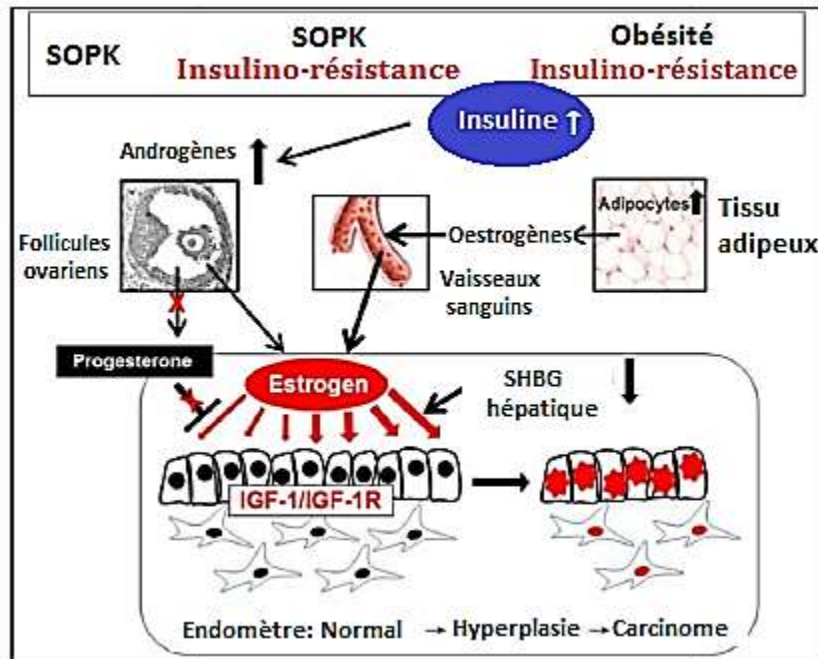


Figure 24 : Facteurs impliqués dans le développement d'un cancer endométrial chez la femme atteinte du SOPK et/ou obèse [216]

Quelques rares études ont également associé le SOPK à une augmentation de la prévalence du cancer du sein et des ovaires. Toutefois, le SOPK n'a pas été reconnu comme favorisant la survenue de ces cancers, dû à un manque de fiabilité de ces études. Premièrement parce que la définition du SOPK était trop variable d'une étude à l'autre et deuxièmement car l'obésité et l'infertilité découlant du syndrome faisaient souvent l'objet d'un traitement hormonal constituant un biais. De plus, des études plus récentes ne valident pas cette hypothèse [6; 114; 267].

III.E.4. Impact sur la fertilité et complications obstétricales

III.E.4.a. SOPK et infertilité

Les troubles ovulatoires (dysovulation et anovulation) constatés dans le SOPK sont très courants et s'accompagnent généralement d'irrégularités menstruelles (oligoménorrhée et aménorrhée).

Ces troubles résultant d'un arrêt de la maturation folliculaire, leur chronicité peut entraîner une infertilité chez les femmes atteintes [114; 89]. L'altération de la fécondité est donc fréquente et on estime le pourcentage de femmes souffrant d'infertilité par anovulation à 25 % (valeur pouvant atteindre 70 % selon les études) [3; 171; 151].

Ici encore, le poids des femmes ayant un SOPK est un facteur aggravant la difficulté à concevoir [263]. Des études ont établi un lien significatif entre le poids de ces femmes lors de la conception et les chances de grossesse : le risque de mettre plus d'un an à concevoir était augmenté de 27 % en cas de surpoids et de 78 % en cas d'obésité.

III.E.4.b. SOPK et fausses couches

La fréquence des fausses couches spontanées au premier trimestre de grossesse est comprise entre 10 et 15 % dans la population générale. Chez les patientes ayant un SOPK, ce taux pourrait être jusqu'à trois fois supérieur, et ceci indépendamment du fait que la grossesse résulte d'un cycle spontané ou induit par traitement hormonal [185; 215]. Un SOPK est diagnostiqué chez 60 % des femmes faisant des fausses couches à répétition.

Cette élévation du nombre de fausses couches est indéniable, cependant la responsabilité propre du SOPK en tant que facteur indépendant n'a pas été démontrée. Elle pourrait en réalité être causée par un autre facteur associé au SOPK : l'obésité, que plusieurs études portant sur des patientes obèses bénéficiant d'une AMP (Aide Médicale à la Procréation) désignent comme un facteur de risque [125].

Certains mécanismes peuvent toutefois expliquer la fréquence importante des fausses couches spontanées dans le SOPK. Différentes hypothèses physiopathologiques ont été avancées :

- L'élévation des taux de LH pourrait être délétère puisque sa régulation par l'administration d'un analogue de la GnRH réduirait le taux de fausse couche [282].
- L'altération et l'hyperplasie de l'endomètre rendant ce dernier impropre à la nidation [184].
- L'élévation d'un facteur trombophilique, le Plasminogen-Activator Inhibitor type 1 (PAI-1) serait induite par l'hyperinsulinisme et provoquerait une thrombophilie acquise [138]. L'hyperinsulinisme abaisserait également le taux de l'IGFBP-1, protéine majeure de l'endomètre, ce qui pourrait concourir à la survenue des fausses couches en cas de SOPK.

III.E.4.c. SOPK et risques obstétricaux

Les études portant sur la prévalence des complications obstétricales dans le cadre d'un SOPK sont peu nombreuses. Une méta-analyse portant sur une quinzaine d'études a conclu à une élévation du risque de survenue des différentes complications de la grossesse que sont le diabète gestationnel, les pathologies hypertensives gravidiques et possiblement l'accouchement prématuré [42].

Le diabète gestationnel, plus fréquent, apparaîtrait également précocement, dès le premier trimestre de grossesse.

L'association du SOPK aux pathologies hypertensives gravidiques (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie) est significative et persiste après ajustement sur les facteurs de confusion que sont l'obésité et le diabète gestationnel. Ces complications seraient jusqu'à trois fois plus fréquentes en cas de SOPK.

La prématurité des nouveau-nés de mère SOPK est discutée. Elle pourrait être induite non pas par le SOPK mais par le diabète gestationnel et l'hypertension gravidique.

Au regard de ces éléments, les enfants nés de femmes atteintes du SOPK devront donc faire l'objet de soins néonatalogiques plus attentifs et seraient davantage touchés par la mortalité périnatale (nombre d'enfants nés sans vie ou décédés dans les sept jours suivant l'accouchement).

III.E.5. Syndrome d'apnée du sommeil

La fréquence du syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est augmentée dans le SOPK [140; 319]. Cette augmentation est indépendante de l'IMC [124; 140] des patientes mais serait corrélée à la sévérité de l'insulinorésistance et de façon moindre de l'hyperandrogénie [319; 342]. Ce constat est donc en opposition avec celui fait dans la population générale où le SAS a pour principal facteur de risque l'obésité androïde.

Le risque relatif de développer un SAS est ainsi de trente par rapport à la population générale et une femme sur six serait atteinte [124].

Il faut également préciser que le SAS est un facteur indépendant de risque cardiovasculaire. Il se caractérise par une hypoxie nocturne intermittente altérant l'endothélium vasculaire et

provoquant une hyperactivité sympathique. Il en découle une hypertension artérielle secondaire.

III.E.6. Impact sur la qualité de vie

Au-delà de ses conséquences physiopathologiques, le SOPK peut également avoir des répercussions psychiques.

La prise de poids, l'hirsutisme, l'acné, la difficulté à concevoir et les affections métaboliques associés au SOPK sont autant de facteurs qui vont pouvoir peser sur le moral des femmes qui présentent un risque accru de troubles psychologiques (anxiété, dépression, culpabilité à l'idée de ne pas être enceinte, insatisfaction quant à l'image corporelle) mais également alimentaires comparé à la population générale [90; 159; 188].

Parmi ces facteurs, les problèmes de poids sont susceptibles de détériorer la qualité de vie de la patiente car ils peuvent représenter une entrave à ses activités quotidiennes.

Il est donc recommandé de prendre le temps d'évaluer le ressenti de la patiente et de penser à l'orienter vers un professionnel compétent au besoin [114].

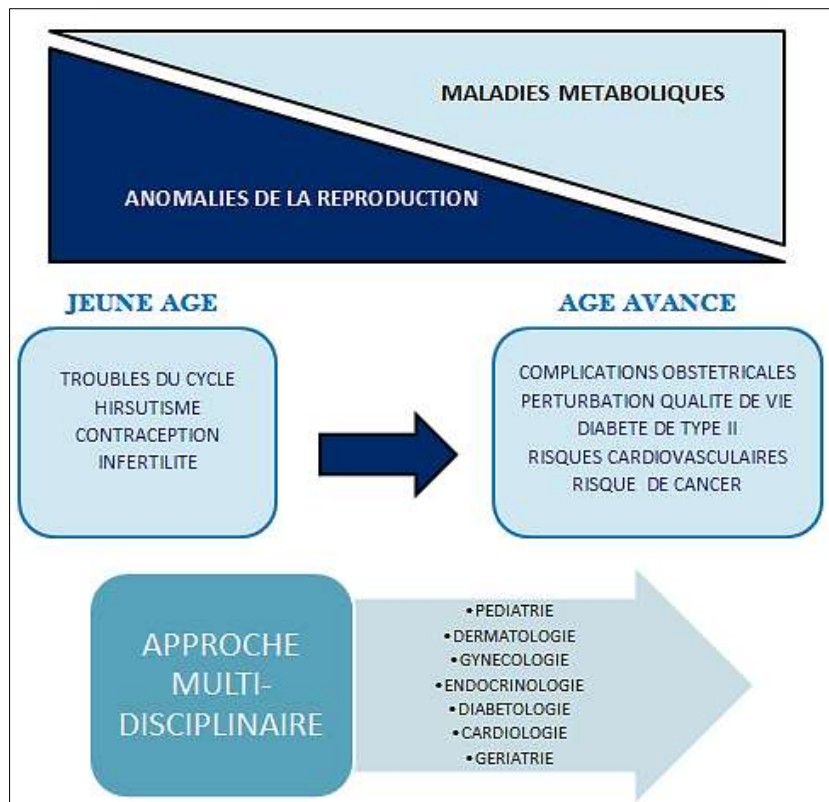


Figure 25 : Evolution de la symptomatologie associée au syndrome des ovaires polykystiques, d'après [115; 200]

IV. Prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques à l'officine et conseils associés

IV.A. Mesures hygiéno-diététiques

Le surpoids, l'obésité et l'excès d'adiposité abdominale sont fréquents dans le SOPK. Ils jouent un rôle majeur dans l'apparition et/ou l'aggravation de l'insulinorésistance. De celle-ci découle l'hyperinsulinisme, puissant amplificateur de l'hyperandrogénie et par conséquent de l'anovulation et des troubles de la fertilité féminine.

Les mesures hygiéno-diététiques : régime alimentaire, activité physique et conseils hygiéno-diététiques divers, constituent donc la pierre angulaire de la prise en charge du SOPK [249]. Elles sont nécessaires quel que soit le poids de la patiente mais fondamentales en cas d'excès pondéral. L'objectif est de réduire et/ou de prévenir l'aggravation de l'insulinorésistance et de l'hyperandrogénie par l'obtention d'une réduction pondérale ou le maintien d'un IMC correct le cas échéant.

La mise en place de ces mesures est actuellement la seule stratégie ayant fait l'objet d'un consensus et elle a prouvé son efficacité sur la restauration des cycles ovulatoires et l'obtention d'une grossesse chez les femmes présentant un SOPK et un surpoids.

IV.A.1. Régime alimentaire

Chez les femmes en surpoids ou obèses, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est un préalable indispensable à toute prise en charge médicamenteuse, notamment des thérapeutiques inductrices de l'ovulation. En effet, la surcharge pondérale est également un facteur indépendant d'anovulation et de résistance aux traitements [339]. Chez ces femmes, l'amaigrissement constitue donc le traitement de première intention de l'infertilité féminine. Il améliore la réponse aux traitements de l'infertilité et prévient les complications obstétricales [321; 339] (HTA gravidique, fausse couche, diabète gestationnel).

Lorsqu'une perte de poids est nécessaire, un régime hypocalorique est instauré. Il est important que la restriction calorique soit modeste et de maintenir un apport calorique quotidien minimum de 1200 calories. En effet, si une restriction initiale importante conduit à perte de poids rapide, on n'observe plus de décroissance du poids par la suite. La réduction

pondérale est temporaire et rapidement suivie d'une rechute. De plus, un régime trop restrictif et difficile à suivre risque de réduire l'observance de la patiente.

En pratique, la restriction calorique est déterminée en fonction du métabolisme de base propre à chaque femme. Celui-ci dépend de son âge, sa taille, son poids et de son activité physique quotidienne. En moyenne, la restriction calorique mise en place est de 500 à 1000 calories par jour. Elle permet une réduction pondérale progressive, ce qui est essentiel pour maintenir les bénéfices obtenus et éviter toute reprise rapide des kilos perdus.

Une perte de poids minime, de 5 à 10 % du poids initial, aboutit ainsi à une nette amélioration des paramètres cliniques et métaboliques du SOPK [195]. Elle permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline et le taux de SHBG, d'où une réduction de la testostérone libre et circulante. Il en résulte un effet bénéfique sur la reproduction féminine dans les 6 mois : restauration de l'ovulation (~55 %), amélioration du taux de grossesses spontanées ou induites et réduction du risque de fausse couche.

Si la réduction pondérale porte ses fruits, il semble que la restriction calorique prévaut sur le type nutritionnel du régime : les études n'ont pas démontré de supériorité d'un régime alimentaire sur un autre [308]. Les régimes hypocaloriques pauvres en glucides, lipides ou en protéines aboutissent à des résultats similaires en termes de perte de poids et de réduction des taux d'insuline et d'androgènes. Bien que de faible envergure, les études concluent également à une sécurité équivalente des régimes alimentaires : aucun régime n'est donc particulièrement recommandé. La confirmation de ces résultats nécessite toutefois des études avec un échantillonnage plus conséquent.

Une fois la perte de poids obtenue, elle doit être maintenue sur le long terme jusqu'à la survenue de la grossesse. Le gain de poids au cours de la grossesse devra alors suivre du mieux que possible celui constaté classiquement dans la population générale. A partir de cet instant, les mesures diététiques seront revues pour prévenir toute anomalie de développement du fœtus.

IV.A.2. Pratique sportive

Les mesures diététiques bien conduites permettent une perte de poids initiale. Cependant, elles ne constituent qu'une partie du processus global de la perte de poids et doivent être

combinées à une activité physique régulière pour une efficacité optimale. Celle-ci, en accroissant l'insulino-sensibilité, représente une composante indispensable de la perte de poids qu'elle permet d'accélérer puis de maintenir. Elle a également pour avantage un effet relaxant.

Pour ce faire, on recommande à la patiente de pratiquer au minimum trente minutes d'exercice par jour, cinq jours par semaine en préférant les sports d'endurance comme le vélo, la natation, la marche rapide ou les sports collectifs. A l'inverse, la pratique intensive du sport n'est pas recommandée, car elle pourrait constituer un facteur d'anovulation.

Il n'est pas toujours aisé de pratiquer une activité physique régulière quand, de nos jours, le mode de vie et les conditions de travail sont le plus souvent sédentaires. Cependant la pratique d'activités quotidiennes (jardinage, ménage, jeux avec les enfants) ou la modification de certaines habitudes (prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur, aller chercher le pain ou le journal à pied ou en vélo plutôt qu'en voiture, allonger la promenade du chien...) peuvent aider la femme à dépenser davantage d'énergie au cours de son quotidien et participer à la perte de poids.

IV.A.3. Conseils hygiéno-diététiques au quotidien

Parallèlement au régime hypocalorique et à l'activité physique, on recommande une modification du mode de vie au long cours. Ces conseils hygiéno-diététiques, appliqués au quotidien, contribuent à la prévention et à la réduction des complications à moyen et long terme du SOPK (diabète, syndrome métabolique, troubles cardiovasculaires et de la fertilité). Les conseils prodigués ont donc pour objectif de favoriser la mise en place de nouvelles habitudes qui seront poursuivies sur le long terme, y compris après l'obtention d'une réduction pondérale satisfaisante :

- Proscrire ou, au minimum, limiter la consommation tabagique qui est délétère pour la fertilité et le fœtus (allongement du délai de conception, réduction des chances de grossesse, fausse couche et retard de croissance fœtale) et constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Un sevrage tabagique, même tardif, réduit de moitié les risques cardiovasculaires.
- Lutter contre le stress par la pratique d'exercices de relaxation et de respiration.

- Répartir l'apport calorique sur trois repas (petit-déjeuner, déjeuner et dîner) et deux collations (10 et 16 heures).
- Consommer un à deux litres de boisson par jour (eau, thé, tisanes) en évitant les boissons sucrées et gazeuses.
- Ne rien s'interdire mais consommer chacun des nutriments en proportions adéquates, en réduisant la part de lipides et/ou de glucides.
- Pour éviter le grignotage et les fringales, privilégier les fruits, légumes et glucides complexes (pain, céréales) qui, peu caloriques et riches en fibres alimentaires, favorisent la sensation de satiété.
- Ne pas abuser des compotes et sirops de fruits qui sont très sucrés et préférer les fruits frais aux jus de fruits.
- Limiter la consommation de beurre, margarine, fromages au lait entier (gruyère camembert), sauces, pâtisseries, sucreries, fritures et produits transformés (pizzas, quiche..).
- Privilégier la cuisine maison aux plats préparés (riches en sels et en acides gras trans industriels nocifs pour la santé cardiovasculaire).
- Limiter la consommation de sel (qui favorise l'HTA) et éviter de resaler les aliments en privilégiant le recours à d'autres condiments : thym, persil, ail, jus de citron...
- Privilégier la viande blanche (porc, veau, volailles) à la viande rouge (plus riche en acide gras saturés pourvoyeurs d'hypercholestérolémie, diabète et maladies cardiovasculaires).
- Limiter la consommation d'alcool qui est très calorique.
- Privilégier les graisses végétales (huile de colza, d'arachide) ou marines (poissons, fruits de mer) aux graisses animales (œufs, beurre, produits laitiers, viandes rouges).

Le suivi au long cours de ces recommandations (régime alimentaire, exercice physique et mesures hygiéno-diététiques) conduit à une régression des troubles observés dans le SOPK, notamment :

- une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une atténuation du diabète de type II et du syndrome métabolique,
- une réduction de l'hyperandrogénie et de ses manifestations cliniques (acné et hirsutisme),
- une réduction des facteurs de risque cardiovasculaire (hyperlipidémie, HTA),

- une régularisation des cycles et une restauration de l'ovulation d'où un accroissement du taux de grossesse [195].

Au-delà des bénéfices sanitaires, la perte de poids comprend aussi un bénéfice psychologique puisqu'elle améliore l'estime de soi, l'humeur et réduit la prévalence de la dépression ; tandis que la prise de poids a l'effet inverse.

L'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques n'est pas évidente chez les patientes souffrant de SOPK. Il est donc important d'entretenir la motivation de la patiente par un accompagnement médical et psychologique adapté en n'oubliant pas de l'encourager et de la féliciter pour les progrès accomplis. Cet encadrement est déterminant pour l'observance de la patiente, l'efficacité des mesures et le maintien à long terme des résultats obtenus.

La perte de 5 % du poids initial étant une mesure efficace, sans effet secondaire et peu onéreuse, l'adaptation du style de vie et la lutte contre la surcharge pondérale constituent donc idéalement la prise en charge de première intention des femmes atteintes du SOPK. Cependant elles possèdent des limites : une mise en pratique difficile (difficulté d'adhésion et difficulté à maigrir des patientes atteintes du SOPK) et une efficacité ne permettant pas toujours d'obtenir un taux d'ovulation satisfaisant [114].

Au bout de trois mois de mesures hygiéno-diététiques bien conduites et face à l'absence d'amélioration suffisante des paramètres biologiques/métaboliques et à la persistance des troubles ovulatoires, une prise en charge médicamenteuse spécifique de chacun des troubles observés (hyperandrogénie, troubles de la fertilité et insulino-résistance) est mise en place.

IV.B. Traitements médicamenteux spécifiques au syndrome des ovaires polykystiques

IV.B.1. Traitement de l'hyperandrogénie et de ses manifestations : hirsutisme et acné

L'objectif du traitement médicamenteux de l'hyperandrogénie est de réduire les taux d'androgènes afin d'en améliorer les manifestations cliniques invalidantes : acné, hirsutisme, alopecie et hyperséborrhée. Le traitement repose sur l'utilisation de différentes thérapeutiques

visant à inhiber la production des androgènes, bloquer leur action périphérique ou à stimuler la synthèse de la SHBG. Ces thérapeutiques s'associent aux traitements locaux.

Quel que soit le traitement utilisé, un délai est nécessaire avant l'apparition des premiers effets bénéfiques. Il est important d'en informer les patientes pour améliorer l'observance sur le long terme.

IV.B.1.a. La contraception œstroprogestative

En l'absence de désir de grossesse, la contraception œstroprogestative (COP) constitue le traitement de première ligne de l'hyperandrogénie modérée car elle permet non seulement de lutter contre celle-ci mais aussi de régulariser les cycles menstruels [84; 345].

La COP (plus particulièrement les œstrogènes) exerce un blocage hypothalamo-hypophysaire et supprime ainsi l'action de la LH entraînant une diminution de la production androgénique thécale ovarienne. Elle réduit également la biodisponibilité de la testostérone (par augmentation des taux circulants de la SHBG). Il en résulte un effet bénéfique sur les manifestations de l'hyperandrogénie que sont l'hirsutisme et l'acné [302; 309].

