



HAL
open science

Le syndrome des ovaires polykystiques et sa prise en charge. Traitements pharmacologiques, dermo-cosmétiques et conseils associés à l'officine

Marlène Frétel

► To cite this version:

Marlène Frétel. Le syndrome des ovaires polykystiques et sa prise en charge. Traitements pharmacologiques, dermo-cosmétiques et conseils associés à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04187737

HAL Id: dumas-04187737

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04187737>

Submitted on 25 Aug 2023

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2023

Thèse n°125

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **FRÉTEL Marlène**

Née le 5 février 1996 à Fontainebleau

Le 12 juillet 2023

**LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES ET SA PRISE EN
CHARGE – TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES, DERMO-
COSMÉTIQUES ET CONSEILS ASSOCIÉS À L'OFFICINE**

Sous la direction du Dr PASSAGNE Isabelle

Membres du jury :

Professeur QUIGNARD Jean-François

Président

Docteur PASSAGNE Isabelle

Directeur

Docteur GROUTHIER Virginie

Examineur

Docteur VIANT Marie-Julie

Examineur

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Jean-François QUIGNARD,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements et ma profonde considération.

A Madame le Docteur Isabelle PASSAGNE,

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté la direction de ce travail. Je vous remercie également pour le temps que vous avez su accorder à l'encadrement de ce projet, pour votre bienveillance et vos conseils avisés. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Virginie GROUTHIER,

Merci d'avoir accepté de me rencontrer et de répondre à mes interrogations sur cette pathologie complexe qu'est le SOPK. Je vous remercie également de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Marie-Julie VIANT,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. J'ai découvert l'officine à tes côtés. Ton intérêt pour le métier de pharmacien et ta façon d'exercer m'ont assurément donné l'envie de suivre cette voie. Ta présence au sein de ce jury fait donc particulièrement sens à mes yeux. Merci pour la patience et la pédagogie dont tu as fait preuve lorsque, en deuxième année, je me suis trouvée à travailler avec toi ; je ne connaissais alors rien au médicament. Merci enfin pour tout ce que tu m'as appris professionnellement et humainement.

Aux équipes de la Pharmacie du Marché et de la Pharmacie d'Aquitaine,

Merci de m'avoir offert ces premières expériences professionnelles. Merci pour votre accueil, pour votre disponibilité, votre bienveillance et pour la confiance que vous m'avez très vite accordée.

A l'équipe de la Pharmacie des Bassins à Flots,

Merci à Estelle, Élise, Amélie, Mégane, Yasmina, Morgane et Sarah pour l'accueil que vous m'avez fait. Merci pour vos encouragements dans la rédaction de ce manuscrit. Et surtout, merci de m'offrir quotidiennement cette chaleureuse ambiance de travail.

A mes amis :

A Cuciu,

Damia, Juliette, Merci pour les goûters d'anthologie !!! Ces derniers ont régulièrement et agréablement ponctué nos années lycées et universitaires. Merci pour les fous rires, les soirées, les sorties, les excès et merci d'avoir pourri mon répondeur. Merci pour les révisions toujours plus sereines et agréables à vos côtés. Merci aussi pour les moments plus compliqués où vous avez toujours su m'apporter une écoute bienveillante, une présence et un soutien sans faille. Difficile dans ces courts remerciements d'être à la hauteur de ces dix années d'amitié. Celle-ci m'est précieuse, sachez-le.

A Salomé,

Merci pour tous les bons moments passés à la fac et dans mon studio pas toujours propre. Merci pour la coloc (un peu plus propre) à Arcangues. Nous nous sommes rencontrées relativement tard dans ce long cursus universitaire. Sache que la complicité que nous avons développée a rendu ces dernières années d'études bien plus légères !!! Merci de m'avoir supportée pendant les révisions et examens et d'avoir su voir au-delà de ces périodes de fragilité et de défauts. Une mention spéciale pour notre dernier gala pharma, je sais que tu sais de quoi je parle.

A Manon,

Merci d'avoir été un binôme de compét. en PACES. Ce fut une sacrée compétition justement et sans toi je crois que ce concours m'aurait été bien plus infernal ! Merci pour les après-midis studieuses mais chaleureuses à la bibliothèque universitaire et pour les événements bien plus funs : Jazz in Marciac, festival CIRCA, vacances à Auch city, soirées étudiantes et autres joyeux moments.