En pratique, on privilégie l'association de faibles doses d'éthinylestradiol (EE) (20 à 35 µg) et d'un progestatif antigonadotrope :

Associations œstroprogestatives indiquées dans la prise en charge du SOPK				
	Estrogène	Progestatif	Spécialités	Classe
Contraceptifs oraux combinés	EE (20 ou 30 µg)	Gestodène	Minulet®, Harmonet®, Meliane®, Moneva®	3ème génération Progestatif non androgénique
	EE (20 ou 30 µg)	Désogestrel	Cycleane®, Mercilon®, Varnoline®	
	EE (35 µg)	Norgestimate	Cilest®, Tricilest®	
	EE (20 ou 30 µg)	Drospirénone	Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®	4ème génération Progestatif anti androgénique
Association œstroprogestative dépourvue d'AMM en tant que contraceptif	EE (35 µg)	Acétate de cyprotérone (CPA)	Diane 35®	Progestatif anti androgénique

Tableau 4 : Associations œstroprogestatives indiquées dans la prise en charge des manifestations de l'hyperandrogénie d'après [152; 148; 261]

Parmi ces contraceptifs, seules les pilules triphasiques à base de norgestimate (Tricilest ®) bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'acné [261].

L'association EE-CPA (Diane 35®) a été la première utilisée dans le traitement de l'hirsutisme. Elle sert souvent de base comparative pour les associations contraceptives. Il est à noter que cette association ne bénéficie pas d'une AMM comme méthode contraceptive mais seulement comme « traitement de deuxième intention de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes et/ou de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer ». Mais, ayant une activité contraceptive, il ne doit pas y être associé un autre contraceptif. En pratique, Diane 35® est utilisée en cas d'hirsutisme modéré et le CPA à plus forte dose (50 mg) en cas d'hirsutisme modéré à sévère. Diane 35® entraîne une amélioration importante de l'acné dès le sixième mois de traitement. Son efficacité sur l'hirsutisme est plus tardive : à douze mois, l'amélioration est modérée, elle atteint son potentiel maximum après dix-huit mois de traitement [117]. En cas d'inefficacité du traitement, un anti-androgène sera envisagé comme alternative complémentaire ou de substitution.

La drospirénone, progestatif de 4^{ème} génération, est un analogue de la spironolactone qui possède une activité anti-minéralocorticoïde, une activité anti androgénique marquée ainsi qu'un effet androgénique très faible [104]. Son profil pharmacologique est donc proche de celui de la progestérone. Ayant une action bénéfique sur la baisse de la tension artérielle, elle présente un intérêt chez les femmes dont le SOPK s'accompagne d'une HTA.

Le risque métabolique étant conséquent dans le SOPK, l'impact de l'activité androgénique des différents progestatifs sur ce risque a été étudié. Les molécules ayant l'activité androgénique la plus faible ou anti-androgénique la plus forte ont montré un profil métabolique plus favorable. Ceci explique que, malgré le sur-risque connu d'évènements cardiovasculaires et thromboemboliques dans la population générale avec les progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération, ceux-ci sont préférés à ceux de 2^{ème} génération (lévonorgestrel et norgestrel) [67].

En revanche, en termes d'efficacité sur les manifestations de l'hyperandrogénie, il n'existe pas de supériorité d'une COP sur une autre. Toutefois, le mode de prise influencerait l'efficacité du traitement : une prise en continu, avec un arrêt court de trois-quatre jours, permettrait de mieux maîtriser les variations des taux de LH et de testostérone par rapport à une prise cyclique.

De façon générale, la réponse au traitement est lente. Les effets sur l'acné sont maximaux au bout de six à douze mois et ceux sur l'hirsutisme après douze ou vingt-quatre mois.

L'utilisation de la COP comme traitement principal du SOPK fait parfois débat en raison de ses effets secondaires : élévation de l'insulinorésistance, des anomalies lipidiques et des risques cardiovasculaires et thromboemboliques. Ces manifestations métaboliques sont reconnues dans la population générale mais n'ont pas encore été prouvées dans le SOPK [345]. Par mesure de précaution, la prescription devra s'accompagner d'une surveillance clinique et métabolique régulière.

IV.B.1.b. Anti-androgéniques

IV.B.1.b.i. Acétate de cyprotérone (CPA)

L'acétate de cyprotérone représente un traitement de choix de l'hyperandrogénie. Il est indiqué comme traitement de première ligne en cas d'hirsutisme modéré à sévère (AMM pour le traitement de l'hirsutisme chez la femme) ou de seconde ligne en cas d'hirsutisme modéré après échec des COP. Puissant progestatif de synthèse, son action est double [199]:

- Action anti-gonadotrope centrale sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : le CPA freine la sécrétion de LH et de FSH, bloquant ainsi la sécrétion androgénique ovarienne.
- Action anti-androgénique périphérique : antagoniste de la DHT, le CPA s'oppose à sa liaison sur son récepteur, l'empêchant ainsi d'exercer son effet. De plus, il inhibe l'action des enzymes surrénaliennes impliquées dans la stéroïdogénèse induisant une baisse des concentrations plasmatiques de delta-4-androstènedione et testostérone.

Toutefois, le CPA exposant à des effets indésirables par carence oestrogénique et possiblement à un risque osseux à plus long terme, il est recommandé d'y associer une oestrogénothérapie pour permettre une bonne tolérance clinique du traitement (prévention des métrorragies par atrophie endométriale notamment).

Différents schémas thérapeutiques ont ainsi été proposés à partir du CPA sous sa forme seule (Androcur® 50 ou 100 mg) ou associée à l'EE (Diane 35® : 2 mg de CPA et 35 µg d'EE). Aucune étude n'a démontré la supériorité d'un schéma sur un autre, mais depuis Juin 2016, seul le schéma posologique suivant est retenu dans le traitement de l'hirsutisme féminin majeur d'origine non tumoral et les autres schémas ne doivent plus être utilisés [259] :

- Association d'Androcur® 50 mg et du 17 β -estradiol¹ 1 à 2 mg, vingt jours sur vingt-huit. Le 17 β -estradiol peut être administré per os (Provames®) ou en cas de risque thrombotique, par voie percutanée sous forme de gel (Oestrodose®, Oestrogel®) ou de patch (Climara®).

Ce choix repose d'abord sur des critères d'efficacité et de sécurité : le schéma continu garantit un effet anti-androgène prolongé, l'absence d'exposition à une COP permet de prévenir le risque thromboembolique et les posologies peuvent être revues à la baisse après amélioration clinique, ce qui permet de limiter les effets indésirables du traitement.

Secondairement, cette décision permet aussi une harmonisation des pratiques entre professionnels de santé, même si les autres schémas étaient peu utilisés par les praticiens.

Le CPA, à la dose de 50 mg, possède un effet contraceptif qui apparaît au bout de trois mois de traitement. Au cours des deux premiers mois de traitement, il doit donc être associé à une contraception mécanique [80].

Après la ménopause, la posologie peut être maintenue à un comprimé par jour ou réduite de moitié et une oestrogénothérapie substitutive peut y être associée. La posologie peut également être réduite de moitié en cas d'amélioration clinique.

L'efficacité du traitement sur l'acné et la séborrhée est visible dès trois mois et dès six mois sur l'hirsutisme (ralentissement de la pousse des poils, modification de leur couleur, texture et épaisseur). La durée optimale de traitement permettant une dévirilisation est comprise entre un et deux ans selon les femmes, mais il sera poursuivi tant que l'effet escompté n'est pas obtenu. Lorsque l'efficacité thérapeutique est jugée satisfaisante et persistante, un relai par une COP de 3^{ème} génération (progestatif non androgénisant) peut être envisagé. Celui-ci permet de maintenir le freinage ovarien mais il est possible qu'une récurrence apparaisse sous COP; le traitement par Androcur® sera alors repris pour une durée de six à douze mois [80].

La tolérance au CPA est bonne, toutefois la survenue d'une oligoménorrhée voire d'une aménorrhée secondaire est possible. Il sera nécessaire d'en informer la patiente. De même, des spotting, des métrorragies, une hématométrie, une asthénie, une baisse de la libido, une

¹ Du fait du caractère fréquent de l'hyperinsulinisme chez les femmes atteintes de SOPK, on préfère le 17 β -estradiol à l'EE. Les estrogènes naturels étant mieux tolérés que ceux de synthèse sur le plan métabolique [202 ; 340 ; 341].

dyspareunie, et une prise de poids peuvent être rencontrés. Ces effets indésirables sont toutefois améliorés par la prise conjointe d'estrogène.

Le suivi thérapeutique comprend une première consultation trois mois après l'initiation du traitement. Son efficacité y est évaluée tout comme sa tolérance clinique, afin d'ajuster l'apport oestrogénique au besoin. Une surveillance pondérale et un bilan biologique glycémique, lipidique et hépatique sont également réalisés. En l'absence d'anomalie, le prochain bilan biologique glycémique et lipidique ne sera fait que deux ans plus tard. Le bilan hépatique est quant à lui réitéré tous les six mois, tout comme la surveillance du poids et de l'efficacité du traitement, puisque le CPA expose à des troubles hépatiques (rares et survenant essentiellement à fortes doses).

IV.B.1.b.ii. Spironolactone

La spironolactone (Aldactone®) est proposée comme traitement de seconde intention dans l'hirsutisme modéré à sévère, en cas de contre-indication de la COP ou du CPA ou d'effets secondaires mal tolérés. Son utilisation dans cette indication se fait alors hors-AMM.

Notamment indiquée dans l'HTA, la spironolactone est un diurétique antagoniste de l'aldostérone qui exerce également des effets anti-androgènes à plus fortes doses (100 à 200 mg par jour) [306] : blocage des récepteurs aux androgènes, élévation des taux de la SHBG, inhibition de la production ovarienne et surrénalienne des androgènes et de l'activité de la 5 α -réductase (transformant la testostérone en dihydrotestostérone).

La prise de la spironolactone se fait en continu, à la dose de 50 mg deux fois par jour, pouvant être portée à 100 ou 150 mg deux fois par jour chez la patiente obèse. Ses effets seront visibles dès le troisième mois de traitement et se traduiront par une diminution de 40 % de l'hirsutisme [235]. La spironolactone ne semble pas avoir d'influence sur l'acné.

A ces doses, les effets secondaires ne sont pas rares : polydipsie, polyurie, nausées, céphalées, asthénie, spotting... Ils semblent toutefois bien supportés, exception faite des spottings (liés à l'action progestative de la spironolactone) [235].

La spironolactone provoquant une rétention de potassium, elle est contre-indiquée en cas d'hyperkaliémie ou d'insuffisance rénale. Une surveillance de la kaliémie est recommandée,

notamment en cas de traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ou par supplément potassique [110].

Enfin, un contrôle régulier de la tension artérielle devra être mis en place (risque d'hypotension) [87].

Les anti-androgènes étant contre-indiqués en cas de désir de grossesse (potentiel tératogène) et entraînant des perturbations importantes du cycle menstruel (règles fréquentes et irrégulières), leur prescription doit s'accompagner d'une contraception efficace (si possible oestro-progestative, permettant alors une action synergique des traitements).

IV.B.1.b.iii. Flutamide et Finastéride

Le flutamide et le finastéride sont utilisés en troisième intention dans l'hirsutisme sévère en cas d'effets indésirables ou de contre-indication de la COP, du CPA ou de la spironolactone. Tératogènes, ils ne seront prescrits que sous couvert d'une contraception efficace. Respectivement utilisés dans le cancer et l'hypertrophie bénigne de la prostate, ils ne bénéficient pas d'une AMM dans la prise en charge de l'hirsutisme sévère [87]. Leur utilisation dans cette indication est donc plus anecdotique.

Le flutamide (Eulexine®) est un anti-androgène non stéroïdien efficace sur l'hirsutisme [235] mais dont l'utilisation est limitée par son coût élevé et ses effets secondaires hépatiques : élévation des transaminases, ictère, ascite, hépatite aigüe et nécroses hépatiques mortelles [114; 129]. Il ne bénéficie donc pas d'AMM en France dans cette indication puisqu'il existe des alternatives thérapeutiques au rapport bénéfice/risque plus favorable.

Le mode d'action du flutamide est multiple : stimulation de la transformation des androgènes en métabolites inactifs, réduction de la captation cellulaire de la testostérone et de la DHT et blocage des récepteurs aux androgènes.

Son efficacité dans l'hirsutisme a d'abord été démontrée aux doses de 250 à 500 mg par jour [129; 235]. Plus récemment, des études ont conclu à la même efficacité pour des doses plus faibles, de 62,5 à 125 mg par jour, et ce sans effet secondaire hépatique rapporté [173; 239]. Malgré cette observation, un bilan hépatique est nécessaire avant la mise en place du traitement puis régulièrement [87].

Le finastéride (Propecia®) est un inhibiteur de la 5 α -réductase de type 2 (blocage de la conversion de la testostérone en DHT) dont l'action chez la femme est limitée au follicule pilo-sébacé. Il est donc destiné à traiter l'hirsutisme (dose de 5 à 7,5 mg par jour) mais la 5 α -réductase de type 2 étant minoritaire dans le follicule pilo-sébacé par rapport à celle de type 1, son efficacité est limitée [10; 19; 66].

Le finastéride est également étudié dans le traitement de l'alopecie féminine puisqu'il permet de réduire les concentrations de DHT dans le cuir chevelu, cette dernière étant décrite comme altérant le cycle pileux. Actuellement, les résultats sont peu concluants [87].

Le finastéride bloquant la conversion de la testostérone, il en augmente les concentrations sanguines. Ses effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, des céphalées et une sécheresse de la peau.

La plupart des études s'accordent à dire que la spironolactone, le flutamide et le finastéride ont une efficacité équivalente dans la prise en charge de l'acné et de l'hirsutisme [235].

IV.B.2. Traitement des irrégularités menstruelles et protection endométriale

IV.B.2.a. La contraception oestroprogestative

La contraception oestroprogestative est utilisée en première ligne dans la prise en charge des irrégularités menstruelles. En luttant contre l'hyperandrogénie selon le mécanisme d'action que nous avons cité précédemment, elle permet dans le même temps une régularisation des cycles.

Elle est également utile dans la prévention du cancer de l'endomètre, la lutte contre l'hyperoestrogénie réduisant le risque de prolifération des cellules endométriales [287]. Elle possède aussi l'avantage d'être bien tolérée par les patientes. Tous ces éléments expliquent que la COP est souvent le traitement de première intention chez les femmes souffrant d'un SOPK sans projet de grossesse.

IV.B.2.b. Progestatifs seuls

En cas de contre-indication aux œstrogènes de synthèse ou si la femme ne souhaite pas de contraception hormonale, un traitement progestatif seul sera mis en place pour déclencher les menstruations.

Pourront alors être utilisées des molécules anti-oestrogéniques et non androgéniques que sont l'acétate de nomégestrol (Lutényl®), la promégestone (Surgestone®), l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) et la dydrogestérone (Duphaston®).

La prise du progestatif se fera sur dix jours du 15 au 25^{ème} jour du cycle (en phase lutéale théorique), permettant une régularisation des cycles et une réduction du risque de cancer endométrial (réduction de l'hyperplasie de l'endomètre).

IV.B.3. Traitement de l'infertilité

Une exposition plus prononcée à la FSH est susceptible d'induire l'ovulation et la grossesse chez les femmes souffrant d'anovulation chronique. Découlant de cette constatation, deux alternatives thérapeutiques sont utilisées dans la prise en charge de l'infertilité due au SOPK : le citrate de clomifène (inducteur indirect de l'ovulation) et les gonadotrophines (inducteurs directs de l'ovulation).

IV.B.3.a. Citrate de clomifène

IV.B.3.a.i. Mode d'action

Le citrate de clomifène (Clomid®, Pergotime®) constitue le traitement de première intention visant à induire l'ovulation chez la majorité des femmes souffrant du SOPK.

Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes de première génération, son action passe par un effet antagoniste à celui des œstrogènes. Il s'oppose au rétrocontrôle négatif de ces derniers sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en empêchant leur fixation sur les récepteurs oestrogéniques localisés à ce niveau. L'hypothalamus conclut à une baisse du taux d'œstrogènes et va donc stimuler la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines, pour palier à cette diminution. Ceci conduit à une stimulation de l'ovulation [321; 339].

IV.B.3.a.ii. Protocole d'utilisation et efficacité thérapeutique

La durée de traitement par citrate de clomifène est de cinq jours et son instauration se fait à posologie croissante, en fonction de la réponse au traitement de la patiente. Il doit être débuté à la dose de 50 mg par jour du deuxième au sixième jour du cycle. En l'absence d'efficacité (absence d'ovulation), la posologie sera augmentée de 50 mg par cycle, jusqu'à une dose maximale quotidienne de 150 mg. On estime qu'au-delà de 150 mg, le taux d'ovulation et le recrutement folliculaire restent inchangés [166].

On évalue l'efficacité du citrate de clomifène sur le taux de grossesse comme étant six fois supérieure à celle d'un placebo. L'ovulation est ainsi restaurée chez 80 % des patientes [166; 146] et 50 % d'entre elles présenteront une grossesse (taux de grossesse évalué à 22 % par cycle sous citrate de clomifène) [176].

La très grande majorité des grossesses sont obtenues lors des trois premiers cycles de traitement [146]. En l'absence d'ovulation ou de grossesse après un délai de six mois de traitement, on considère la femme non-répondeuse à celui-ci, il n'est donc pas utile de poursuivre la prise du citrate de clomifène [201]. Une résistance au citrate de clomifène est ainsi retrouvée chez 20 à 25 % des femmes [166].

L'obésité et une importante insulino-résistance sont actuellement considérées comme les principales causes d'échec du traitement par citrate de clomifène [177]. Il est donc nécessaire de prendre en compte le poids de la patiente et son degré d'hyperinsulinisme avant d'instaurer le traitement. Lorsqu'une femme présente un IMC supérieur à 30, le traitement doit donc être précédé par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques visant à améliorer l'état métabolique de la patiente.

De forts taux de LH sont également incriminés dans la résistance au traitement [163]. Le citrate de clomifène stimulant la libération des gonadotrophines, la sécrétion de LH est augmentée et la combinaison de ces facteurs peut être délétère à la conception.

IV.B.3.a.iii. Suivi thérapeutique

Parallèlement à la prise du citrate de clomifène, un suivi échographique doit être mis en place afin de prévenir la survenue d'une grossesse multiple (8 à 10 % des grossesses) [105; 295]. Cette vérification se fait entre le dixième et le douzième jour du cycle.

On réalisera également un suivi biologique, avec un dosage répété des taux d'œstradiol et de la progestérone entre le douzième et le quatorzième jour du cycle. Ceci, associé au monitoring échographique de l'ovulation, permet d'identifier les femmes non répondeuses au traitement mais aussi de synchroniser le rapport sexuel ou l'insémination avec l'ovulation.

Plusieurs associations thérapeutiques visant à réduire la résistance au citrate de clomifène ont été testées. Les scientifiques se sont notamment intéressés à la prise de Metformine comme traitement adjuvant mais les études n'ont pas montré d'amélioration significative des taux d'ovulation et de grossesse. De même, l'association avec un déclenchement de l'ovulation par une dose d'hCG (Hormone Chorionique Gonadotrope) n'augmenterait pas non plus les chances de conception [5]. En revanche, en cas de résistance au citrate de clomifène, les gonadotrophines constituent le traitement de deuxième intention dans la prise en charge de l'anovulation.

IV.B.3.a.iv. Avantages et inconvénients du traitement

Les avantages du citrate de clomifène sont son efficacité, sa prise par voie orale, son prix peu onéreux (cinq comprimés à quatre euros en moyenne) et ses effets secondaires peu nombreux : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, changements d'humeur, douleurs abdominales et troubles visuels [226].

Les principaux effets indésirables du traitement découlent de son action anti-oestrogénique [339]. Le citrate de clomifène peut réduire l'abondance et l'épaisseur de la glaire cervicale et retarder le développement de l'endomètre, ce qui peut être un obstacle à la nidation [258]. C'est donc dans le but d'éviter ces effets en phase lutéale que l'on administre le traitement en début de cycle.

La survenue d'une altération de la glaire, de l'endomètre ou de troubles visuels importants lors du traitement par Clomid® contre-indiquera son utilisation ultérieure.

IV.B.3.b. Gonadotrophines

Le recours aux gonadotrophines dans la prise en charge de l'infertilité n'est envisagé qu'en deuxième intention, après échec du traitement au citrate de clomifène. Leur prescription est réservée à certains spécialistes (gynécologues, obstétriciens et endocrinologues) et nécessite une surveillance attentive.

IV.B.3.b.i. Mode d'action pharmacologique

Les gonadotrophines ont pour objectif de restaurer le développement folliculaire par l'apport de FSH qui va permettre une normalisation du rapport LH/FSH souvent perturbé dans le SOPK.

Quatre gonadotrophines sont indiquées dans la prise en charge de l'anovulation dans le cadre du SOPK (Tableau 5). Deux sont obtenues par extraction à partir de l'urine de femmes ménopausées : l'une apportant à la fois de la FSH et LH (dite hMG : human Menopausal Gonadotrophin) et l'autre étant de la FSH seule. Les deux dernières sont produites par génie génétique. Dites gonadotrophines recombinantes, elles possèdent une activité de type FSH.