A Maïté et Thomas,

Merci pour votre soutien et votre sens de l'humour à toute épreuve ; vous savez que ce travail en a été une pour moi ! Maïté, merci infiniment de l'avoir lu et merci pour tes judicieux conseils.

A Bordeaux intense (aka Gwada intense) et son Bordeaux girls Gang,

Merci à ***Charlotte B.*** et ***Sacha, Charlotte C., Florent, Lucile*** et ***Maxime, Maïté et Thomas, Marie-Sophie, Marine S.*** et ***Jérémy, Marine V. et Thibault, Solène*** et ***Nicolas***. Merci pour votre soutien, merci pour les brunchs, pour les apéros (même au sirop de violette), pour les weekends et les vacances. En bref, merci pour ces pauses aussi agréables qu'indispensables dans nos quotidiens.

A la team du Studio B'Jazz ou SB'J Bordelaises ou Tout le monde avec Sarah,

Merci à ***Anne-Lise, Princesse Cécile, Clara, Hutch (Léa), Kro (Caroline), Lorraine, Posh (Pauline)*** et ***Sarah***. Danser avec vous a été un extraordinaire exutoire au cours de ces études. Les vestiaires du studio formaient aussi un incroyable confessionnal. Si nos brunchs sont aujourd'hui trop rares, ils sont toujours de précieux moments. Merci pour votre soutien.

A Émilie et Fabien,

Merci pour les gueuletons, les weekends dans le Périgord, le flambadou, les apéros et les dîners dignes de Top Chef. Merci pour vos encouragements lors de ce travail et merci de rendre le quotidien toujours plus gourmand !!!

A ma famille :

A mes parents,

Pour m'avoir donné le goût des études, m'avoir rendue curieuse et m'avoir transmis votre esprit critique.

A ma mère,

Pour ta présence et ton soutien inconditionnel. Merci d'avoir lu ce manuscrit et d'y avoir corrigé les fautes d'orthographe, de grammaire et même de ponctuation !

A mon père,

Merci pour ta présence, plus discrète, mais tout aussi essentielle. Merci pour ton soutien solide et ton sens de l'humour aiguisé que tu sais si bien partager, et en toutes circonstances.

A mon frère et ma sœur,

Charline, Lucas, même si l'on se voit bien trop peu, je sais pouvoir toujours compter sur vous. Soyez assurés que la réciprocité est tout aussi juste et que je veille sur vous.

À Mamie Arlette,

Ta porte est toujours ouverte et ta présence toujours rassurante. Merci d'avoir accepté tant de fois que je vienne faire mes lessives, étudier, manger un goûter ou même faire la sieste.

A Béa et Damien,

Merci de m'avoir hébergée et supportée en PACES, merci pour les vacances à la mer et au ski (seule et unique fois de ma vie et c'était avec vous !) et merci d'avoir souvent réuni la famille.

A Patou,

Merci pour les petits plats, les riz au lait et les parts de cake parfois livrés directement chez moi. Merci pour toutes ces petites attentions.

A Mamie Françoise,

Merci pour ta confiance et ta bienveillance si rassurantes.

A Tata Roro,

Même si tu nous spammes parfois de messages WhatsApp, merci de maintenir ce lien familial malgré la distance. Merci pour les blagues, les farces et autres guignolades.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement auprès de vous. « Merci a zot pou les leçons de kréol ! Mi reviens vite pou continuer mon apprentissage ! » Un grand merci à belle-maman Lisiane pour avoir corrigé les fautes d'orthographe et de grammaire dans ce manuscrit.