Activité	DCI	Origine	Spécialité	Voie
FSH + LH	Ménotropine	Urinaire	Menopur®	SC ou IM
FSH	Urofollitropine	Urinaire	Fostimon®	SC ou IM
FSH	Follitropine α	Recombinante	Gonal F®	SC
FSH	Follitropine β	Recombinante	Puregon®	SC

Tableau 5 : Gonadotrophines utilisées dans l'induction de l'ovulation [30]

Qu'elles soient urinaires ou recombinantes, les gonadotrophines agissent de la même façon : elles vont, comme leurs homologues endogènes, se fixer sur les récepteurs présents à la surface des follicules secondaires afin de stimuler leur croissance.

Leur mode d'action s'accompagne d'effets indésirables plus nombreux que le citrate de clomifène pour un coût de traitement également bien supérieur, ce qui limite leur utilisation.

Cependant, la spécialité Ménopur® (hMG) est moins utilisée dans la pratique car elle exposerait à un risque plus important d'hyperstimulation ovarienne. En effet, l'apport de LH

chez une femme ayant déjà un excès endogène de LH favoriserait la lutéinisation précoce et un développement multifolliculaire à risque de grossesse multiple.

On a donc davantage recours aux spécialités à activité FSH pure dans le SOPK, puisqu'elles n'apportent pas un surplus inapproprié de LH dans l'organisme (qui n'est requise qu'en quantité infime dans la maturation folliculaire).

IV.B.3.b.ii. Protocole d'utilisation et efficacité thérapeutique

L'administration des gonadotrophines se fait par injection sous-cutanée (au niveau du ventre) par une infirmière ou la patiente elle-même.

Dans le SOPK, l'induction de l'ovulation par gonadotrophine présente un risque majeur : celui d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple [327]. En effet, les femmes souffrant de SOPK ont un seuil de recrutement folliculaire et d'hyper-réponse ovarienne très proches. La principale difficulté du traitement va donc être de trouver la dose minimale efficace permettant l'obtention d'un follicule dominant tout en évitant l'hyperstimulation.

Deux protocoles peuvent être utilisés (Figure 26) :

Le protocole « step-up chronic low dose ». Il s'agit d'un dérivé du protocole « step-up » conventionnel (dose initiale de 150 UI), suivant le même principe mais utilisant des doses plus faibles que ce dernier (d'où son nom) pour prévenir l'hyperstimulation ovarienne. Dans ce protocole, les injections se font à doses progressives afin que la dose FSH exogène soit la plus proche possible de la valeur critique déclenchant la croissance monofolliculaire. La variabilité d'une femme à l'autre de cette valeur justifie l'administration de la gonadotrophine à doses croissantes.

Dans le SOPK, on démarre par des injections de 37,5, 50 ou 75 UI par jour pendant quatorze jours. Tant qu'aucune réponse folliculaire n'est constatée, la posologie est augmentée d'une demi-dose tous les sept jours (le plus souvent 37,5 UI) jusqu'à l'apparition d'une réponse ovarienne (follicule de plus de 10 millimètres). La posologie sera alors maintenue tout au long de la maturation folliculaire et jusqu'à l'induction de l'ovulation. La durée de traitement ne devra pas excéder trente-cinq jours et en l'absence de réponse adéquate après ce délai, il est préférable d'envisager la mise en place d'un nouveau cycle en adaptant la dose en fonction de

la réponse observée avec la dose initiale utilisée au cycle précédent. A l'inverse, en cas d'hyperstimulation apparaissant d'emblée, la posologie sera réduite [334].

Le protocole « step-down » se déroule selon un principe opposé. Dans ce protocole, on administre une dose de charge de gonadotrophine les premiers jours, puis on réduit la posologie. L'objectif est de mimer les variations physiologiques de la FSH au cours du cycle : une fois le follicule dominant sélectionné grâce à une valeur élevée de la FSH, des taux plus bas de cette dernière sont suffisants pour entretenir sa maturation puisque ce follicule sera hypersensible à la FSH.

En pratique, on débute avec de fortes doses, le plus souvent 150 UI par jour, pendant une durée maximale de 5 jours, visant à déclencher le développement folliculaire. En l'absence de réponse, la posologie peut être augmentée de moitié par palier de cinq jours. Une fois l'effet escompté obtenu (visualisation d'un follicule de plus de 10 millimètres), les doses sont réduites par palier de 75 UI, le premier palier durant cinq jours et les suivants trois jours [337]. Quelle que soit la posologie de départ, on ne descendra pas en dessous de 75 UI par jour afin de permettre l'entretien de la maturation folliculaire.

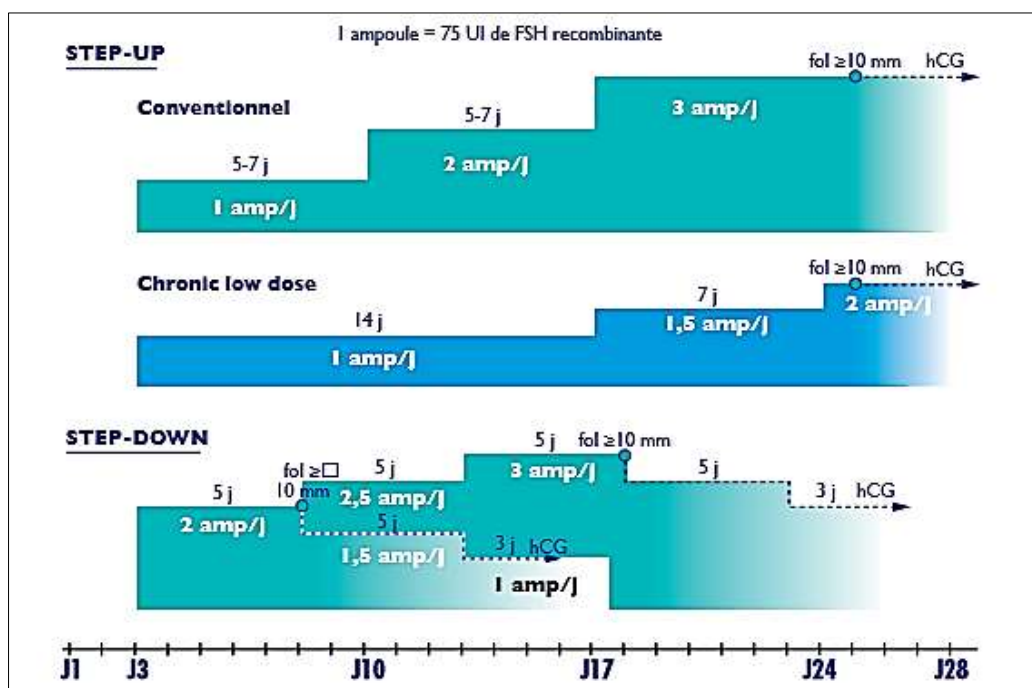


Figure 26 : Protocole d'induction de l'ovulation par la FSH dans le syndrome des ovaires polykystiques [251]

L'efficacité de ces deux protocoles a été comparée et a démontré plusieurs arguments en faveur du protocole step down : une durée de stimulation plus courte permettant à la même occasion une réduction des coûts (neuf versus dix-huit jours) et une meilleure croissance

monofolliculaire (88 % versus 56 %). Ces bénéfices s'expliquent sans doute par le fait que ce protocole se rapproche davantage de la physiologie féminine [337].

Cependant, le protocole «step down» est plus délicat à manier. Il nécessite de choisir correctement, et avec prudence, la dose de charge adaptée à la patiente (souvent en fonction de son IMC) permettant l'obtention d'une réponse monofolliculaire [336; 337]. Une dose supérieure à son seuil de sensibilité ovarien expose à un risque plus élevé de stimulation multifolliculaire. De plus, une réduction trop rapide des doses dans la deuxième phase du protocole expose à un risque d'atrésie folliculaire si le follicule sélectionné ne reçoit pas de stimulation suffisante.

A cela s'ajoute une seconde étude qui, comparant ces deux protocoles, conclut à un meilleur taux de stimulation monofolliculaire par protocole «step up chronic low dose» (68 % versus 32 %). L'ovulation était également plus fréquente au cours du protocole low dose (70 % versus 51 %) tout comme le taux de grossesse cumulatif (39 % versus 31 %) [64].

Globalement, la stimulation par gonadotrophine permet l'obtention d'un taux moyen d'ovulation de 70 % [164]. Le taux de grossesse induit est de l'ordre de 40 % (environ 20 % de grossesse par cycle) et survient majoritairement au cours des trois premiers cycles de traitement. Au-delà de six cycles sans ovulation/grossesse, on considère l'injection de gonadotrophine inefficace.

IV.B.3.b.iii. Suivi thérapeutique

La surveillance échographique (compte et mesure) folliculaire et biologique (oestradiolémie) menée au cours du traitement est indispensable et présente deux intérêts : la surveillance de la survenue et du bon déroulement de la maturation folliculaire d'une part ; et la prévention du risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple d'autre part.

Classiquement, lors des protocoles de mono-ovulation, le déclenchement de l'ovulation se fait soit spontanément par la survenue d'un pic de LH, soit par l'administration d'hCG qui est la thérapeutique la moins coûteuse. Celle-ci, injectée par voie intramusculaire (dose de 5 000 à 10 000 UI d'hCG urinaire) ou sous-cutanée (dose de 250 µg d'hCG recombinante : Ovitrelle®), mime l'action d'un pic de LH et induit l'ovulation trente-six heures après son administration.

Ce déclenchement est réalisé lorsqu'on observe la présence d'un follicule de plus de 16 millimètres associé à un taux d'E2 supérieur à 250-300 pg/mL ou de deux follicules de plus de 16 millimètres.

En revanche, on recommande d'annuler la stimulation lorsqu'on constate un nombre de follicules de plus de 16 millimètres supérieur ou égal à 3 ou un taux d'oestradiol supérieur à 1000 pg/mL.

IV.B.3.b.iv. Avantages et inconvénients du traitement

L'avantage principal d'un traitement par gonadotrophine est son efficacité, les taux d'ovulation et de grossesse obtenus étant relativement satisfaisants.

Malgré cela, l'induction de l'ovulation par gonadotrophine reste un traitement de deuxième ligne car ses inconvénients prévalent sur son avantage. Ses inconvénients sont : un coût important, une administration moins aisée que le citrate de clomifène, la possibilité d'un choc allergique (rare) et surtout, le risque élevé d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple [339]. On estime que l'utilisation de gonadotrophines s'accompagne d'un risque sept fois plus élevé d'apparition d'une hyperstimulation ovarienne [327] qui est de 11 % dans le protocole « step up » standard, d'où un taux de grossesse multiple pouvant atteindre les 30 %. De ces constatations découle l'intérêt du protocole « low dose » qui permet de réduire ces valeurs respectivement à 1 % et 6 % [164].

IV.B.4. Traitement de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme étant des facteurs physiopathologiques majeurs du SOPK, le recours aux drogues hypo-insulinémiantes semble donc parfaitement approprié. En conséquence, deux classes de molécules ont été étudiées : les biguanides et les thiazolidinediones.

IV.B.4.a. Metformine

La metformine, classiquement utilisée dans le traitement du diabète de type II, fait partie de la famille des biguanides. Il s'agit d'une substance anti-hyperglycémiant qui permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline. L'insulinorésistance aggravant et pérennisant les troubles de la folliculogénèse, elle a donc une place importante dans la physiopathologie du SOPK et la metformine semble donc particulièrement indiquée dans son traitement.

D'un point de vue pharmacologique, la metformine accroît la sensibilité tissulaire à l'insuline, réduit la néoglucogénèse hépatique et favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose. Il en résulte une diminution du besoin en insuline [106; 339].

Dans le SOPK, cela se traduit par une diminution des taux circulants d'insuline, une élévation de celui de la SHBG et donc une baisse des taux de testostérone libre. La metformine diminue également la sécrétion de LH ainsi que la tension artérielle (on ne sait pas s'il s'agit là d'un effet propre de la metformine ou d'une conséquence de la perte pondérale induite par celle-ci) [219].

Parallèlement à l'amélioration de ces critères biologiques, le recours à la metformine favorise la mise en place de cycles ovulatoires améliorant ainsi le taux d'ovulation spontanée [76; 257]. Cependant, le taux de grossesse sous metformine reste décevant [318; 236]. De plus, son efficacité demeure modeste et inférieure à celle du citrate de clomifène, le succès du traitement dépendant de l'importance de l'insulinorésistance [212; 318; 234]. Le bénéfice du traitement, mineur, n'apparaît donc qu'en cas d'impact majeur de l'hyperinsulinisme sur le bon déroulement du cycle ovulatoire et ne serait retrouvé que chez 40 à 50 % des femmes concernées par celle-ci.

Par conséquent, la metformine n'est pas considérée comme un traitement de première ligne dans l'induction de l'ovulation. En France, elle ne possède pas d'AMM dans cette indication. Son utilisation en seconde intention, à la dose minimale efficace de 1500 mg par jour, seule ou associée au citrate de clomifène, fait quant à elle débat et n'est pas recommandée à l'heure actuelle.

Certains spécialistes suggèrent que cette association pourrait être bénéfique en cas d'échec de traitement par le citrate de clomifène utilisé seul. La metformine, en réduisant l'insulinorésistance, diminuerait la proportion de patientes réfractaires à l'action du citrate de clomifène [245]. Elle aurait également pour avantage de diminuer le risque de grossesse

multiple par hyperstimulation [212]. Cependant, différentes études plus récentes et correctement menées sur un plus grand nombre de sujets n'ont pas montré d'amélioration significative des taux d'ovulation et de grossesse (sans complication) sous traitement combiné par rapport au traitement par citrate de clomifène seul [318; 212; 236].

La metformine n'est également pas suffisamment efficace et donc non indiquée dans la prise en charge de l'hyperandrogénie [257], quelle que soit la dose utilisée et la molécule anti-androgénique à laquelle on la compare (spironolactone, acétate de cyprotérone, flutamide). A cela s'ajoute l'inconvénient de supprimer l'efficacité contraceptive des progestatifs anti-androgéniques (d'où un risque de grossesse non désirée) retrouvé avec l'ensemble des hypo-insulinémiants.

Actuellement, les recommandations d'utilisation de metformine dans le SOPK sont donc restreintes aux femmes diabétiques, en seconde intention après les règles hygiéno-diététiques, pour prévenir le risque cardiovasculaire [113]. Chez les femmes non diabétiques, son utilisation est uniquement justifiée en cas d'anomalies glucidiques (intolérance au glucose) combinées à un IMC supérieur à 25 [106; 234]. Ces indications reposent sur une étude « United Kingdom Prospective Diabetes Study » qui a démontré une réduction du risque de macroangiopathie chez les patientes diabétiques traitées par metformine, et la persistance de cet effet [160].

Quelle que soit la situation, la prise de metformine doit être interrompue pendant la grossesse. Bien qu'elle ne soit pas considérée comme tératogène, son innocuité n'a pas été démontrée. L'arrêt devra être fait dès la confirmation de la grossesse.

Le recours à la metformine est donc limité, d'autant plus qu'une étude versus placebo conclut à la supériorité des modifications du style de vie pendant six mois chez les femmes obèses sur la régularisation des cycles et la fertilité.

Enfin, la metformine expose à des problèmes de tolérance digestive (diarrhée, douleurs abdominales, nausées) qui peuvent altérer sa prise au long cours [219]. L'instauration du traitement se fait donc toujours par palier progressif de posologie (débuter à 250 mg par jour et augmenter de 250 mg toutes les semaines jusqu'à atteindre 500 mg trois fois par jour) et on conseille de prendre le médicament au cours du repas pour améliorer la tolérance digestive. Il est également possible de conseiller une forme à libération prolongée pour améliorer l'observance.

IV.B.4.b. Thiazolidinediones ou glitazones

Les thiazolidinediones sont des molécules ligands des PPAR- γ (récepteurs nucléaires voisins des récepteurs aux stéroïdes) qui ont démontré un effet bénéfique sur la réduction des taux circulants d'insuline, la tolérance au glucose et l'hyperandrogénie [97; 103; 280]. Ces effets sont la conséquence d'une élévation de la sensibilité à l'insuline. Les thiazolidinediones pourraient agir directement sur la synthèse ovarienne des stéroïdes, toutefois, la réduction des taux d'androgènes résulte majoritairement de la diminution de l'insulinémie [233].

La troglitazone, première molécule utilisée de cette classe thérapeutique, pourrait également diminuer la concentration du PAI-1 (réduction du risque de thrombophilie) et augmenter le taux de SHBG d'où une baisse de la testostéronémie libre [18; 103]. Il en résulte un meilleur taux d'ovulation, le bénéfice du traitement étant dose-dépendant. Cependant, ce traitement ayant entraîné des cas d'hépatites mortelles, la troglitazone a été retirée du marché [286].

Deux autres molécules, plus récentes, ont également été étudiées : il s'agit de la rosiglitazone et de la pioglitazone. Les bénéfices obtenus sont semblables à ceux retrouvés avec la troglitazone mais le traitement présente plusieurs inconvénients [33; 280; 286] :

- Les effets sur l'hyperandrogénie demeurent modestes (malgré l'abaissement du taux d'androgènes observé).
- L'administration de ces agents s'accompagne d'une prise de poids.
- Des cas d'insuffisance cardiaque (rosiglitazone) et de cancer de la vessie (pioglitazone) ont été recensés dans le cadre de leur usage dans le diabète de type II.
- Ces agents sont contre-indiqués lors de la grossesse.

Les thiazolidinediones ne sont donc pas prescrites dans le SOPK et se sont également vues retirer leur AMM dans la prise en charge du diabète de type II.

IV.C. Traitements médicamenteux et mesures esthétiques complémentaires

IV.C.1. Hirsutisme

Les manifestations de l'hirsutisme peuvent et doivent également être prises en charge par des traitements esthétiques locaux que sont l'épilation et la décoloration. Ceux-ci vont venir

compléter l'action des traitements généraux qui n'éliminent pas les poils et ne peuvent que ralentir leur croissance et réduire leur densité. L'association des traitements oraux et locaux permet ainsi une amélioration plus rapide de l'hirsutisme [225].

Traitements locaux de l'hirsutisme			
	Avantages	Inconvénients	Précautions et conseils
Décoloration	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace sur la moustache, la barbe et les pattes • Produits facilement disponibles et peu coûteux 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne convient pas aux peaux mates ou métissées (couleur blonde visible) 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité d'irritation : test cutané 24h avant utilisation • Application 10-20 mn sur peau sèche, préalablement nettoyée à l'eau froide • Rincer à l'eau froide et hydrater la peau après application • Ne pas utiliser après bain chaud ou sur une peau lésée
Rasage	<ul style="list-style-type: none"> • Rapide, simple et bon marché 	<ul style="list-style-type: none"> • Repousse rapide et dense des poils • Connotation masculine négative 	<ul style="list-style-type: none"> • Proscrit dans le SOPK
Cire et crème dépilatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Rapide, simple et bon marché • Adaptée pour une épilation intégrale 	<ul style="list-style-type: none"> • Repousse progressive (quelques semaines) mais plus rapide dans le SOPK 	<ul style="list-style-type: none"> • Non recommandées dans le SOPK
Electrolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace, de longue durée d'action, presque « définitive » • Efficace sur tous les types de poils et de peaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Dououreux : peut nécessiter une anesthésie locale selon l'étendue à traiter • Coûteux (50 à 150 euros par séance) et fastidieux (durée de 6 mois à 2 ans) • Requiert un spécialiste • Possible pigmentation post inflammatoire régressant en quelques mois (femmes brunes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas s'exposer au soleil 2 semaines avant et après la séance • Application de crèmes apaisantes et/ou anesthésiantes possible • CI : femme enceinte, diabète non contrôlé, maladie auto-immune, traitement photosensibilisant (Roaccutane, antibiotiques)
Laser	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace, de longue durée d'action, presque « définitive » • Toléré sans anesthésie 	<ul style="list-style-type: none"> • Coûteux (50 à 350 euros) et fastidieux (5 à 12 séances espacées progressivement de 4 à 11 semaines) • Requiert un spécialiste • Ne convient pas aux peaux mates/bronzées et aux poils blonds/roux • Risque de brûlure chez les peaux noires 	<ul style="list-style-type: none"> • Raser la zone à traiter 2 à 3 jours avant la séance • Ne pas s'exposer dans les 2 semaines suivant la séance ou application d'une protection solaire indice 40 • CI : bronzage, femme enceinte, diabète non contrôlé, maladie auto-immune, traitement photosensibilisant (Roaccutane, antibiotiques)

Eflornithine	<ul style="list-style-type: none"> • Délai d'action relativement rapide (2 mois) • Combine ralentissement de la pousse et décoloration du poil. • Bien toléré : effets secondaires mineurs et transitoires 	<ul style="list-style-type: none"> • Réversibilité de l'action rapide à l'arrêt (2 mois) • Coût élevé (50 à 70 euros le tube) • Non remboursé 	<ul style="list-style-type: none"> • Application matin et soir à 8h d'intervalle • Maquillage et soin : attendre 5 mn après application de Vaniqa • Après application : ne pas nettoyer la peau pendant 4h • Réduire à 1 application par jour si irritation ou érythème • CI : grossesse et allaitement
---------------------	---	--	--

Tableau 6 : Avantages, inconvénients et conseils d'emploi des traitements locaux de l'hirsutisme ; d'après [27; 67; 86; 149; 181; 225; 283; 299; 303]

IV.C.2. Acné

L'acné est fréquente chez les femmes souffrant du SOPK. Hors, toute acné, quelle que soit sa sévérité et l'âge de la patiente concernée, peut avoir un retentissement psychologique important et altérer la qualité de vie [121; 192; 231 266]. Ce retentissement n'est pas forcément proportionnel à la sévérité de l'acné, c'est pourquoi on recommande une prise en charge de l'acné sous toutes ses formes, y compris les formes mineures pour prévenir son impact psychosocial et réduire son risque cicatriciel.