A Mickael,

Merci de m'avoir aidé à chaque étape de ce travail. Merci pour ton indéfectible soutien. Sois certain que tu trouveras le mien dans chacun de tes projets. Merci pour ta patience, ton optimisme et ta confiance en moi, en l'avenir et en à peu près tout. Si je doute beaucoup, sache que je ne doute jamais de nous. Merci d'être cet allié sans qui je n'envisage plus l'avenir.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES ANNEXES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	14
1 LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES.....	16
1.1 DEFINITION ET EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	16
1.2 PREVALENCE	18
1.3 PHYSIOPATHOLOGIE	19
1.3.1 <i>L'hyperandrogénie ovarienne : élément fondateur du SOPK.....</i>	<i>19</i>
1.3.2 <i>Le trouble de la folliculogénèse : une conséquence de l'hyperandrogénie intra-ovarienne</i>	<i>24</i>
1.3.2.1 L'excès de follicule en croissance	24
1.3.2.2 Défaut de sélection du follicule dominant ou « Follicular arrest »	25
1.4 CAUSES ET FACTEURS DE RISQUE	28
1.4.1 <i>Facteurs génétiques et épigénétiques.....</i>	<i>28</i>
1.4.2 <i>Facteurs environnementaux.....</i>	<i>29</i>
1.5 DIAGNOSTIC ET MANIFESTATIONS CLINIQUES	30
1.5.1 <i>Hyperandrogenie</i>	<i>32</i>
1.5.1.1 Hyperandrogenie clinique	32
1.5.1.1.1 Hirsutisme	32
1.5.1.1.2 Acné	34
1.5.1.1.3 Alopécie.....	35
1.5.1.2 Hyperandrogénie biologique	36
1.5.2 <i>Dysfonction ovulatoire.....</i>	<i>37</i>
1.5.3 <i>Aspect échographique des ovaires polykystiques</i>	<i>39</i>
1.5.4 <i>Diagnostic différentiel</i>	<i>40</i>
1.5.5 <i>Spécificité du diagnostic chez l'adolescente.....</i>	<i>41</i>
1.5.6 <i>Schéma de la démarche diagnostique du SOPK selon les recommandations internationales</i> <i>(consensus ESHRE 2018)</i>	<i>43</i>
1.5.7 <i>Retard diagnostique, causes et conséquences.....</i>	<i>44</i>
1.5.7.1 Causes	44
1.5.7.2 Conséquences.....	45

1.6	RISQUES ET COMPLICATIONS A MOYEN ET LONG TERME	46
1.6.1	<i>Complications cardio-métaboliques</i>	46
1.6.1.1	Syndrome métabolique	46
1.6.1.2	Pathologies cardio-vasculaires	49
1.6.2	<i>Risques et complications associés à la reproduction</i>	50
1.6.2.1	Infertilité	50
1.6.2.2	Fausse couches.....	50
1.6.2.3	Risques obstétricaux.....	51
1.6.3	<i>Cancer de l'endomètre</i>	51
1.6.4	<i>Syndrome d'apnée du sommeil</i>	52
1.6.5	<i>Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD / NASH)</i>	52
1.6.6	<i>Retentissement psychologique et social</i>	54
2	PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES	55
2.1	MESURES HYGIENO-DIETETIQUES	55
2.1.1	<i>Régime alimentaire</i>	56
2.1.2	<i>Activité physique</i>	57
2.1.3	<i>Stratégies comportementales et cognitivo-comportementales</i>	59
2.2	ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE	60
2.3	PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE, DERMO-COSMETIQUE ET CONSEILS ASSOCIES A L'OFFICINE	60
2.3.1	<i>Prise en charge de l'hyperandrogénie et de ses manifestations cutanées : hirsutisme, acné et alopécie</i> 61	
2.3.1.1	Contraception orale estroprogestative (ou contraceptifs oraux combinés).....	61
2.3.1.2	Anti-androgènes	64
2.3.1.2.1	Acétate de cyprotérone.....	65
2.3.1.2.2	Spironolactone.....	68
2.3.1.2.3	Finastéride	70
2.3.1.3	Metformine.....	71
2.3.1.4	Prise en charge dermo-cosmétique des manifestations de l'hyperandrogénie	71
2.3.1.4.1	Traitement topique de l'hirsutisme - chlorhydrate d'éflornithine	72
2.3.1.4.2	Traitements cosmétiques de l'hirsutisme	73
2.3.1.4.3	Traitements pharmacologiques spécifiques de l'acné.....	75
2.3.1.4.4	Conseils dermo-cosmétiques pour la prise en charge de l'acné	77
2.3.1.4.5	Traitement topique de l'alopecie androgenetique - Minoxidil.....	77
2.3.2	<i>Prise en charge des irrégularités menstruelles et protection endométriale</i>	79
2.3.2.1	Contraception orale estroprogestative	79
2.3.2.2	Progestatifs seuls	80
2.3.3	<i>Prise en charge de l'infertilité anovulatoire</i>	80