Chez les femmes souffrant du SOPK, le traitement de l'acné passe par le régime alimentaire (en cas de surcharge pondérale ou d'obésité), une thérapie anti-androgénique : mise sous contraception anti-androgénique et éventuellement sous anti-androgène selon l'importance de l'acné et de l'hirsutisme, auxquels on associe les traitements anti-acnéiques classiques et des mesures dermatologiques et cosmétiques appropriées.

En France, la prise en charge de l'acné a fait l'objet d'une recommandation de la Haute Autorité de Santé en Juin 2015 [304]. Elle se base sur un arsenal thérapeutique comprenant des traitements locaux et généraux.

Ces traitements locaux et/ou généraux sont symptomatiques et suspensifs (à l'exception de l'isotrétinoïne orale) [14; 92]. Ils sont utilisés seuls ou combinés selon la forme clinique et la sévérité de l'acné. On distingue ainsi cinq grades de sévérité de l'acné, définis par l'échelle Global Acne Evaluation (GEA) (Tableau 7).

Les traitements anti-acnéiques sont longs et nécessitent une bonne observance de la patiente pour être efficaces. Il est donc nécessaire d'obtenir son adhésion au traitement en expliquant le choix de la thérapeutique et son mode d'utilisation ainsi qu'en dispensant des conseils adaptés visant à améliorer l'état de sa peau.

Grade	Sévérité de l'acné	Recommandations de traitement	
		Traitement d'attaque de première intention	Traitement d'attaque de seconde intention, en cas d'échec à 3 mois avec un traitement bien conduit
1	Très légère: pratiquement pas de lésions. Rares comédons, ouverts ou fermés, dispersés et rares papules.	Traitement local par rétinoïde (trétinoïne 0,025 ou 0,05 % ou adapalène) OU peroxyde de benzoyle.	Traitement local par rétinoïde (trétinoïne ou adapalène) ET peroxyde de benzoyle.
2	Légère: moins de la moitié du visage atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules.	Traitement local par rétinoïde (trétinoïne ou adapalène) ET peroxyde de benzoyle.	Intensification du traitement de 1ère intention (changement de molécule, du dosage et/ou de la fréquence d'application) OU Traitement local par rétinoïde (trétinoïne ou adapalène) ET antibiothérapie (clindamycine ou érythromycine) ou acide azélaïque. OU Traitement antibiotique oral (doxycycline ou lymécycline) ET traitement local par rétinoïdes locaux et peroxyde de benzoyle.
3	Moyenne: plus de la moitié du visage atteinte. Nombreuses papulo-pustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent.	Traitement local par rétinoïde (trétinoïne ou adapalène) ET peroxyde de benzoyle. OU Traitement antibiotique oral (doxycycline ou lymécycline) ET traitement local par rétinoïdes locaux et peroxyde de benzoyle.	Isotrétinoïne orale
4	Sévère: tout le visage est atteint. Nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules.	Traitement antibiotique oral (doxycycline ou lymécycline) ET traitement local par rétinoïdes locaux et peroxyde de benzoyle.	Isotrétinoïne orale (débutée avant les 3 mois en cas de risque cicatriciel important ou de récurrence rapide).
5	Très sévère. Acné très inflammatoire, recouvrant le visage avec des nodules.	Isotrétinoïne orale	
0	Pas de lésion. Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents.	Traitement d'entretien prolongé par adapalène seule ou associée au peroxyde de benzoyle. La trétinoïne peut être utilisée en remplacement de l'adapalène.	

Tableau 7 : Indications de traitement en fonction de la sévérité de l'acné établie par le GEA d'après les recommandations de l'ANSM et de la SFD (2015) [14; 15; 93; 118; 304]

IV.C.3. Alopécie

Lorsque que l'alopécie est associée à un cuir chevelu gras, de l'acné, une pilosité importante et/ou des règles irrégulières, le pharmacien doit suspecter une alopécie androgénétique

consécutives à un SOPK et, si ce n'est pas déjà le cas, inciter la patiente à consulter un médecin pour qu'elle puisse bénéficier d'un traitement médicamenteux adéquat.

Chez les femmes atteintes d'alopecie androgénétique, la chute des cheveux peut avoir une répercussion psychologique qu'il ne faut pas négliger [53; 333]. En effet, les cheveux sont un attribut de beauté et de charme qui reflète la personnalité et l'image que l'on veut donner de soi selon la couleur, la coupe ou la coiffure qu'on leur choisit. Au comptoir, le pharmacien doit donc être conscient de la souffrance morale que peut ressentir la patiente et prendre le temps de l'écouter et de la conseiller le plus justement possible afin d'améliorer sa qualité de vie.

Les traitements de l'alopecie androgénétique diffèrent par leur nature et leur voie d'administration. L'objectif est de combiner ces traitements de façon optimale afin de freiner le processus alopecique et d'augmenter l'effet couvrant de la chevelure.

Par voie locale, le traitement de première intention repose sur l'utilisation d'un inducteur de la repousse capillaire : le Minoxidil, que l'on combine à un anti-androgène par voie orale. Des lotions antichute dermocosmétiques contenant des actifs divers peuvent également être appliquées. Elles seront utilisées en seconde intention après échec du traitement médicamenteux par Minoxidil. Enfin, il est possible de proposer divers compléments alimentaires, sans oublier de fournir à la patiente un ensemble de conseils cosmétiques et hygiéniques destinés à préserver sa chevelure « dans le meilleur état possible » (cf Annexe 1).

Il est primordial de préciser à la patiente que la prise du traitement doit être assidue pour pouvoir en observer les effets qui ne seront visibles qu'après plusieurs mois de traitement.

En cas d'échec de l'ensemble des alternatives proposées, deux solutions de dernier recours seront proposées : les compléments capillaires ou les traitements chirurgicaux.

IV.C.3.a. Minoxidil (Alopecy®, Alostil®, Regaine®, Minoxidil conseil...)

Le Minoxidil est un agent vasodilatateur qui a été utilisé dans un premier temps comme traitement de l'HTA. C'est dans le cadre de cette utilisation qu'on s'est aperçu qu'il provoquait fréquemment une hypertrichose d'où le développement de son utilisation dans l'alopecie androgénétique féminine et masculine.

Pour exercer son effet, le Minoxidil doit être converti en sulfate de minoxidil, son métabolite actif. Cette transformation se fait sous l'action de la sulfotransférase, enzyme présente dans le follicule pileux et dont le taux d'expression peut être variable d'un individu à l'autre. Ceci peut expliquer les variations individuelles d'efficacité du produit. Toutefois, le mode d'action du Minoxidil n'est pas connu avec certitude [230; 288]. On suppose que ce dernier stimule l'ouverture des canaux potassiques permettant :

- une vasodilatation des capillaires péri folliculaires d'où une meilleure vascularisation de la papille dermique, nécessaire à la croissance et au maintien du cheveu (apport d'oxygène et de nutriments).
- un effet mitogène et une prolongation de la vie des kératinocytes.

Il résulte de cette action une augmentation de la durée de la phase anagène ainsi que de la taille et de l'épaisseur du cheveu. Le traitement permet donc de ralentir la chute des cheveux, de favoriser leur pousse et de densifier la chevelure.

Le Minoxidil est un produit disponible sans ordonnance, qui se présente sous forme de lotion à 2 % ou 5 %. Bien que la lotion à 5 % soit plus efficace que celle à 2 %, c'est cette dernière que l'on préconise chez la femme afin de réduire le risque d'hypertrichose (forme à 5 % réservée à l'homme) [252; 288].

L'efficacité du Minoxidil à 2 % est prouvée mais elle reste modeste et suspensive [183; 348]. Visible au bout de trois ou quatre mois, elle atteint son potentiel optimal au bout de six-huit mois de traitement [214]. Le retour à la situation capillaire initiale est rapide une fois le traitement interrompu (en trois à six mois) car le Minoxidil n'a pas d'effet endocrinien, il ne traite pas l'hyperandrogénie [274].

La tolérance au Minoxidil en application cutanée est excellente. Ses effets indésirables sont bénins, peu fréquents et réversibles : irritation locale, érythème, desquamation, dermite... Plus rarement, des hypertrichoses à distance (mains, sourcils, joues) peuvent survenir, mais elles sont également réversibles à l'arrêt du traitement [292; 300].

Lorsqu'il est utilisé per os, le Minoxidil possède des effets cardiovasculaires (tachycardie, rétention hydrosodée), ce qui explique qu'il est contre-indiqué per os dans le traitement de l'alopécie. Bien que ces effets ne soient pas retrouvés lors de l'application locale du produit (absence de passage systémique), il ne doit pas être utilisé en cas d'HTA ou de trouble

cardiovasculaire. En l'absence de données de sécurité, le traitement doit s'accompagner d'une contraception efficace. Il est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement [227; 300].

Le traitement par Minoxidil nécessite de fournir certains conseils à la patiente, qui sont les suivants :

- Appliquer la solution de façon biquotidienne (1 mL matin et soir) sur le cuir chevelu parfaitement sec, du centre vers la périphérie de la zone à traiter.
- Prélever le volume traitant de 1 mL à l'aide de la pipette fournie ou en exerçant sept pulvérisations lorsque le produit se présente sous forme de flacon pompe.
- Prendre garde de ne pas laisser le produit couler sur le front et les tempes afin de prévenir l'apparition d'une pilosité excessive à ce niveau.
- Appliquer le produit du bout des doigts et bien se laver les mains après application du produit pour prévenir une hypertrichose du dos des mains.
- Appliquer la lotion au minium une heure avant le coucher pour éviter d'en imprégner l'oreiller et plus tard, le visage.
- Après application, respecter un délai de quatre heures avant de se laver les cheveux (temps nécessaire à l'absorption complète du produit).

Enfin, il faudra penser à rassurer la patiente : lors des six premières semaines de traitement, celle-ci peut constater une « aggravation » de la chute de cheveux. Cette phase est en réalité transitoire et correspond à l'élimination des cheveux en fin de cycle. Elle ne doit pas faire interrompre le traitement [209; 214; 288].

IV.C.3.b. Lotions cosmétiques antichute

Les lotions cosmétiques antichute sont nombreuses. Destinées au grand public, elles contiennent des actifs de nature diverse destinés à lutter contre la chute des cheveux et à en stimuler la pousse en favorisant l'irrigation sanguine de la papille dermique, en apportant les éléments nécessaires à la croissance du cheveu, en régularisant la production de sébum ou encore en freinant la fibrose folliculaire (Tableau 8).

Ces lotions sont classiquement conseillées en cas d'alopécie peu importante et transitoire et ne représentent donc qu'un complément éventuel au traitement de l'alopécie androgénétique. Elles n'ont pas d'action sur l'origine hormonale et génétique de l'alopécie dont souffrent les

femmes ayant un SOPK. En pratique, ces lotions s'emploient trois jours par semaine, en cure de deux ou trois mois, deux à trois fois par an.

Parmi les lotions cosmétiques disponibles, on distingue celles à base d'Aminexil. Traditionnellement conseillé en cas d'alopecie debutante et transitoire, l'Aminexil est un dérivé du Minoxidil qui agit sur la lysilhydroxylase, enzyme responsable de la réticulation du collagène et de la fibrose folliculaire. Bien qu'observée dans l'alopecie androgénétique, le rôle causal de la fibrose dans cette affection n'a jamais été démontré. Cependant, l'Aminexil représente une alternative en cas d'hypersensibilité au Minoxidil [69; 227].

L'Aminexil se présente sous forme d'ampoule ou de lotion à appliquer sur le cuir chevelu sec ou mouillé. La fréquence d'application est d'une dose quotidienne en cure intensive et de trois doses par semaine pendant deux mois en cure d'entretien.

L'efficacité du produit n'est pas prouvée puisque les études concluant à un effet bénéfique du traitement sont peu nombreuses et n'ont pas été publiées dans des revues à comité de lecture. Des études complémentaires standardisées sont donc nécessaires.

Actif	Propriété	Exemple de produits disponibles à l'officine
Stemoxydine	Stimulation des cellules souches du follicule pileux	Dercos Neogenic Vichy
Sabal serrulata Curbicia (extrait de pépin de courge)	Inhibition de la 5 α -réductase régulant la sécrétion sébacée	Chronostim Ducray Triphasic vht Furterer
Quinquina	Activation de la micro-circulation locale	Quinafort Klorane
Citrus aurantium		Triphasic vht Furterer
RTH (extrait de ruscus aesculatus)		Neoptide Ducray
Nicotinate de tocophérol		Creastim, Anastim, Chronostim Ducray
Acides aminés soufrés	Stimulation de la croissance	Quinafort Klorane
Aminexil	Lutte contre la fibrose pileaire	Dercos aminexil Vichy
Minoxidil	Augmentation de la durée de la phase anagène, de la taille et de l'épaisseur du cheveu	Alostil, Alopexy, Regaine

Tableau 8 : Actifs utilisés au sein des lotions cosmétiques antichute (liste non exhaustive) [39; 40; 69; 209; 227; 271]

Quelques conseils pour l'application des lotions cosmétiques:

- Application sur le cuir chevelu propre, sec ou humide, raie par raie en massant légèrement pour favoriser la pénétration des actifs.
- Ne pas se coucher dans les 30 minutes suivant l'application (absorption du produit par la literie et contamination du visage) et respecter un intervalle d'une heure avant l'application de tout autre produit cosmétique (laque, mousse...).
- Se laver les mains après l'application.
- Eviter l'exposition au soleil directement après l'application du produit.

V. Le myo-inositol, quelle place dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques ?

V.A. Origines de l'intérêt pour le myo-inositol en tant que traitement du SOPK

Comme énoncé précédemment, le SOPK s'accompagne souvent d'une insulino-résistance (30 à 70 % des femmes) aggravant le SOPK puisque l'hyperinsulinisme compensateur qui en résulte amplifie l'hyperandrogénie et les troubles de la folliculogénèse. L'insulino-résistance est également associée à une plus grande résistance aux traitements inducteurs de l'ovulation. Il en résulte la nécessité d'un traitement plus long et à plus hautes doses alors même que ces derniers sont à risque d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple.

La prise en charge de l'insulino-résistance, lorsqu'elle est présente, est donc capitale. Elle implique le suivi de règles hygiéno-diététiques et éventuellement, un traitement par un agent sensibilisant tel que la Metformine. Cependant, celle-ci n'est indiquée qu'en cas d'intolérance au glucose ou de diabète de type II et possède de plus des effets modestes sur certains paramètres comme le taux d'ovulation et de grossesse et l'hyperandrogénie, qu'elle soit utilisée seule ou en association avec le CC. De même, son utilisation expose à un risque d'effets indésirables gastro-intestinaux et nécessite un suivi des fonctions rénale et hépatique.

Cette constatation explique l'intérêt porté à la recherche de nouveaux agents insulino-sensibilisants tels que le Myo-inositol (MYO), dont les effets dans la prise en charge du SOPK semblent prometteurs.

Le Myo-inositol est une substance naturelle appartenant à la famille des inositols, composés de type carbohydrate (formule de type $C_6H_{12}O_6$, en forme de cyclohexanehexol). Ainsi dénommé car isolé pour la première fois au niveau des tissus musculaires, il s'agit d'un des neuf stéréoisomères de l'inositol (Figure 27). Le myo-inositol étant le stéréoisomère le plus abondamment retrouvé dans la nature et dans le corps humain (les autres n'étant présents qu'à l'état de traces,) le terme général « inositol » utilisé dans le langage courant lui fait en réalité référence [71].

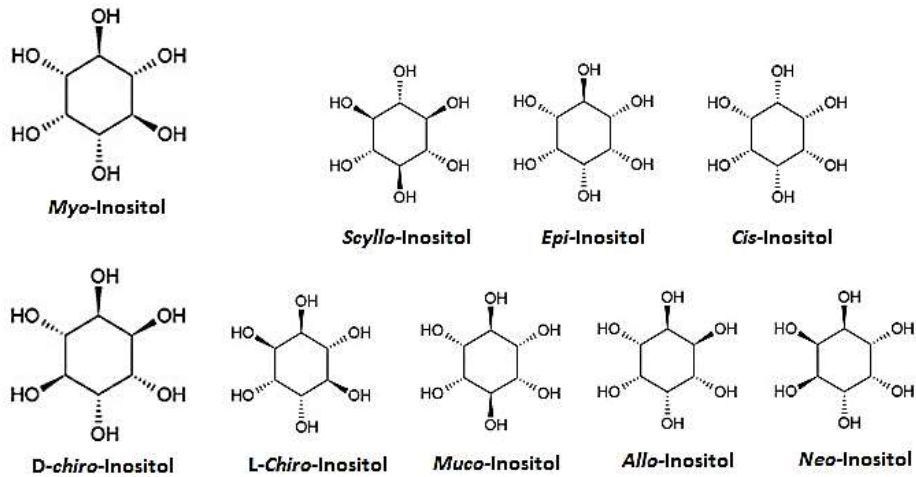


Figure 27 : Structure des différents stéréoisomères de l'inositol d'après [71]

Précurseur des phosphatidylinositolphosphates (PIPs) et des inositol-phosphates (InsPs) jouant un rôle dans la signalisation cellulaire, la cytogénèse, la morphogénèse et le développement cellulaire, le Myo-inositol serait impliqué dans l'insulino-sensibilité et la maturation ovocytaire (Figure 28).

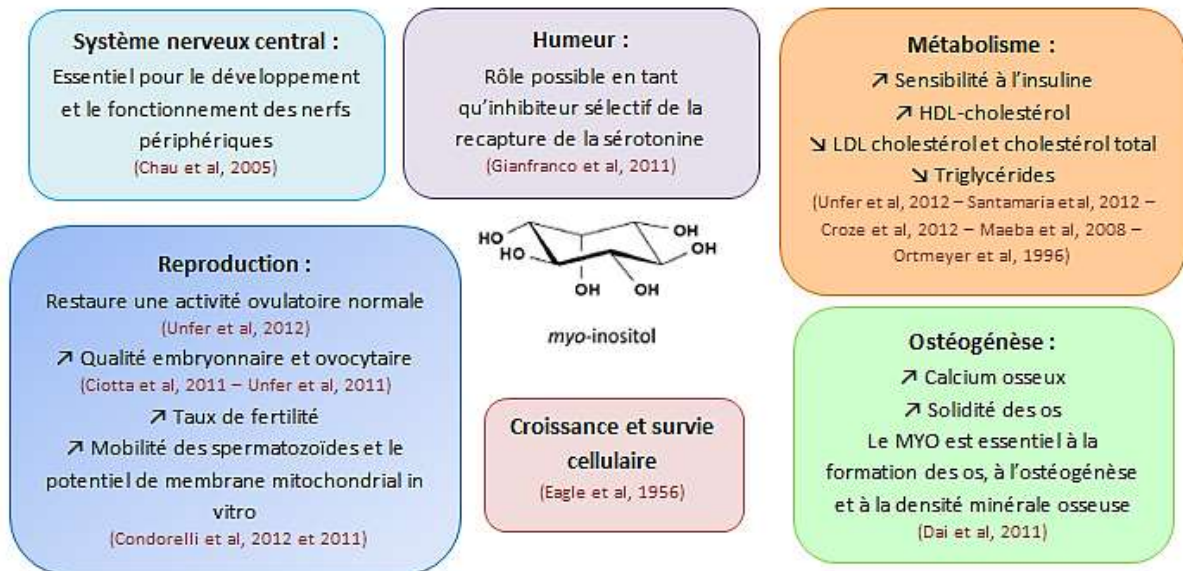


Figure 28 : Fonctions et bénéfices d'une supplémentation en myo-inositol sur la santé humaine d'après [49; 71; 162]

Ces dernières années de nombreuses études se sont donc intéressées au rôle physiologique du Myo-inositol et à son utilité/potentiel clinique et thérapeutique dans le SOPK.

V.B. Synthèse, rôles physiologiques et implication du Myo-inositol dans le SOPK

V.B.1. Synthèse et apport du myo-inositol

Chez l'homme adulte, les concentrations normales en myo-inositol dans l'organisme sont comprises entre 4 et 8 mmol/kg. Il est rare qu'une personne soit atteinte d'une carence en myo-inositol, les besoins étant couverts d'une part par l'alimentation qui en est riche et d'autre part par sa synthèse au niveau du rein. On estime ainsi l'apport alimentaire quotidien en myo-inositol à 1 gramme tandis que les reins peuvent en synthétiser jusqu'à 4 grammes par jour [71; 162]. La synthèse rénale se fait à partir du D-glucose-6-phosphate et aboutit à la formation de myo-inositol sous forme libre. Dans l'alimentation, le myo-inositol peut être présent soit sous forme libre (poissons, viandes, produits laitiers) soit sous forme phosphorylé, notamment sous forme d'acide phytique ou de ses sels (végétaux) qui sont par la suite transformés en myo-inositol libre sous l'action des phytases organiques [68; 162; 296]. Dans les conditions physiologiques normales, le besoin en myo-inositol est donc satisfait. Ce besoin augmente au cours de la période périconceptuelle et pendant la grossesse.

V.B.2. Rôles physiologiques en tant que molécule signalisatrice et second messenger et implication du Myo-inositol dans le SOPK

Afin d'exercer son rôle dans la signalisation cellulaire, le myo-inositol doit être phosphorylé. On le retrouve alors sous forme de complexes inositol-phosphates (InsPs) ou incorporé dans les lipides des membranes cellulaires sous forme de phosphatidyl-inositides ou phosphatidylinositolphosphates (PIPs) qui agissent comme seconds messagers après stimulation [38]. Le mode d'action du MYO et de ses dérivés par l'intermédiaire de leurs différentes voies de signalisation n'est aujourd'hui que partiellement élucidé et des recherches complémentaires sont requises pour préciser les mécanismes intermédiaires contribuant à leurs effets physiologiques.

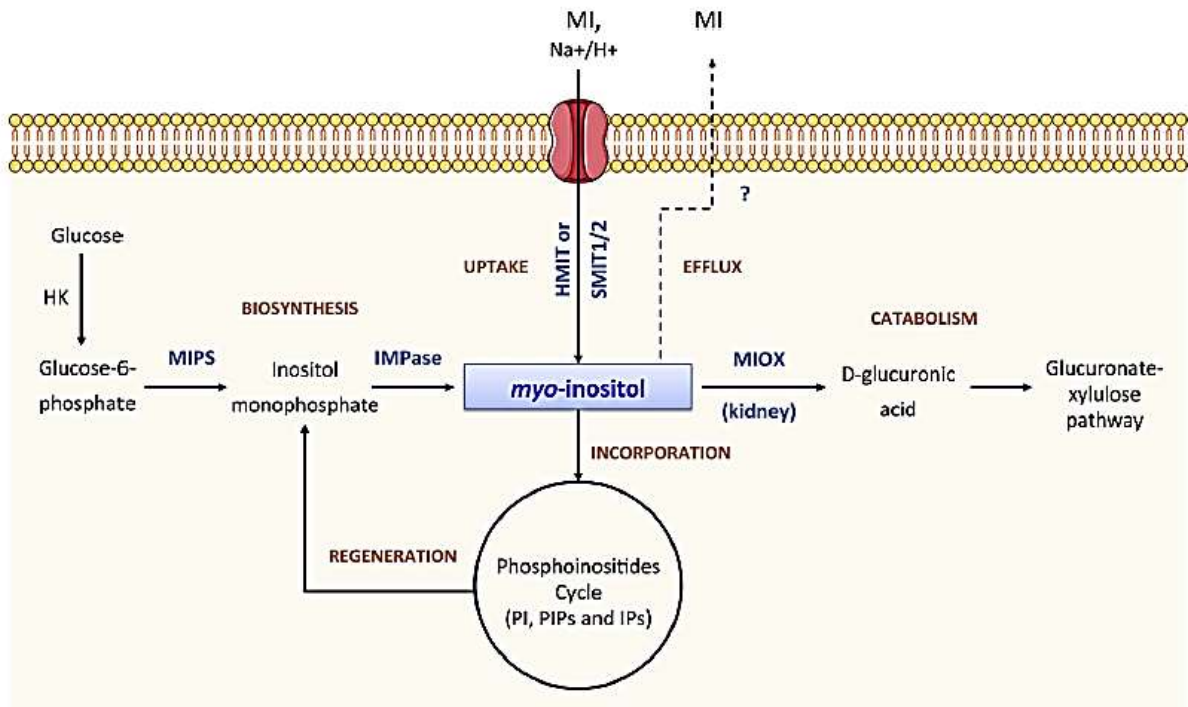


Figure 29 : Voies d'apport et de synthèse du myo-inositol et de ses dérivés [72]
(MIPS: Myo-inositol phosphate synthase, IMPase: Inositol monophosphatase, MIOX: Myo-inositol oxydase, HMIT: H⁺/Myo-inositol transporter, SMIT: Sodium dependant myo-inositol transporter)

V.B.2.a. Implication du Myo-inositol dans la réponse cellulaire à l'insuline

Parmi les stéréoisomères de l'inositol, deux se sont révélés être des médiateurs de la réponse à l'insuline : le Myo-inositol et le D-chiro-inositol (DCI). Ce dernier, présent à l'état de traces dans l'organisme, est principalement synthétisé par l'action d'une épimérase insulino-dépendante, transformant le myo-inositol en D-chiro-inositol [313]. Le rôle du MYO et du DCI dans la réponse à l'insuline passe par la formation d'inositolphosphoglycanes (IPG), seconds messagers dont ils sont des précurseurs.

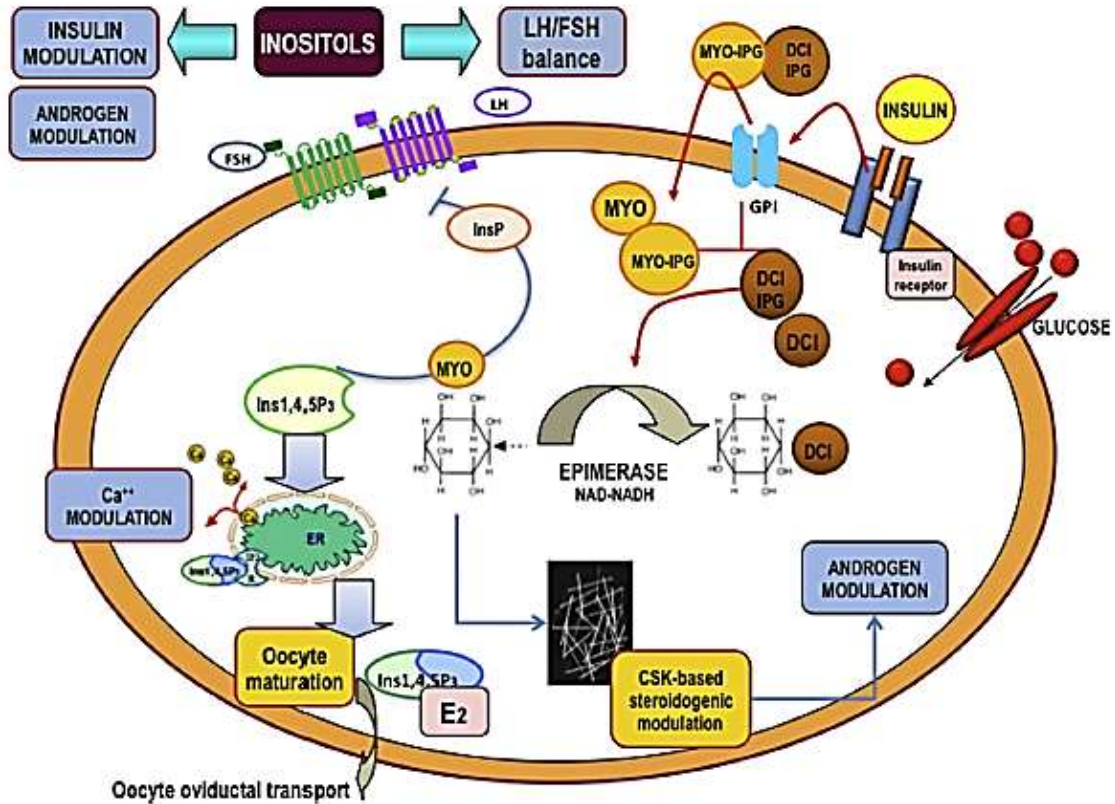


Figure 30 : Voies de signalisation simplifiées du myo-inositol et de ses dérivés [38]

En effet, la fixation de l'insuline sur son récepteur génère la formation de deux médiateurs ou seconds messagers par hydrolyse de lipides glycosylphosphatidylinositol (GPI) présents dans les membranes cellulaires. Il s'agit du Myo-inositolphosphoglycane (MYO-IPG) et du D-chiro-inositolphosphoglycane (DCI-IPG). Par la suite, ces médiateurs vont stimuler les enzymes et le métabolisme intra-cellulaire de façon à imiter l'action de l'insuline (Figure 31). On utilise le terme de médiateurs « insuline-like » puisque ceux-ci vont activer la glycogénogenèse et l'absorption du glucose d'où une diminution de la glycémie.

Le premier de ces médiateurs, le Myo-inositolphosphoglycane (MYO-IPG), est décrit comme inhibant les protéines kinases AMPc dépendantes et l'adénylate cyclase qui, en temps normal, activent l'inhibiteur sélectif de la phosphoprotéine phosphatase 1 (INH1) par phosphorylation (INH1+P). La déphosphorylation de l'INH1 (INH1) conduit alors à la levée de son effet inhibiteur sur la phosphoprotéine phosphatase 1 (PP1) qui active ensuite la glycogène synthase. Le MYO-IGP entraîne également une absorption directe du glucose en stimulant la translocation du glucose-transporteur 4 (GLUT4) vers la membrane plasmique (Figure 31).

Le second médiateur, le D-chiro-inositolphosphoglycane (DCI-IPG) stimule directement la pyruvate déshydrogénase (PDH), la phosphoprotéine phosphatase 2C (PP2C) ainsi que la glycogène synthase indirectement. En effet, la PDH et la PP2C diminuent quant à elles la phosphorylation de l'inhibiteur sélectif de la phosphoprotéine phosphatase 1 (INH1+P). De cette déphosphorylation (INH1) découle une levée de l'inhibition exercée sur la phosphoprotéine phosphatase 1 (PP1) qui n'est alors plus phosphorylée. Celle-ci peut alors activer la glycogène synthase [60; 72; 343] (Figure 31).

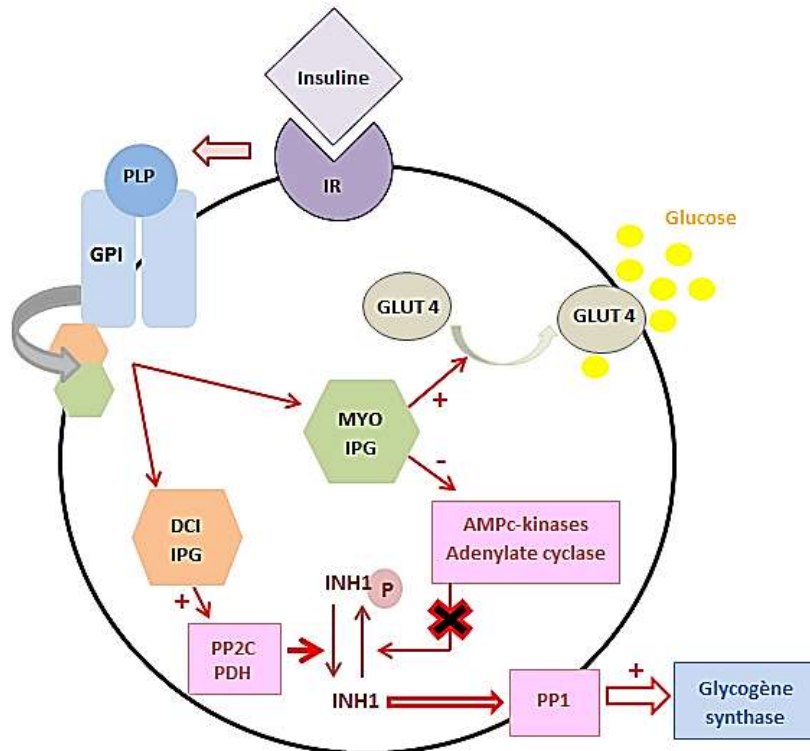


Figure 31 : Implication des inositolphosphoglycane dans la régulation des taux de glucose sanguin d'après [38; 72; 343]

Le MYO participe donc à la signalisation intracellulaire directement ou indirectement par épimérisation en DCI. Il en résulte une diminution de la glycémie par augmentation de l'incorporation du glucose sanguin sous forme de glycogène. Cet effet sur la régulation glycémique semble dose-dépendant.

Chez les femmes ayant un SOPK et présentant une hyperinsulinémie, on observe un défaut de la voie de signalisation cellulaire de l'insuline, la fixation de l'insuline sur son récepteur n'entraînant pas la cascade réactionnelle escomptée. Cette anomalie impliquerait une diminution de la formation du MYO-IPG et du DCI-IPG selon un mécanisme qui n'est pas

encore élucidé et par conséquent, une absence de réponse à l'insuline dite insulino-résistance. La déficience en médiateurs est donc corrélée à l'insulino-résistance [343].

Certaines études se sont ainsi penchées sur la mesure des taux de MYO et de DCI chez des sujets diabétiques de type II par rapport à une population contrôle. Dans la population de diabétiques, l'excrétion urinaire du MYO est apparue bien plus importante et à l'inverse, celle du DCI bien plus faible que dans la population contrôle. De même, le taux de MYO ou de DCI-IPG dans les tissus musculaires demeurait indétectable après administration d'insuline, en opposition à une augmentation de ces taux chez les sujets contrôles [194; 206]. **L'hypothèse émise est que l'insulino-résistance serait associée à une augmentation de l'excrétion urinaire du MYO d'où une moindre disponibilité au niveau des tissus et une diminution de sa conversion en DCI.** Il en résulterait une baisse des taux d'IPG et de l'excrétion urinaire du DCI. Ces observations ont mis en évidence le possible rôle du myo-inositol dans l'insulino-résistance et le diabète de type II. L'insulino-résistance étant fréquemment retrouvée dans le SOPK, d'autres études ont été menées afin de vérifier si les mêmes observations étaient faites dans ce cas.

Cette augmentation de la clairance urinaire du MYO est bien retrouvée dans les études portant sur le SOPK. Ces études ont comparé les taux plasmatiques et urinaires d'inositols et de leurs dérivés IPGs ainsi que leur relation avec l'insulino-sensibilité chez les femmes atteintes du SOPK par rapport à une population contrôle. Dans les deux groupes, **la clairance urinaire du MYO et du DCI était d'autant plus importante que l'insulino-sensibilité était faible et l'insulinémie importante [21; 22].** Cette clairance était bien plus élevée dans le groupe SOPK dans lequel on observait également une baisse de la formation des IPG suite à une stimulation par l'insuline. L'hypothèse a donc été faite que l'augmentation de la clairance urinaire du MYO et du DCI aboutissait à une diminution de leur disponibilité tissulaire d'où un moindre taux de formation d'IPGs contribuant à l'insulino-résistance. On note que l'élévation de la clairance urinaire du DCI chez les femmes SOPK s'oppose à sa réduction chez les femmes diabétiques de type II. Cette différence pourrait s'expliquer par une spécificité du SOPK et/ou être liée à un phénomène de compétition avec le glucose pour le transporteur assurant l'excrétion rénale du DCI, hors les femmes SOPK ne présentent pas toujours une hyperglycémie d'où la différence constatée.

Ainsi, l'insulino-résistance ayant un rôle majeur dans le SOPK, de nombreuses études ont déjà été réalisées afin de déterminer l'impact et les effets du myo-inositol et de ses dérivés dans le

SOPK. L'objectif principal étant de voir si l'administration d'un isomère de l'inositol (MYO), permettrait de restaurer la voie de signalisation du récepteur à l'insuline et de rétablir une fonction ovulatoire normale.

V.B.2.b. Implication du Myo-inositol dans l'ovogenèse

Le MYO semble jouer un rôle crucial au niveau ovarien et avoir un rôle essentiel dans la qualité et le bon développement ovocytaire et embryonnaire. Des recherches ont été menées dans le but d'établir un lien entre le taux de myo-inositol et le développement des gamètes comprenant la maturation ovocytaire, la fécondité et le développement embryonnaire [61; 62].

Aujourd'hui, la variation des flux calciques intraovocytaires est reconnue comme ayant un rôle pivot dans l'acquisition des capacités de méiose et l'acheminement de l'ovocyte jusqu'au stade terminal de sa maturation pour permettre une fécondation optimale. Cette maturation ovocytaire terminale nécessite une libération accrue de calcium dans les ovocytes. Hors, il a été démontré que l'injection de myo-inositol-1,4,5-triphosphate (InsP3) stimule la libération calcique intraovocytaire après fixation sur son récepteur situé à ce niveau [34; 35; 36].

Chez la femme, l'InsP3 est produit à partir des PIP en réponse à l'action de la FSH [358]. Il peut alors atteindre le cytosol des cellules ovariennes et se fixer sur son récepteur au niveau du reticulum endoplasmique induisant la libération de Ca^{2+} (Figure 32). Le MYO en régulant la signalisation calcique intraovocytaire, contribue donc au développement ovocytaire : la supplémentation en MYO est ainsi associée à la transformation de l'ovocyte en ovocyte mature et fécondable. A l'inverse, une déplétion en MYO conduit à une réduction des taux d'InsP3 d'où une perturbation des flux calciques et une interruption de la maturation ovocytaire [49; 141; 142; 220; 307].

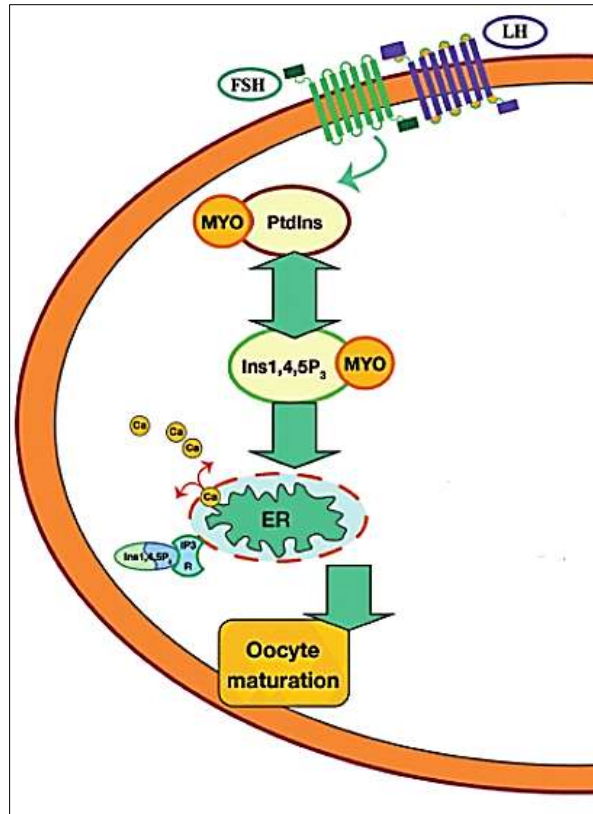


Figure 32 : Implication du myo-inositol dans la régulation des taux calciques intraovocytaires d'après [38]

Ces flux calciques ont également un rôle à jouer dans l'embryogenèse et ce dès le stade zygote qui exprime des récepteurs à l'InsP₃. Le MYO est donc impliqué dans les premiers stades du développement embryonnaire ce qui a été mis en évidence par l'étude du développement embryonnaire en présence ou non de MYO. Il a été retrouvé une plus grande proportion d'ovocytes fécondés (stade zygote) et un pourcentage plus élevé d'embryons viables après implantation lorsque les cellules germinales étaient d'abord mises en culture en présence de MYO par rapport à un échantillon contrôle [61].

Devant ces observations, on comprend donc l'importance du rôle joué par le MYO dans la régulation de la signalisation calcique et par conséquent dans l'ovogenèse et l'embryogenèse d'où la nécessité d'un taux suffisant de MYO dans l'organisme. Il a d'ailleurs été démontré qu'un taux élevé de MYO dans le liquide folliculaire est un marqueur de bonne qualité des ovocytes et prédictif du bon développement folliculaire et embryonnaire [62]. Hors ce taux est souvent abaissé chez les femmes ayant un SOPK, d'où l'intérêt d'une supplémentation permettant une signalisation calcique optimale.

Au niveau ovarien, le MYO peut également être épimérisé en DCI qui stimule alors la production ovarienne de testostérone. L'activité de l'épimérase impliquée étant insulino-dépendante, l'hypothèse a été faite que l'hyperinsulinémie retrouvée dans le SOPK peut causer un déficit en MYO au profit d'une surproduction de DCI. Survient alors une perturbation du ratio MYO/DCI dans les ovaires et une élévation de la production de testostérone. La mesure de l'activité de cette épimérase dans les cellules thécales et du rapport MYO/DCI chez les femmes SOPK a confirmé cette hypothèse : l'activité de l'épimérase était supérieure par rapport au groupe contrôle et le ratio MYO/DCI passait d'un rapport 100 : 1 à 0.2 : 1 (observation d'une déplétion en MYO, épimérisé de façon excessive en DCI, impactant la qualité ovocytaire et la réponse à la FSH) [50; 155; 329].

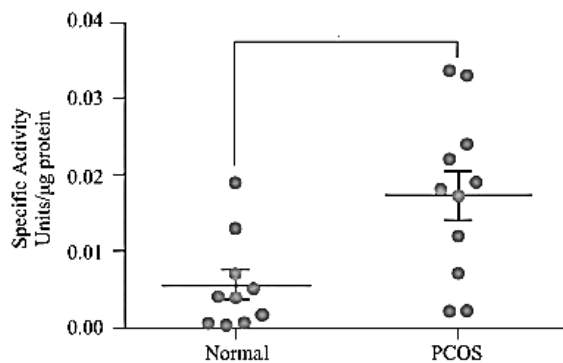


Fig. 1 Myo-inositol to chiro-inositol epimerase assay

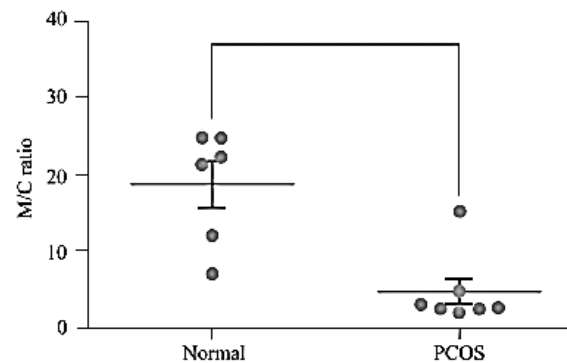


Fig. 2 Myo-inositol to chiro-inositol ratios

Figure 33 : Comparaison de l'activité de l'épimérase insuline dépendante (Fig 1) et du ratio MYO/DCI (Fig 2) entre un groupe de femmes contrôle et un groupe de femmes atteintes du SOPK d'après [155]

V.B.2.c. *Autres rôles potentiels*

Le MYO et ses dérivés pourraient également moduler la stéroïdogénèse et la maturation folliculaire selon une voie insulino-indépendante impliquant des réarrangements du cytosquelette [41]. Cette hypothèse est récente et, l'hyperandrogénisme ayant une place centrale dans la pathogénésie du SOPK, des études sont nécessaires afin d'élucider avec précision selon quels mécanismes le MYO intervient dans la modification du cytosquelette des cellules folliculaires pour réguler la sécrétion androgénique.

V.C. Evaluation des effets de la supplémentation en myo-inositol chez les femmes ayant un SOPK

V.C.1. Influence sur l'insulinorésistance et les paramètres métaboliques

Le MYO améliore l'insulino-sensibilité. L'administration de 600 mg de MYO matin et soir chez des femmes présentant un diabète gestationnel non contrôlé après deux semaines de règles hygiéno-diététiques a permis de maintenir l'équilibre glycémique durant toute leur grossesse et d'éviter le recours à l'insulinothérapie chez 75 % d'entre elles avec un même pronostic que les femmes traitées d'emblée par insulinothérapie. Lorsque l'insulinothérapie était nécessaire chez une femme supplémentée par le MYO, les doses requises d'insuline post-prandiale étaient moindres [221].

Une étude s'est intéressée à la réponse induite par l'insuline avant et après supplémentation en MYO (2 grammes par jour) chez les femmes ayant un SOPK. Pour ce faire, un test d'hyperglycémie provoquée orale a été réalisé avant instauration du traitement puis huit semaines après le début de celui-ci avec mesure du rapport glycémie/insulinémie (Figure 34). Après huit semaines de traitement, une amélioration du rapport était constatée, avec une meilleure efficacité du MYO (diminution de l'insulinémie par amélioration de la réponse à l'insuline) chez les femmes présentant une insulinémie de base élevée [131].

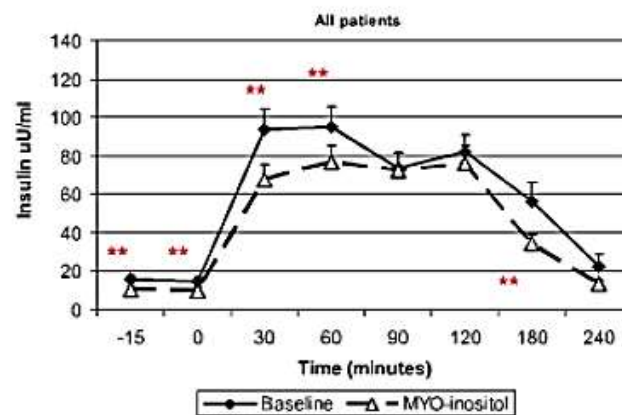


Figure 34 : Evolution des taux d'insuline chez les femmes SOPK suite à une HGPO, avant et après 8 semaines de supplémentation en myo-inositol [131]

Une diminution de l'insulinémie, de la LH, de la FSH et du rapport LH/FSH est également observée ainsi qu'une réduction de l'IMC. Ce dernier effet n'est cependant pas toujours significatif selon les études.

Cette réduction de l'insulinémie et de l'indice HOMA (permettant de calculer la résistance à l'insuline par l'intermédiaire de la formule suivante : $\text{Glucose} \times \text{Insuline} / 22.5$) ainsi que l'amélioration de l'insulino-sensibilité (G/I) sont retrouvées dans diverses études, démontrant les effets bénéfiques du MYO sur ces paramètres.

Concernant les autres paramètres métaboliques entrant comme critères du syndrome métabolique, on observe souvent une élévation du taux de HDL-C tandis que la diminution des taux de triglycérides et LDL est inconstamment observée [134]. Les études portant sur les effets du MYO sur l'HTA sont rares mais semblent mettre en évidence une réduction des tensions artérielles systolique et diastolique [12; 133; 134].

Un traitement chronique au myo-inositol améliorerait donc la sensibilité à l'insuline. Ainsi, une supplémentation de l'alimentation en myo-inositol pourrait permettre de limiter l'accumulation de tissus adipeux et de prévenir l'insulino-résistance.

V.C.2. Influence sur l'hyperandrogénie

L'hyperandrogénie étant un paramètre capital du SOPK, des études se sont penchées sur l'évaluation de l'efficacité du MYO sur les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie que sont l'hirsutisme et l'acné.

Pour cela, les femmes souffrant de SOPK ont été réparties selon la sévérité de leur acné et de leur hirsutisme, évaluée par le score de Ferriman et Gallway. Une mesure biologique du taux d'androgènes et une évaluation de l'hirsutisme et de l'acné ont été réalisées au début du traitement puis trois mois après son instauration à la dose de 2 grammes par jour.

Il a été ainsi observé une diminution significative de la testostérone libre et totale dès trois mois de traitement. En revanche, l'amélioration significative de l'hirsutisme et de l'acné (calcul du score de Ferriman et Gallway) nécessite une prolongation du traitement jusqu'à six mois [358].

Une seconde étude basée sur les mêmes critères d'évaluation et de répartition des femmes mais utilisant le MYO à la dose de 4 grammes par jour pendant six mois a retrouvé une diminution significative de tous les androgènes et de l'hirsutisme. Le MYO permet également d'augmenter les taux plasmatiques de SHBG d'où une réduction du taux de testostérone libre [232].

Les recherches semblent donc mettre en évidence les effets bénéfiques du MYO sur l'hyperandrogénie clinique et biologique.

V.C.3. Influence sur les troubles du cycle et la fertilité

Les études portant sur l'efficacité du MYO sur les troubles du cycle et de la fertilité ont à la fois étudié son potentiel thérapeutique seul mais aussi en association avec les traitements inducteurs de l'ovulation.

Administré seul pendant six mois à 4 grammes par jour chez des femmes SOPK bénéficiant d'un suivi échographique et hormonal, le MYO a démontré sa capacité à restaurer des cycles réguliers ainsi qu'une ovulation et une grossesse spontanée. Ainsi, 88 % des femmes traitées ont présenté un cycle spontané, 72 % ont récupéré une activité ovulatoire régulière et 40 % ont fait l'objet d'une grossesse unique [260]. Le MYO se présente donc comme un traitement simple et sûr restaurant la fertilité mais également prévenant le risque de grossesse multiple.

Les différentes études s'accordent à dire que le MYO permet la restauration de cycles réguliers et améliore le taux de grossesse. En revanche, les résultats des études portant sur le taux de grossesse sous MYO sont plus disparates car les critères choisis pour affirmer sa survenue sont variables (grossesse arrivant à terme, appréciation d'une activité cardiaque...)

Lorsque le MYO est administré de façon concomitante à un traitement par gonadotrophine (protocole step-down low dose), une amélioration du taux de grossesse est constatée. Ce bénéfice serait directement lié à la réduction de l'insulino-résistance d'où une réduction de l'hyperandrogénisme et une amélioration des fonctions ovariennes.

De plus, la supplémentation en MYO apparaît comme aboutissant à une réponse ovarienne aux gonadotrophines de meilleure qualité et de moindre vigueur, prévenant le risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple (observation d'une diminution du nombre de follicules en croissance).

C'est ce que démontre une seconde étude, menée chez des patientes SOPK résistantes au traitement par CC et présentant une insulino-résistance [238]. Les patientes traitées par combinaison du MYO (1,5 grammes par jour) à un traitement par gonadotrophine selon le protocole step-down low dose présentaient un moindre taux de follicules de plus de 15 mm et

l'absence d'annulation du cycle par rapport aux femmes du groupe contrôle traitées uniquement par gonadotrophines (40 % d'annulation).

Une étude s'est également attachée à comparer l'efficacité (restauration de cycles spontanés et survenue de grossesse) du MYO à 4 grammes par jour et de la metformine à 1500 mg par jour en association à un traitement par gonadotrophines. Après induction, il n'a pas été observé de différence significative en terme de taux de grossesse bien que celui-ci soit plus élevé chez les patientes supplémentées par le MYO [279].

L'effet du MYO sur la qualité ovocytaire a également été étudié. Un traitement de trois mois par MYO à la dose de 2 grammes par jour et acide folique à 0.2 mg par jour permettait ainsi de réduire les doses de gonadotrophines chez les femmes SOPK par rapport au groupe contrôle ne recevant que l'acide folique. Les femmes traitées par MYO présentaient de plus un moindre nombre d'ovocytes immatures ainsi qu'un plus faible taux d'E2 au moment du déclenchement de l'ovulation [65].

De même une étude portant sur la qualité embryonnaire conclut à une supériorité de celle-ci chez les femmes SOPK supplémentées en MYO (1,2 grammes par jour). A la dose de 2 grammes par jour, la durée de stimulation des femmes SOPK par gonadotrophine ainsi que les doses nécessaires sont moindres, tout comme le nombre d'ovocytes recueillis mais ces derniers sont de meilleure qualité [12]. Le taux de grossesse était également plus important dans le groupe MYO (32 %) que dans le groupe contrôle (12 %).

En conclusion : la supplémentation en MYO semble provoquer une réponse ovarienne plus efficace tout en réduisant le risque de développement multifolliculaire. Elle améliore également le taux de grossesse puisque, même si le MYO réduit le nombre d'ovocytes recueillis, il en améliore la qualité tout comme celle des embryons. Le MYO permettrait également de réduire le temps et la dose de traitement par gonadotrophine, le tout étant corrélé à un bon profil de sécurité. Cette amélioration des fonctions ovariennes est notamment imputable à la réduction de l'insulino-résistance et de l'hyperandrogénie ainsi qu'à son rôle dans la signalisation calcique.

Cependant, ces études présentent un défaut majeur : nombre d'entre elles ne portent pas sur un effectif suffisant et certaines ne sont pas réalisées en double aveugle. De plus, les associations thérapeutiques et les doses de MYO utilisées pour la supplémentation sont variables d'une étude à l'autre rendant difficile la comparaison des résultats obtenus. Des

études complémentaires prenant compte de ces remarques (standardisation des doses, amélioration de la puissance statistique par augmentation des cohortes, réalisation en double aveugle) doivent donc être réalisées pour en améliorer la significativité.

Toutefois, les effets bénéfiques du MYO sur l'insulino-résistance, l'hyperandrogénie, les paramètres métaboliques et sur la régularisation des cycles et la fertilité semblent prometteurs et nécessitent de poursuivre son expérimentation en tant que traitement du SOPK.

V.C.4. Autres bénéfiques potentiels

Le SOPK est associé à un risque plus important de complications gestationnelles (pré-éclampsie, diabète gestationnel) auxquelles contribue l'insulino-résistance. La supplémentation en MYO par réduction de l'hyperinsulinémie et du syndrome métabolique permettrait de réduire ce risque de complications [298].

Myo-inositol et acide folique :

Fréquemment, le myo-inositol se présente sous forme de spécialité en association avec l'acide folique dont on préconise la prise dès la période préconceptionnelle pour prévenir un défaut de formation du tube neural (Spina bifida) chez le nouveau né. Cette anomalie est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée au cours de la grossesse et survient dans les quatre premières semaines suivant la conception d'où la nécessité d'une supplémentation précoce en acide folique. Hors, des études menées chez la souris ont mis en évidence que certains types de défaut de fermeture du tube neural sont résistants à l'administration d'acide folique. Chez l'homme, environ 30 % y sont résistants. Toutefois, l'association de l'acide folique au MYO permettrait de prévenir la majorité de ces anomalies, y compris celles résistantes à l'acide folique [55; 56].

V.D. Présentation à l'officine et conseils associés

Si les spécialités à base de myo-inositol sont nombreuses dans certains pays comme aux USA, seules quatre sont référencées dans les pharmacies françaises : Inofolic caps®, Gynositol®, Oligobs Procrea F® et Gametix F®. Toutes associent le myo-inositol à l'acide folique, à doses variables selon la spécialité. Actuellement, on ne dispose pas d'une spécialité formulée uniquement à base de myo-inositol.

D'autres produits peuvent être trouvés sur Internet, avec des informations plus ou moins complètes sur leur composition, indications et/ou précautions d'emploi (Tableau 9). Il revient

bien évidemment au pharmacien la responsabilité d'évaluer la sécurité de ces compléments en cas de demande d'information de la part d'une patiente, et d'orienter de préférence cette dernière vers les produits référencés en pharmacie.

	Spécialité	Laboratoire	Composition	Indication	Forme galénique	Posologie
Disponible en pharmacie	Inofolic® caps	Genevrier	600 mg de MYO + 200 µg d'acide folique	Aide à la conception	Capsules	2 capsules / jour
	Gynositol®	Besins international	2 g de MYO + 200 µg d'acide folique	Contribue à restaurer l'activité ovarienne spontanée et donc la fertilité	Sachets	2 sachets / jour
	Oligobs procrea F®	CDD Laboratoire de la femme	200 mg de MYO + 400 µg d'acide folique + omégas 3 + complexe de vitamines / minéraux	Constitution d'une réserve de nutriments suffisante nécessaire à la fécondation et la fertilité.	Gélules et capsules	1 gélule + 1 capsule / jour
	Gametix F®	Densmore	2 g de MYO + 400 µg d'acide folique	Contribue à une fertilité et une reproduction normales et à la régulation de l'activité hormonale	Sachets	1 sachet / jour
Disponible sur Internet	Fol ino®	Seegpharm	976 mg de MYO + 24 mg de D-chiro-inositol + 200 µg d'acide folique + 5 mg de vit D + 12 mg de vit E + 20 µg de chrome	Restauration de cycles menstruels réguliers et d'une ovulation normale chez les femmes SOPK	Sachets	1 sachet / jour
	Fertilovit pcos®	Gonadosan AG	2 g MYO + 50 mg D-chiro-inositol + 800 µg d'acide folique + omégas 3 + complexe de vitamines / minéraux	Gestion diététique préconceptionnelle des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques	Capsules et sachets	2 capsules + 1 sachet / jour
	Pregnitude®	Everett	2 g de MYO + 200 µg d'acide folique	Restaure des cycles réguliers et une fonction ovulatoire normale. Améliore la qualité des ovocytes	Sachets	2 sachets / jour
	Ovasitol®	Theralogix	2 g de MYO + 50 mg de D-chiro-inositol	Restaurer des cycles réguliers et une fonction ovulatoire normale	Sachets	1 sachet / jour
	Folisitol®	Dermafric	2 g de MYO + 200 µg d'acide folique	Préparation et accompagnement de la grossesse	Sachets	1 à 2 sachets / jour
	Ovusitol®	Versalya pharma	2 g de MYO + 200 µg d'acide folique	Carences alimentaires lors d'une augmentation des besoins pour ces deux constituants	Sachets	1 sachet / jour

Tableau 9 : Composition, indication et posologie des principales spécialités à base de myo-inositol

Dans la pratique, Inofolic® caps et Gynositol® sont les spécialités les plus couramment délivrées. Inofolic® se présente sous forme de capsule contenant 600 mg de myo-inositol et 200 µg d'acide folique, la posologie quotidienne recommandée étant de 2 capsules par jour. Toutefois, sa notice ne mentionne cette spécialité que comme une aide à la conception, sans évoquer le SOPK qui n'est pas son indication. A l'inverse, Gynositol® est spécialement indiqué comme ciblant « les femmes avec un syndrome des ovaires micropolykystiques en désir de grossesse ». Cette spécialité se présente sous forme de poudre en sachet (à dissoudre ou à avaler directement) dosée à 2 g de myo-inositol et 200 µg d'acide folique, pour une posologie quotidienne de 2 sachets (d'où une dose de myo-inositol plus de 3 fois supérieure à celle d'Inofolic®). Le produit est présenté comme contribuant à restaurer l'activité ovarienne spontanée et donc la fertilité, l'association à l'acide folique étant quant à elle évoquée comme « un plus » pour favoriser le bon développement cellulaire et nerveux.



Figure 35 : Présentation des compléments alimentaires Inofolic®, Gynositol®, Oligobs Procrea F® et Gametix F® [130; 145; 178; 275]

Ces spécialités ayant le statut de complément alimentaire, elles sont donc délivrables sans ordonnance et peuvent donc tout à fait être conseillées par le pharmacien. Il est donc envisageable, face à une patiente que l'on connaît comme ayant un SOPK, de lui proposer le recours à ce type de produit ou de lui conseiller de l'évoquer auprès du spécialiste qui la prend en charge.

La dispensation d'une de ces spécialités doit s'accompagner des conseils nécessaires à l'optimisation des chances de conception. Un rappel sur l'importance des règles hygiéno-diététiques est donc indispensable. L'arrêt du tabagisme, de la consommation d'alcool, la pratique d'une activité physique et le maintien d'un IMC normal seront évoqués, en expliquant les bénéfices attendus (cf IV.A). Il est également possible de conseiller à la patiente d'enrichir son alimentation en inositol en favorisant la consommation de riz complet, d'agrumes, de lentilles, de noix, de graines ou encore de haricots.

VI. Conclusion

Le syndrome des ovaires polykystiques est une affection à la physiopathologie complexe, fréquente et dont la prévalence tend à augmenter au sein de la population française.

Ses manifestations cliniques et biologiques, variables selon les sujets, sont la traduction des perturbations métaboliques et endocriniennes impliquées. Cette variabilité d'expression (nature et intensité des manifestations cliniques et biologiques) explique parfois son diagnostic tardif.

La prise en charge du SOPK passe par la compréhension de son mécanisme et des différentes perturbations endocriniennes et métaboliques mises en évidence; l'hyperandrogénie, l'hyperinsulinémie et les troubles ovulatoires constituant autant de voies de traitement.

Le traitement de première intention repose sur le respect de mesures hygiéno-diététiques : alimentation équilibrée, pratique d'une activité physique régulière, sevrage tabagique, perte de poids éventuelle et maintien d'un IMC normal. Chez certaines femmes, ces mesures peuvent s'avérer suffisantes et contribuer à la restauration d'une ovulation spontanée.

Dans le cas inverse, les mesures hygiéno-dététiques seront maintenues et associées à un traitement pharmacologique. La contraception oestroprogestative, le citrate de clomifène et les anti-androgènes représentent les traitements de première intention, instaurés en fonction des manifestations retrouvées. Le recours à un traitement inducteur direct de l'ovulation par des gonadotrophines ne sera envisagé qu'en seconde intention, en cas d'échec des mesures précédentes.

En dernier recours et en l'absence d'efficacité des options médicamenteuses classiquement disponibles en pharmacie d'officine, la patiente peut alors être orientée vers une prise en charge hospitalière. Elle a alors la possibilité de recourir à une Fécondation In Vitro (FIV) et en cas d'échec, au « drilling » ovarien.

Bien que les connaissances sur la pathologie se développent, la pathogénie du SOPK n'est pas encore complètement élucidée et la recherche d'autres voies physiopathologiques se poursuit. Ces dernières années, les études se sont intéressées à l'implication du myo-inositol et plus particulièrement aux conséquences d'un déficit en myo-inositol dans la survenue d'une hyperinsulinémie et dans la perte de qualité ovocytaire.

Ces études basées sur la supplémentation en myo-inositol concluent à des résultats prometteurs, mettant en évidence une amélioration des taux d'androgènes, une réduction de l'insulinémie et de la glycémie et une amélioration des taux d'ovulation spontanée et de grossesse.

Toutefois, ces dernières manquent de standardisation. Une harmonisation des doses de Myo-inositol utilisées, des composés auxquels il est éventuellement associé et une augmentation du nombre de patientes recrutées dans les études seraient bénéfiques pour renforcer la puissance des résultats et pour différencier ce qui est propre à l'action du myo-inositol de ce qui est imputable à son association à d'autres molécules. Le myo-inositol n'en reste pas moins une option intéressante et son innocuité étant démontrée, le pharmacien peut tout à fait y recourir dans son conseil vis-à-vis d'une patiente SOPK.

En dehors de l'intérêt porté au myo-inositol, la recherche d'alternatives thérapeutiques est toujours d'actualité. Aujourd'hui, une nouvelle piste de traitement est explorée : celle des inhibiteurs de l'aromatase comme le Létrozole, qui est étudié en temps qu'inducteur de l'ovulation.

VII. Permis d'imprimer

FACULTÉ DE PHARMACIE



n° 4

NOM et Prénom : **BOINET Alizée**.....

TITRE DE LA THESE

LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES : PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE ET PLACE / INTERET DU MYO-INOSITOL

.....
.....
.....
.....
.....

- 2 OCT. 2017

Rennes, le **29 septembre 2017**
Le Président de thèse : **Mme M. DAVID**
Mme David
Le Directeur de thèse : **Dr Laurence Valérie**
Dr Laurence

VU et Permis d'imprimer
Le Président de l'Université de Rennes 1.
[Signature]
Pfe Président et par délégation
le Vice-Président

VIII. Annexe : conseils hygiéniques, diététiques et cosmétiques à destination de la patiente souffrant d'alopecie androgénétique

Mode de vie

- Proscrire (ou réduire) la consommation tabagique qui accélère le vieillissement capillaire et aggrave l'alopecie.
- Suivre un régime alimentaire équilibré et le cas échéant, veiller à ce que le régime amaigrissant entrepris pour améliorer le SOPK soit correctement conduit (absence de carence nutritionnelle).
- Lutter contre le stress et le surmenage : le stress accentue tout désordre capillaire et favorise l'alopecie.

Coiffure et entretien de la chevelure

- En attendant que le traitement fasse effet, il est préférable de coiffer ses cheveux vers l'arrière et d'éviter la raie centrale.
- Les coiffures exerçant une traction sur le cuir chevelu (nattes serrées, queue de cheval et chignon tirés) sont à éviter car elles gênent la circulation sanguine au niveau du cuir chevelu et peuvent entraîner une alopecie dite de traction. Préférez l'utilisation de barrettes ou de pinces sans trop tirer sur les cheveux.
- Limiter les brossages trop vigoureux, les brushings, colorations et séchages au sèche-cheveux trop fréquents.
- Démêler les cheveux au peigne, des pointes vers la racine, en plaçant la main au niveau des racines pour réduire la traction.
- Eviter de se passer trop souvent la main dans les cheveux (étale le sébum sur les longueurs).
- Un massage par pincement du cuir chevelu sec, deux fois par semaine, permet d'évacuer le sébum des follicules pileux vers l'extérieur.
- Etre prudent en cas d'exposition au soleil : mettre un chapeau, un foulard et/ou appliquer un protecteur solaire pour protéger les zones clairsemées des coups de soleil et du risque de cancer de la peau.
- Rincer systématiquement ses cheveux à l'eau claire après une baignade.

Soins Capillaires

- Ne pas hésiter à se laver les cheveux dès qu'ils sont sales/gras avec un shampoing adapté, peu agressif pour le cuir chevelu et de pH neutre afin de ne pas exciter les glandes sébacées. Cela permet de donner du volume à la chevelure et de masquer les zones clairsemées.
- Ne pas confondre shampoing doux et shampoing pour bébé qui sont souvent des surgraissants.
- Si seul le cuir chevelu est gras (longueurs et pointes sèches), limiter l'application du soin antiséborrhique à cette seule localisation.
- Eviter le massage du cuir chevelu et l'eau trop chaude lors du shampoing, qui vont stimuler les glandes sébacées.
- Terminer le shampoing avec une eau plus fraîche pour resserrer les écailles du cheveu.
- Appliquer un masque absorbant (argile, kaolin, bois de panama) une fois par semaine avant le shampoing.

IX. Bibliographie

1. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction : a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome ? *Hum Reprod Update*. 2005;11:357-74.
2. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril*. 1996;66:757-60.
3. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):355-9.
4. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*. 1981;108:1441-9.
5. Agarwal SK, Buyalos RP. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin-induced versus spontaneous ovulation. *Hum Reprod*. 1995;10(2):328-31.
6. Anderson KE, Sellers TA, Chen PL, Rich SS, Hong CP, Folsom AR. Association of Stein-Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. *Cancer*. 1997;79:494-9.
7. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1991;55:1057-61.
8. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1929-35.
9. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a SOPK like condition: consequences for adult reproduction. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9:58-61.
10. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:737-54.
11. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD004425.
12. Artini PG, Di Berardino OM, Papin Fi, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, Cela V. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome A randomized study, *Gynecol. Endocrinol*. 2013 Apr;29:375-9.
13. Association canadienne de dermatologie. Peau, cheveux et ongles: stades de l'acné [En ligne]. Ottawa (ON); 2016 [consulté le 20 Mai 2016]. Image, stades de l'acné [environ 1 écran]. Disponible: <http://www.dermatology.ca/fr/peau-cheveux-ongles/la-peau/lacne/stades-de-lacne/>
14. Association Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Recommandations. 2007 Nov.
15. Auffret N, Revuz J, Dréno B, et al. Opinion d'expert: Algorithme de traitement de l'acné juvénile du visage. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*. 2011 Jan 1;138:23-9.
16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess. Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237-45.
17. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(Suppl 5):1303-6.
18. Azziz R, Nicolas MH, Bernard S, Moulin P, Pugeat M. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebocontrolled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1626-32.
19. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003;101:995-1007.

20. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund Jr RE, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):300–5.
21. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Apridonidze T, et al. Uncoupling between insulin and release of a D-Chiro-Inositol-Containing Inositol phosphoglycan mediator of insulin action in obese women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:127-36.
22. Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE, Apridonidze T, Diamanti-Kandarakis E. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Hum. Reprod. Oxf. Engl*. 2008;23:1439–46.
23. Balasch J, Tur R, Alvarez P, et al. The safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory infertile women : evidence from a large multicenter study in Spain. *J Assist Reprod Genet*. 1996;13:551-6.
24. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*. 2001;7(6):522–5.
25. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome : the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995;10:2107-11.
26. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Human Reprod*. 2003 Nov-Dec;9(6):505-14.
27. Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:197–201.
28. Barillier H. La stérilité féminine: Prise en charge actuelle en France. *Pharmaceutical sciences*. Université de Caen, 2007. Figure 15: Les cycles de la femme; p.41.
29. Barillier H. La stérilité féminine: Prise en charge actuelle en France. *Pharmaceutical sciences*. Université de Caen, 2007. Figure 5: La vulve; p.23.
30. Barillier H. La stérilité féminine: Prise en charge actuelle en France. *Pharmaceutical sciences*. Université de Caen, 2007. Tableau 15: Gonadotrophine utilisées dans la stimulation de l'ovulation; p.142.
31. Bazot M, Fedida B, Dechoux-Vodovar S, Beldjord S, Thomassin-Naggara I. Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. *Encycl Méd Chir*. 2014;9(4):1-14.
32. Bekx MT et al. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:7-10.
33. Belli SH, Graffigna MN, Oneto A, Otero P, Schurman L, Levalle OA. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(3): 624–9.
34. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium oscillations. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res*. 1992;26:211-23.
35. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*. 1993;361:315–25.
36. Berridge MJ. Regulation of calcium spiking in mammalian oocytes through a combination of inositol trisphosphate-dependent entry and release. *Mol Hum Reprod*. 1996;2:383–90.
37. Best MD, Zhang H, Prestwich GD. Inositol polyphosphates, diphosphoinositol polyphosphates and phosphatidylinositol polyphosphate lipids: structure, synthesis, and development of probes for studying biological activity. *Nat Prod Rep*. 2010 Oct;27:1403–30.
38. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016 Nov 1;37:129-39.
39. Beylot G. Conseil en cosmétologie: La chute des cheveux. *Actualités Pharmaceutiques*. 2012 June 1;51:51-4.
40. Beylot G. Les cheveux gras. *Actualités Pharmaceutiques*. 2013 Apr 1;5259-60.
41. Bizzarri M, Cucina A, Harrath AH, et al. Does Myo-Inositol effect on PCOS follicles involve cytoskeleton regulation? *Med Hypotheses*. 2016;91:1-5.
42. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12:673-83.

43. Boothroyd C, Yazdani A. Higher-order multiple pregnancy associated with metformin in women with polycystic ovary syndrome: two cases and review of the literature. *Fertil Steril*. 2006;85(1):227.
44. Bouhrel M, Lehdhili SE, Lahouimel W, Jayeb Y, Lagha S, Haouas I et al. La reproduction humaine: la fonction reproductrice féminine [En ligne]. (FR); 2009 [consulté le 24 Mar 2016]. Image, Schéma de l'évolution de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel [environ 15 écrans]. Disponible: <http://bac-sc-rep.e-monsite.com/pages/chez-la-femme.html>
45. Bouhrel M, Lehdhili SE, Lahouimel W, Jayeb Y, Lagha S, Haouas I et al. La reproduction humaine: la fonction reproductrice féminine [En ligne]. (FR); 2009 [consulté le 24 Mar 2016]. Image, Schéma d'une coupe longitudinale de l'utérus de la femme [environ 13 écrans]. Disponible: <http://bac-sc-rep.e-monsite.com/pages/chez-la-femme.html>
46. Bry-Gaillard H. Syndrome des ovaires polykystiques : intérêt et limite des explorations [En ligne]. Nov 2012 [consulté le 28 juin 2017]. Figure 1 : Hypothèses physiopathologiques du SOPK. Disponible : http://www.jim.fr/e-docs/syndrome_des_ovaires_polykystiques_interet_et_limite_des_explorations_135419/document_mise_po_int.phtml?reagir=1
47. Calaf J, López E, Millet A, Alcáñiz J, Fortuny A, Vidal O, et al. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3446–52.
48. Carey AH, Waterworth D, Patel K et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*. 1994;3:1873-6.
49. Carlomagno G, Nordio M, Chiu TT, Unfer V. Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2011;159:267-72.
50. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiroinositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011;95:2515-6.
51. Carmina E, Koyama T, Chang L et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycysticovary syndrome ? *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1807-12.
52. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS) : arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1897-9.
53. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *British Journal of Dermatology*. 1999;141(3):398-405.
54. Catteau-Jonard S, Dewailly D. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39:514-7.
55. Cavalli P, Copp AJ. Inositol and folate resistant neural tube defects. *J Med Genet*. 2002;39:e5.
56. Cavalli P, Tedoldi S, Riboli B. Inositol supplementation in pregnancies at risk of apparently folate-resistant NTDs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008 Jul;82(7):540–2.
57. Chamlian DL, Taylor HB. Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet Gynecol*. 1970;36:659–66.
58. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, et al. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome : clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*. 2005;83:1717-23.
59. Charnvises K, Weerakiet S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Chanprasertyothin S, Rojanasakul A. Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(3):161–4.
60. Cheang, KI, Essah P, Nestler JE. A Paradox: the roles of inositolphosphoglycans in mediating insulin sensitivity and hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome. *Horm*. 2004;3:244–51.
61. Chiu TT, Rogers MS, Briton-Jones C, Haines C. Effects of myo-inositol on the invitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18:408–16.
62. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1591–6.

63. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy 2nd PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2562–8.
64. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2003;18:1626-31.
65. Ciotta L et al. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011 May;15(5): 509–14.
66. Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta E, Sciuto A, et al. Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1995;64:299–306.
67. Claman P. Hirsutism: Evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(1):62-79.
68. Clements RS, Darnell B. Myo-Inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980;33:1954-67.
69. Clere N. Conseil: La chute des cheveux, comment la prévenir ou la ralentir ? *Actualités Pharmaceutiques.* 2010 Jan 1;49:32-4.
70. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Uses of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111:959–68.
71. Croze M, Soulage C. Review: Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie* 95. 2013 Oct 1;95:1811-27.
72. Croze M. Study of the insulin-sensitizing effect of myo-inositol in mouse: Evaluation of the nutritional interest of a myo-inositol supplementation. *Biochemistry, Molecular Biology.* INSA de Lyon, 2013. English.
73. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:599–604.
74. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965 : a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril.* 1992;57:505-13.
75. De geyter C, Strub S, Steimann S. Syndrome des ovaires polykystiques. *Forum Med Suisse.* 2008;8(34):609-12.
76. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:633–67.
77. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21:363-92.
78. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA et al. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women : toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1345-50.
79. DeVane GW, Czekała NM, Judd HL, et al. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975 ; 121 : 496-500.
80. Dewailly D, A. Boucher, E. Merlen. Le syndrome des ovaires polykystiques. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétriques. 1998;12:77-104.
81. Dewailly D, A. Boucher, E. Merlen. Le syndrome des ovaires polykystiques. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétriques. 1998;12:77-104. Figure 1: Les principales composantes du SOMPK et leur interactions; p.79.
82. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) : revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011;26:3123-29.
83. Dewailly D, Robert Y, Helin I, et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol.* 1994;41:557-62.
84. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A Modern Medical Quandary: Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Oral Contraceptive Pills. *J Clin Endocrinol Metab.* Mai 2003;88(5):1927-32.
85. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome

- (PCOS) : a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol*. 2007;67:735-42.
86. Dierickx CC. Hair removal by lasers and intense pulsed light sources. *Semin Cutan Med Surg*. 2000 Dec;19(4):267-75.
 87. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging*. 2007;2:189-99.
 88. Dizerega G.S., Hodgen G.D. The primate ovarian cycle: suppression of human menopausal gonadotropin-induced follicular growth in the presence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:5.
 89. Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic- pituitary-adrenal axis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;118(1):4-16.
 90. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, et al. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97:225-30.
 91. Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, Lu N, Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature*. 1996;383:531-5.
 92. Dréno B. *Dermatologie: Traitement de l'acné*. La Presse Medicale. 2005 Jan 1;34:540-3.
 93. Dreno B. L'acné : actualités. *Journal De Pediatrie Et De Puericulture*. 2010 Jan 1;23:249-53.
 94. Droumaguet C, Salenave S, Young J, et al. Hyperandrogénie et hirsutisme. Paris : EMC (Elsevier Masson SAS), *Endocrinologie-Nutrition*. 2010;10-033-G-10.
 95. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reproductive Biology And Endocrinology*. 2015 Dec 21;13:137. Figure 1: Schematic model of AMH actions in the ovary.
 96. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:942-7.
 97. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996b;81:3299-306.
 98. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest*. 1995;96:801-10.
 99. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
 100. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22(1):141-6.
 101. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev*. 1995;16:322-53.
 102. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):48-53.
 103. Ehrmann DA, Schneider D J, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2108-16.
 104. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 24 mars 2005;352(12):1223-36.
 105. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, et al. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod*. 2003;18:2357-62.
 106. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, et al. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:946-52.
 107. Eisner JR, Barnett MA, Dumesic DA, Abbott DH. Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus

- monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertil Steril*. 2002;77(1):167–72.
108. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1206–10.
 109. Elting MW, Korsen TJ, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a dutch PCOS population. *Hum Reprod*. 2001 Mar;16(3):556–60.
 110. Epstein FH. Spironolactone and ACE inhibition in chronic renal failure. *N Engl J Med*. 2002;346:456–7.
 111. Erickson GF. Ovarian androgen biosynthesis : endocrine regulation. In: *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press Lippincott. 1997; 3-12.
 112. ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod*. 2004;19:41–7.
 113. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89:505-22.
 114. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril*. 2012;97:28-38.
 115. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
 116. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(4):361–7.
 117. Falsetti L, Ramazzo F, Rosina B. Efficacy of combined ethinylestradiol (0.035 mg) and cyproterone acetate (2 mg) in acne and hirsutism in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol*. 1977;17(6):565-8.
 118. Faure M. Prise en charge de l'acné chez l'adolescent. *Archives De Pédiatrie*. 2007 Jan 1;14:1152-6.
 119. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:811-7.
 120. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol*. 1961;21:1440-7.
 121. Féton-Danou N. Psychological Impact of Acne Vulgaris. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*. 2010 Jan 1;137(Suppl 1):S15-18.
 122. Flier JS. Syndromes of insulin resistance. From patient to gene and back again. *Diabetes*. 1992;41:1207–19.
 123. Florez JC. Genetic susceptibility for polycystic ovary syndrome on chromosome 19: advances in the genetic dissection of complex reproductive traits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6732–4.
 124. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1175–80.
 125. Franks S, Mason H, White D, et al. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 1998;63:306-7.
 126. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:853-61.
 127. Froen JF, Arnestad M, Frey K, et al. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death : epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:694-702.
 128. Gamberini A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obesity* 2002;26:883-96.
 129. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:241–9.
 130. Gametix F [En ligne]. 2017 [consulté le 20 Juil 2017]. Image [1 écran]. Disponible: https://www.densmore.mc/upload/products/Gametix_F1.pdf
 131. Genazzani AD et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary

- syndrome patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2012;28:969–73.
132. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-Inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2008 Mar;24:139–44.
 133. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2003;7:151–9.
 134. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007;11:347–54.
 135. Gfesser M, Worret WI. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1996;35:116–7.
 136. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:673–83.
 137. Glueck CJ, Sieve L, Zhu B, Wang P. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2006;55(3):345–52.
 138. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1999;48(12):1589–95.
 139. Gomel V, Yarali H. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. *Reprod Biomed Online.* 2004;9(1):35–42.
 140. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med.* 2002;3(5):401–4.
 141. Goud PT, Goud AP, Leybaert L, et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP₃ are blocked by a specific antibody to the type I receptor. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:912–8.
 142. Goud PT, Goud AP, Van Oostveldt P, et al. Presence and dynamic redistribution of type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in human oocytes and embryos during in-vitro maturation, fertilization and early cleavage divisions. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:441–51.
 143. Guerrero D. Avant-propos: Approche dermo-cosmétique de l'acné chez le dermatologue. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie.* 2010 Jan 1;137(Suppl 2):S76–S80.
 144. Guzick DS. Ovulation induction management of PCOS. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50: 255–67.
 145. Gynositol [En ligne]. 2017 [consulté le 1er Juil 2017]. Image [1 écran]. Disponible: <https://www.caducine.fr/produit/gynositol>
 146. Gysler M, March CM, Mishell Jr DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril.* 1982;37(2):161–7.
 147. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology.* 1991;128(1):509–17.
 148. Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Moltz L, Zielske F. Use of cyproterone acetate in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem.* 1975;6:827–36.
 149. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehiclecontrolled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:54–9.
 150. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003;361(9371):1810–2.
 151. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:671–83.

152. HAS. Contraceptifs oraux oestroprogestatifs: préférez les "pilules" de 1ère ou 2è génération. Fiche de Bon Usage du Médicament. 2012.
153. Healthwise: Health information and tools: Body fat distribution [En ligne]. 20 Nov 2015 [consulté le 15 juin 2016]. Image [environ 1 écran]. Disponible: <https://myhealth.alberta.ca/Health/Pages/conditions.aspx?hwid=zm6365>
154. Hédon B., Hugues J.N., Empereire J.C. et coll. A comparative prospective study of a chronic low-dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using r-hFSH (Gonal-F®) in anovulatory infertile women. *Hum Reprod.* 1998;10:2688-92.
155. Heimark D, McAllister J, Lerner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocrine Journal* [serial online]. 2014;61(2):111-7.
156. Hickey TE, Legro RS, Norman RJ. Epigenetic modification of the X chromosome influences susceptibility to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2789-91.
157. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod.* 1994;9:188-91.
158. Hillier SG. Intrafollicular paracrine function of ovarian androgen. *J Steroid Biochem.* 1987;27:351-7.
159. Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61:723-32.
160. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
161. Holte, et al. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol.* 1994;41:463-71.
162. Holub BJ. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Ann Rev Nutr.* 1986;6:563-97.
163. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ.* 1988;297(6655):1024-6.
164. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome : rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update.* 1999;5:493-99.
165. Homburg R, Ray A, Bhide P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28:1077-83.
166. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:109.
167. Horie K, Takakura K, Fujiwara H, Suginami H, Liao S, Mori T. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression. *Hum Reprod.* 1992;7:184-90.
168. Hreinnsson JG, Scott JE, Rasmussen C, Swahn ML, Hsueh AJ, Hovatta O. Growth differentiation factor-9 promotes the growth, development, and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:316-21.
169. Huang LC, Fonteles MC, Houston DB, et al. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypo- glycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. *Endocrinology.* 1993;132:652-7.
170. Hugues J.N. Les "step protocoles". *Contracept Fertil Sex.* 1998;26:307-11.
171. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1(3):235-45.
172. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, et al. Clinical spectrum of premature pubarche : links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:63-76.
173. Ibanez L, Jaramillo A, Ferrer Ade Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod.* 2005;20:1833-6.

174. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(5):667–72.
175. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome ? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3332–40.
176. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligo-amenorrheic infertility. *Fertil Steril*. 2002;77:91–7.
177. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2361–5.
178. Inofolic caps [En ligne]. Aout 2016 [consulté le 1er juillet 2017]. Image [1 écran]. Disponible: <http://www.inofolic.fr/>
179. Insler V. Gonadotropin therapy: new trends and insights. *Int J Fertil*. 1988;33(2):85–6(89–97).
180. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006 [consulté le 3 juin 2016]. Disponible: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
181. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(1):68-73, tableau I: 70.
182. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1987;1:113-31.
183. Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women. *Int J Dermatol*. 1993;32(10):758–62.
184. Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppälä M, et al. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:833-9.
185. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87 (2):524–9.
186. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod. Update* 2004;10:107–17.
187. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod*. 2003;18:598-603.
188. Jones GL, Hall JM, Balen AH, et al. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod. Update* 2008;14:15-25.
189. Jouve G. Folliculogénèse. UE Biologie de la Reproduction. Université de Rennes 1. 22 Jan 2015. Figure p.6.
190. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75(1):53–8.
191. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2474–83.
192. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999;140:273–82.
193. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):742–6.
194. Kennington AS et al. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 1990;323:373–8.
195. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1992;36:105-11.
196. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16:1255-60.

197. Kopera D. Hair reduction: 48 months of experience with 800 nm diode laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2003;5:146-9.
198. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, et al. Human chorionic gonadotropin administration vs luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate : a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007;87:607-12.
199. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:800-5.
200. Kousta E, Tolis G, Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. Revised diagnostic criteria and long-term health consequences. *Hormones.* 2005;4:133-47.
201. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate induction of ovulation. *Hum Reprod. Update* 1997;3:359-65.
202. Kuttenn F, Rigaud C, Wright F et al. Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;5:1107-11.
203. Laborie AL. Les SVT au jour le jour. 1ère S, Thème 3A: Féminin-Masculin; Chapitre 2: Sexualité et procréation [En ligne]. (FR); 9 Mar 2014 [consulté le 24 Mar 2016]. Image rétrocontrôle [environ 28 écrans]. Disponible: <http://svtdaybyday.blogspot.fr/2014/03/1ere-s-theme-3-femininmasculin.html?view=timeslide>
204. Lakryc EM, Motta EL, Soares Jr JM, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:57-63.
205. Lamassiaude-Peyramaure S. Santé/nature/bien-être : L'acné, des alternatives naturelles à conseiller à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques.* 2009 Jan 1;48:38-9.
206. Larnier J. D-chiro-inositol : its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2002;3:47-60.
207. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:318-23.
208. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Guillot B, et al. Recommandations: Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale. *Archives De Pédiatrie.* 2016 Feb 1;23:213-21.
209. Le Moniteur. Les problèmes capillaires. Rev. Le moniteur des pharmacies, cahier de formation. 2011 Nov 19;(2906).
210. Le patient. Quelques réflexions sur l'acné en 2014 [En ligne]. Montréal; Sept 2014 [consulté le 20 mai 2016]. Image [environ 1 écran]. Disponible: <http://www.lepatient.ca/articles/20140903103910/quelques-reflexions-sur-lacne-en-2014.html>
211. Lefebvre P et al. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2004;32:193-8.
212. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551-66.
213. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome : a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-9.
214. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2013;5:541-56.
215. Li TC. Recurrent miscarriage: principles of management. *Hum Reprod.* 1998;13(2):478-82.
216. Li X, Shao R. PCOS and obesity: insulin resistance might be a common etiology for the development of type I endometrial carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2014 Jan 15;4(1):73-9.
217. Liang T, Heiss CE, Ostrove S, Rasmuson GH, Cheung A. Binding of a 4-methyl-4-aza-steroid to 5 alpha-reductase of rat liver and prostate microsomes. *Endocrinology.* 1983;112:1460-8.
218. Lopez E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasch J. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. *Reprod Biomed Online* 2004;9(4):382-90.
219. Lord JM, Fligh IHT, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003; 327(7421):951-3.

220. Lowther KM, Weitzman VN, Maier D, Mehlmann LM. Maturation, fertilization, and the structure and function of the endoplasmic reticulum in cryopreserved mouse oocytes. *Biol Reprod.* 2009 Jul;81(1):147–54.
221. Lubin V, Cosson E, Eyguesier-Pfister B, Chalabreysse J, Shojai R, Darmon P. CA-100: Le traitement du diabète gestationnel par myo-inositol permet d'éviter l'insulinothérapie dans $\frac{3}{4}$ des cas. Résultats d'une étude pilote. *Diabetes & Metabolism.* 2016 Mar 2;42:A62.
222. Lombroso S, Lobaccaro JM, Sultan C. Androgènes chez la femme : biosynthèse et mode d'action. *Reproduction Humaine et Hormones.* 1995;5:1-6.
223. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22:3197-203.
224. Maiter D. Le syndrome des ovaires micropolykystiques (OMPK): le point de vue de l'endocrinologue. Document présenté lors: Conférence de l'ALFORMEC. Sept 2011. Luxembourg: Clinique Saint Luc. Figure; p.6.
225. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1105-20.
226. Martindale: The Complete Drug Reference. Clomifene citrate: Adverse effects. Disponible : <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/9031-n.htm>
227. Matard B, Reygagne P. Traitements antichutes. *EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique.* 2002;50-190-E-10:1-7.
228. Mather KJ, Kwan F, et al. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. 2000 Jan;73(1):150–6.
229. McLellan AR, Rentoul J, MacKie R, McInnes GT. Lack of effect of spironolactone on hair shaft diameter in hirsute females. *Postgrad Med J.* 1989;65:459–62.
230. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol.* 2004 Feb; 150(2):186-94.
231. Midoun-Mouaci N. L'acné: De La Clinique Au Traitement. Paris : Editions Med'Com; 2008.
232. Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod. Biomed.* 2008;17:579–82.
233. Mitwally MF, Witchel SF, Casper RF. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(3):163–7.
234. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6 month trial, followed by open, longterm clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:139–46.
235. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:89–94.
236. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ.* 2006;332:1485.
237. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod. Update* 2010;16:347-63.
238. Morgante, G., Orvieto, R., Di Sabatino, A., Musacchio, M. C. & De Leo, V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil. Steril.* 2011;95:2642–4.
239. Muderris II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol.* 2000;14(1):38–41.

240. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility : a meta-analysis. *Hum Reprod.* Update 2003;9:429-49.
241. Murray AA, Gosden RG, Allison V, Spears N. Effect of androgens on the development of mouse follicles growing in vitro. *J Reprod Fertil.* 1998;113:27-33.
242. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod.* 1995;10:75-81.
243. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999;13:946-57.
244. Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5925-33.
245. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1876-80.
246. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335:617-23.
247. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-9.
248. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril.* 1992;58:655-66.
249. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370:685-97.
250. O'Brien RC, Cooper ME, Murray RM, et al. Comparison of sequential cyproterone acetate/estrogen versus spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1008-13.
251. Ohl J. Les protocoles FSH recombinante hors FIV. Oct 2004;235:7-10. Figure 1 : Représentation schématique de différents protocoles de stimulation de l'ovulation par la FSH recombinante; p.8.
252. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002 Sep;47(3):377-85.
253. Orio Jr F, Giallauria F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Vuolo L, et al. Cardiopulmonary impairment in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2967-71.
254. Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4588-93.
255. Orio Jr F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3696-701.
256. Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, Jaarsma KW, Dommerholt HB, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology.* 1991;19(5):445-52.
257. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2009;30:1-50.
258. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, et al. Uterine effects of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome : a prospective controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21:2823-9.
259. Paitraud D. Vidal actualités: Androcur 50 mg comprimé sécable (cyprotérone) simplification du schéma thérapeutique [En ligne]. (Fr); Juin 2016. [Consulté le 20 Juil 2016]. Disponible: https://www.vidal.fr/actualites/19145/androcur_50_m

- [g_comprime_secable_cyproterone_simplification_du_schema_therapeutique/](#)
260. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C et al. Myo-Inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol. Endocrinol.* 2007;23:700-3.
 261. Paris F, Rabvoelina F, Balaguer P, Bacquet A, Sultan C. Antiandrogenic activity of norgestimate in human androgen-dependent stable-transfected cell line. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:193-7.
 262. Parker CR. Normal regulation of adrenal androgen production. In: *Androgen excess disorders in women.* Philadelphia : Raven Press Lippincott. 1997;23-35.
 263. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod. Update* 2003;9:359-72.
 264. Pellestor F. Histologie des appareils génitaux. Module intégré Génétique Reproduction Développement de PCEM 2. Faculté de l'Université de Médecine de Montpellier-Nîmes. Université de Montpellier 1. 2008. Figure p.32.
 265. Peter J. Le syndrome des ovaires polykystiques (OPK) et l'infertilité [En ligne]. [consulté le 22 Mai 206]. Image, Aspect échographique typique d'un ovaire polykystique [environ 3 écrans]. Disponible: http://www.gyneobs.com/gyneobs/OPK_et_infertilite.html
 266. Picardi A, Abeni D, Melchi CF et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol.* 2000;143:983-91.
 267. Pierpont T, Mc Keigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:518-86.
 268. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:941-5.
 269. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome : relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5957-62.
 270. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, Benjamin E, Mould T, Atiomo W, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod* 2006;21(4):924-9.
 271. Pillon F, Allaert F. Compléments alimentaires: Rôle de la complémentation orale pour lutter contre la chute de cheveux. *Actualités Pharmaceutiques.* 2011 Jan 1: 39-40.
 272. Plymate S. Regulation of serum sex hormone binding globulin levels in PCOS. In : *Androgen excess disorders in women.* Philadelphia: Raven Press-Lippincott. 1997;497-505.
 273. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, et al. The insulin-related ovarian regulatory system in hand disease. *Endocr Rev.* 1999;20:535-82.
 274. Price VH, Menefee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999 Nov; 41:717-21.
 275. Procrea F [En ligne]. 2017 [consulté le 20 Juil 2017]. Image [1 écran]. Disponible: <http://www.oligobs-procrea.fr/#procrea>
 276. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG) : relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;40:841-9.
 277. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol.* 2010;71:2-7.
 278. Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1999;94:194-7.
 279. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol. Endocrinol.* 2010;26:275-80.
 280. Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, Morin-Papunen LC. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1400-7.
 281. Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1976;57:1320-9.

282. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet*. 1990;336:1141-4.
283. Richards RN. Electrolysis for the treatment of hypertrichosis and hirsutism. *Skin Therapy Lett*. 1999;4(6):3-4.
284. Rittmaster RS. Peripheral actions of androgens. In : *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press-Lippincott. 1997;63-71.
285. Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, et al. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *Encycl Méd Chir*. 2007;10027 C10.
286. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, Giuliani M, Leoni F, Perri C, et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2003;18(6):1210-8.
287. Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*. 2008;21:354-61.
288. Rossi A, Cantisani C, Melis L et al. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012 May; 6(2):130-6.
289. Sahli N, Ben Salem Hachmi L, Haouat E, et al. PA-052: L'hypertension artérielle au cours du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Annales D'endocrinologie*. 2015;76(32e Congres de la Societe Francaise d'Endocrinologie):367.
290. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, et al. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:1369-74.
291. Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7030-5.
292. Santos Z, Avci P, Hamblin MR. Drug discovery for alopecia: gone today, hair tomorrow. *Expert Opin Drug Discov*. 2015 Mar; 10(3):269-92.
293. Sasseville M. Le rôle des phosphodiesterases dans le follicule ovarien. Université Laval, 2007 Oct [consulté le 28 décembre 2016]. Figure 2: La stéroïdogénèse et le modèle "2 cellules, 2 gonadotrophines". Disponible: <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24848/ch01.html#d0e787>
294. Sawaya ME, Shapiro J. Androgenetic alopecia. New approved and unapproved treatments. *Dermatol Clin*. 2000;18:47-61.
295. Schenker J., Yarkoni S., Granat M. : Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril*. 1981;35:105-23.
296. Schlemmer U, Frølich W, Prieto RM, Grases F. Phytate in foods and significance for humans: food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis, *Mol. Nutr. Food Res*. 2009;53 Suppl.2:S330-75.
297. Schoot DC, Hop WC, de Jong FH, van Dessel TJ, Fauser BC. Initial estradiol response predicts outcome of exogenous gonadotropins using a step-down dose regimen for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1081-7.
298. Scioscia M, Paine MA, Gumaa K, Rodeck CH, Rademacher TW. Release of inositol phosphoglycan P-type by the human placenta following insulin stimulus: a multiple comparison between preeclampsia, intrauterine growth restriction, and gestational hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008 Aug;21(8):581-5.
299. Shenberger DW, Utecht LM. Removal of unwanted facial hair. *Am Fam Physician*. 2002 Nov 15;66(10):1907-11.
300. Shrivastava SB. Diffuse hair loss in an adult female: Approach to diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:20-8.
301. Sinclair R, Patel M, Dawson TL Jr et al. Hair loss in women: medical and cosmetic approaches to increase scalp hair fullness. *Br J Dermatol*. 2011 Dec; 165 Suppl 3:12-8.
302. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2004;277-83.
303. Smith SR, Piacquadio DJ, Beger B, Littler C. Eflornithine cream combined with laser therapy in the management of unwanted facial hair growth in women: a randomized trial. *Dermatol Surg*. 2006;32:1237-43.

304. Société Française de dermatologie. Prise en charge de l'acné: "Traitement de l'acné par voie locale et générale". Recommandations de bonne pratique. 2015 Jun 10.
305. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich E, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2013–7.
306. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52:587–94.
307. Stachecki JJ, Armant DR. Transient release of calcium from inositol 1,4,5-trisphosphate-specific stores regulates mouse preimplantation development. *Development.* 1996 Aug;122(8):2485–96.
308. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:630–7.
309. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy contraception. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002;3:211–24.
310. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181–91.
311. Stewart DR, Dombroski B, Urbanek M, et al. Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4112–7.
312. Stop calvitie: Comprendre et traiter l'alopecie androgenetique [En ligne]. 2015 [consulté le 20 Mai 2016]. Image [environ 5 écrans]. Disponible: <http://www.stop-calvitie.net/alopecie-androgenetique/>
313. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, et al. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293:1092–8.
314. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1153–60.
315. Takayama K, Fukaya T, Sasano H, et al. Immunohistochemical study of steroidogenesis and cell proliferation in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1996;11:1387–92.
316. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:821–6.
317. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod.* 2006;21(1):80–9.
318. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD003053.
319. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):36–42.
320. Teixeira Filho FL, Baracat EC, Lee TH, et al. Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1337–44.
321. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36:423–46.
322. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36:423–46. Figure 3: Eléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques; p.426.
323. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36:423–46. Figure 4: Ensemble des symptômes associés au sopk; p.427.
324. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational

- diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009;92:667–77.
325. Trolle B, Lauszus FF. Risk factors for glucose intolerance in Danish women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(12):1192–6.
326. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, et al. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:446-9.
327. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:611–6.
328. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: A systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:509-15.
329. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod Sci*. 2014;21:854–8.
330. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2011;15:452–7.
331. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome : strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:8573-8.
332. Urbanek M, Woodroff A, Ewens KG, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6623-9.
333. Van der Donk J, Hunfeld JAM, Passchier J et al. Quality of life and maladjustment associated with hair loss in women with alopecia androgenetica. *Social Science and Medicine*. 1998;38(1):159–63.
334. Van Der Meer M., Hompes P.G., Scheele F. et coll. Follicle-stimulating hormone (FSH) dynamics of low dose step-up ovulation induction with FSH in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1994;9:1612-7.
335. Van Dessel HJ, Schoot BC, Schipper I, Dahl KD, Fauser BC. Circulating immunoreactive and bioactive follicle stimulating hormone concentrations in anovulatory infertile women and during gonadotrophin induction of ovulation using a decremental dose regimen. *Hum Reprod*. 1996;11(3):478–85.
336. Van Santbrink E.J.P., Donderwinkel P.F.J., Van Dessel T.J.H.M., Fauser B.C.J.M. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen : single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod*. 1995;10:104853.
337. Van Santbrink E.J.P., Fauser B.C.J.M. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3597-602.
338. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome : a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:448-55.
339. Vause TDR, Cheung AP. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32:503-11.
340. Vexiau P, Gueux B, Vexiau-Robert D et al. Metabolic effects of combined CPA and percutaneous 17 b oestradiol after 6 and 12 months therapy in 61 patients. *Horm Metab Res*. 1988;20:765-9.
341. Vexiau P, Vexiau-Robert D, Martineau J, Hardy N, Villette JM, Fiet J, Cathelineau G. Metabolic effect at six and twelve months of cyproterone acetate (2 mg) combined with ethinylestradiol (35 µg) in 31 patients. *Horm Metab Res*, 1990;241:241-5.
342. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):517–20.

343. Villeneuve MC. Le rôle des inositols dans la résistance à l'insuline chez l'humain. [Mémoire en vue de l'obtention du grade de maître en physiologie]. Québec: Université de Sherbrooke. 2011 Janv;38-46.
344. Vollenhoven B, Clark S, Kovacs G, Burger H, Healy D. Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins. *Obstet Gynaecol.* 2000;40:54-8.
345. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod. Update* 2005;11:277-91.
346. Weil S, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2951-6.
347. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3821-4.
348. Whiting DA, Jacobson C. Treatment of female androgenetic alopecia with minoxidil 2%. *Int J Dermatol.* 1992; 31(11):800-4.
349. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95:1073-9.
350. Wild RA, Vesely S, Beebe L et al. Ferriman Gallwey self-scoring I : performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4112-4.
351. Wild S, Pierpoint, et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol.* 2000;52:595-600.
352. Willis DS, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:302-9.
353. Willis DS, Watson H, Mason HD, et al. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3984-91.
354. Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH, Strauss III JF. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:705-13.
355. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, et al. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem.* 2003;278(29):26380-90.
356. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3871-5.
357. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 2006;126:81-6.
358. Zacchè MM et al. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2009;25:508-13.
359. Zeleznik AJ, Benyo DF. Control of follicular development, corpus luteum function, and the recognition of pregnancy in higher primates. *The Physiology of Reproduction.* New York : Raven Press, 1994;751-82.
360. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarcho and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:10619-23.

X. Résumé

Touchant 5 à 10 % des femmes en âge de procréer, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) constitue la première cause d'infertilité féminine. Il se caractérise par trois critères cliniques, dont l'association n'est ni constante ni obligatoire : hyperandrogénie clinique et/ou biologique, dysovulation chronique et présence d'ovaires polykystiques à l'échographie. D'autres troubles métaboliques sont également fréquemment observés tels qu'une obésité androïde et/ou une insulino-résistance, se traduisant par une hyperinsulinémie. La stratégie thérapeutique n'est donc pas uniquement centrée sur l'aspect gynécologique du syndrome mais s'inscrit dans un schéma de prise en charge plus global, tenant compte de ses composantes hormonale, métabolique et vasculaire. Le traitement du SOPK est donc bien codifié, associant traitement médicamenteux et conseils hygiéno-diététiques. Une meilleure compréhension du SOPK est cependant nécessaire, dans le but de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques et d'optimiser la prise en charge des nombreuses femmes atteintes du SOPK. Parmi celles-ci, le Myo-inositol a suscité l'intérêt et semble prometteur bien qu'une standardisation des études menées soit nécessaire. Impliqué dans la résistance à l'insuline, son administration permettrait de réduire l'état d'hyperinsulinémie et d'améliorer les manifestations hyperandrogéniques et les troubles ovulatoires. Combiné aux inducteurs de l'ovulation, il améliorerait les taux de grossesse et d'ovulation tout en prévenant le risque de grossesses multiples.

Abstract

Affecting 5 to 10% of women of childbearing age, polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the first cause of women infertility. It is characterised by three clinical criteria, whose association is neither constant nor mandatory : clinic and/or biologic hyperandrogenism, chronic dysovulation and presence of polycystic ovaries on ultrasound. Other metabolic disorders often occur such as android obesity and/or insulin-resistance which manifests itself by hyperinsulinism. Therefore, therapeutic strategy is not only focused on the syndrome gynecological side but is a part of a global pattern that takes into account the hormonal, metabolic and vascular components. PCOS treatment is yet well-codified and associates drug therapy and lifestyle advice. Nevertheless, a better understanding of PCOS is necessary, in order to develop new therapeutic options and to optimize the medical care of PCOS women. Among these options, Myo-inositol aroused interest and seems to be promising although a standardisation of studies is necessary. Involved in insulin-resistance, its administration could decrease hyper-insulinism and improve hyperandrogenic and ovulation disorders. Used with fertility drugs, it could improve ovulation and pregnancy rates while preventing multiple pregnancies risk.

BOINET Alizée. - Le syndrome des ovaires polykystiques : prise en charge à l'officine et place/intérêt du myo-inositol.

149 feuilles, 35 illustrations, 9 tableaux. 30 cm. -Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2017 ; N° .

Touchant 5 à 10 % des femmes en âge de procréer, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) constitue la première cause d'infertilité féminine. Il se caractérise par trois critères cliniques dont l'association n'est ni constante ni obligatoire : hyperandrogénie clinique et/ou biologique, dysovulation chronique et présence d'ovaires polykystiques à l'échographie. D'autres troubles métaboliques sont également fréquemment observés tels qu'une obésité androïde et/ou une insulino-résistance, se traduisant par une hyperinsulinémie. La stratégie thérapeutique n'est donc pas uniquement centrée sur l'aspect gynécologique du syndrome mais s'inscrit dans un schéma de prise en charge plus global, tenant compte de ses composantes hormonale, métabolique et vasculaire. Le traitement du SOPK est donc bien codifié associant traitement médicamenteux et conseils hygiéno-diététiques. Une meilleure compréhension du SOPK est cependant nécessaire, dans le but de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques et d'optimiser la prise en charge des nombreuses femmes atteintes du SOPK. Parmi celles-ci, le Myo-inositol a suscité l'intérêt et semble prometteur bien qu'une standardisation des études menées soit nécessaire. Impliqué dans la résistance à l'insuline, son administration permettrait de réduire l'état d'hyperinsulinémie et d'améliorer les manifestations hyperandrogéniques et les troubles ovulatoires. Combiné aux inducteurs de l'ovulation, il améliorerait les taux de grossesse et d'ovulation tout en prévenant le risque de grossesses multiples.

Affecting 5 to 10% of women of childbearing age, polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the first cause of women infertility. It is characterised by three clinical criteria, whose association is neither constant nor mandatory : clinic and/or biologic hyperandrogenism, chronic dysovulation and presence of polycystic ovaries on ultrasound. Other metabolic disorders often occur such as android obesity and/or insulin-resistance which manifests itself by hyperinsulinism. Therefore, therapeutic strategy is not only focused on the syndrome gynecological side but is a part of a global pattern that takes into account the hormonal, metabolic and vascular components. PCOS treatment is yet well-codified and associates drug therapy and lifestyle advice. Nevertheless, a better understanding of PCOS is necessary, in order to develop new therapeutic options and to optimize the medical care of PCOS women. Among these options, Myo-inositol aroused interest and seems to be promising although a standardisation of studies is necessary. Involved in insulin-resistance, its administration could decrease hyper-insulinism and improve hyperandrogenic and ovulation disorders. Used with fertility drugs, it could improve ovulation and pregnancy rates while preventing multiple pregnancies risk.

Rubrique de classement : GYNECOLOGIE – ENDOCRINOLOGIE

Mots-clés :
 Syndrome des ovaires polykystiques - SOPK – Ovaires
 Syndrome métabolique - Diabète
 Hyperandrogénie – Hyperinsulinémie – Obésité androïde
 Myo-inositol

Mots-clés anglais MeSH :
 Polycystic Ovary Syndrome – PCOS - Ovaries
 Metabolic syndrome X - Diabetes
 Hyperandrogenism – Hyperinsulinism – Abdominal obesity
 Myo-inositol

Président : Madame DAVID Michèle

JURY :
 Assesseeurs : Madame LECUREUR Valérie [directeur de thèse]
 Madame LE GUEDARD Colette
 Madame PINOT JACOB Marie