2.3.3.1	Citrate de clomifène	81
2.3.3.2	Létrozole	83
2.3.3.3	Gonadotrophines.....	85
2.3.3.4	Metformine.....	88
2.3.3.5	Autres traitements.....	88
2.3.4	<i>Prise en charge du risque métabolique</i>	89
2.3.4.1	Metformine.....	89
2.3.4.2	Myo-inositol.....	92
3	PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SOPK.....	94
	CONCLUSION.....	97
	ANNEXES.....	99
	BIBLIOGRAPHIE.....	103
	SERMENT DE GALIEN	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution des critères diagnostiques du SOPK.....	18
Tableau 2 : Phénotypes du SOPK selon les critères de Rotterdam, tableau adapté de (27)	31
Tableau 3 : Définition de l'irrégularité menstruelle en fonction du temps écoulé depuis la ménarche (56)	38
Tableau 4 : Diagnostic différentiel du SOPK.....	40
Tableau 5 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la fédération internationale du diabète (79).....	48
Tableau 6: Associations estroprogestatives ayant une AMM pour le traitement de l'acné et/ou de l'hirsutisme.....	63
Tableau 7 : Les traitements cosmétiques de l'hirsutisme et leurs caractéristiques.....	74
Tableau 8 : Prise en charge de l'acné en fonction de sa severité selon les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) et de la SFD (Société Française de Dermatologie)	76
Tableau 9 : Les gonadotrophines utilisées pour l'induction de l'ovulation chez les patientes atteintes de SOPK	85

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes par lesquels l'excès d'insuline (secondaire à l'insulino-résistance) amplifie l'hyperandrogénie dans le SOPK.....	21
Figure 2 : Physiopathologie de l'hyperandrogénie dans le SOPK, schéma adapté de (14)	23
Figure 3 : Implication de l'AMH dans le phénomène de « Follicular arrest » (20)	26
Figure 5 : Score de Ferriman et Gallwey (45).....	33
Figure 6 : Échelle de Ludwig (54).....	35
Figure 7 : Démarche diagnostic du SOPK	43
Figure 8 : Acanthosis nigricans (74) (75)	47
Figure 9 : Protocole d'induction d'ovulation "step-up chronic low-dose" par FSH (12)	86

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme des traitements pharmacologiques de l'hyperandrogénie (59).....	99
Annexe 2 : Algorithme des traitements de l'infertilité (59)	100
Annexe 3 : Fiche patient sur le SOPK et sa prise en charge – Recto.....	101
Annexe 4 : Fiche patient sur le SOPK et sa prise en charge – Verso.....	102

LISTE DES ABREVIATIONS

AACE	American Association of Clinical Endocrinology
AC	Acétate de Cyprotérone
ACE	American College of Endocrinology
AE-PCOS	Androgen Excess and PCOS Society
AMH	Hormone anti-müllérienne
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BPA	Bisphénol A
CC	Citrate de Clomifène
CNAM	Caisse nationale d'Assurance Maladie
COC	Contraceptifs Oraux Combinés
DHEAS	Sulfate de déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
DNG	Diénogest
E2	Estradiol
EE	Éthinylestradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology

FSH	Hormone folliculo-stimulante
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HAS	Haute Autorité de Santé
hCH	Gonadotrophine chorionique humaine
hMG	Gonadotrophine ménopausique humaine
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGFBP-1	Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 1
IMC	Indice de Masse Corporelle
LH	Hormone lutéinisante
MCV	Maladies cardio-vasculaires
mFG	Modified Ferriman and Gallwey scoring system
MVTE	Maladie veineuse thromboembolique
NAFLD	Stéatose hépatique non alcoolique
NASH	Stéato-hépatite non alcoolique
NGM	Norgestimate
NIH	National Institutes of Health
OPK	Ovaires polykystiques
PE	Perturbateurs endocriniens
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil
SFD	Société Française de Dermatologie
SFE	Société Française d'Endocrinologie
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
SHSO	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques

LEXIQUE

Aménorrhée primaire	Absence de menstruations après l'âge de 15 ans avec développement normal des caractères sexuels secondaires
Aménorrhée secondaire	Interruption des cycles menstruels de plus de 3 mois chez une femme antérieurement réglée
Épigénétique	Discipline de la biologie qui étudie la nature des mécanismes modifiant l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique
Ménarche	Période où apparaissent les premières menstruations, âge aux premières règles
Oligo-anovulation	Ovulation irrégulière, peu fréquente, voire absente
Oligo-ménorrhée	Menstruations peu fréquentes (cycles > 35 jours) et généralement peu abondantes
Oligo-spanioménorrhée	Diminution de la fréquence des menstruations avec allongement progressif des cycles (cycles > 45 jours avec, en général, des menstruations de faible abondance)
Thélarche	Début du développement secondaire (postnatal) des seins chez la jeune fille, habituellement au début de la puberté

1 INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. On estime qu'elle affecterait environ une femme sur dix dans le monde. Si les mécanismes physiopathologiques de ce trouble sont encore obscurs, ils auraient pour origine un dérèglement hormonal entraînant une production excessive d'androgènes, et notamment, de testostérone. Ce déséquilibre hormonal serait responsable des signes cliniques observés chez les patientes, à savoir les troubles du cycle et de la fertilité, l'hirsutisme, l'acné ou encore une tendance à la prise de poids. Ces symptômes ont un impact majeur sur la qualité de vie des femmes et sont fréquemment associés à des complications métaboliques (insulino-résistance, diabète, stéatose hépatique, etc.) altérant encore davantage leur quotidien. Il est donc primordial de prendre en charge le SOPK dans sa globalité : prise en charge des symptômes, évaluation de leurs impacts psychologiques et mesures préventives permettant de limiter la survenue de complications.

Cette pathologie fréquente est pourtant encore sous-diagnostiquée et mal connue des professionnels de santé. Il n'existe, par ailleurs, pas de traitement curatif. Celui-ci est essentiellement symptomatique et quasi-exclusivement pharmacologique. Le pharmacien, spécialiste du médicament, apparaît alors comme un professionnel de santé qualifié pour accompagner les patientes dans leur parcours de soin. Cette pathologie n'est cependant pas ou peu enseignée dans les universités de sciences pharmaceutiques. De plus, la littérature sur le SOPK est peu abondante et particulièrement complexe. Ainsi, alors que ce syndrome concerne 10% des patientes qui se présentent à l'officine, le pharmacien manque d'outils pour pouvoir les accompagner correctement. L'objectif de ce travail est donc d'apporter au pharmacien un document complet sur le SOPK et sa prise en charge. Celui-ci lui permettra de mieux appréhender cette pathologie complexe et les traitements qu'il est amené à délivrer aux patientes qui en souffrent.

Pour répondre à cet objectif, un travail de recherche bibliographique a été réalisé. Une attention particulière a été portée aux traitements disponibles en officine et aux conseils dermo-cosmétiques qu'il conviendrait de dispenser aux patientes. Ce manuscrit constitue une

synthèse de ces recherches et se divise en trois parties. La première est centrée sur les caractéristiques du SOPK. On y retrouve sa définition, les différentes manifestations clinico-biologiques du syndrome et ses critères diagnostiques. Elle permet également d'aborder les principaux éléments de physiopathologie connus à ce jour et les complications qui peuvent être associées au syndrome.

La seconde partie correspond à un état des lieux de la prise en charge du SOPK. Y sont développés trois grands axes d'intervention : l'optimisation du mode de vie, l'accompagnement psychologique des patientes et les traitements pharmacologiques voire dermo-cosmétiques des différentes manifestations du syndrome. S'agissant du domaine d'expertise du pharmacien, ce troisième axe est détaillé de façon plus exhaustive.

Enfin, une troisième et dernière partie permet d'aborder la place du pharmacien dans la prise en charge du SOPK. Nous verrons donc comment le travail officinal peut s'inscrire dans le parcours de soin des patientes.

2 LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

2.1 DEFINITION ET EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a été décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal (1). Ce sont les premiers à avoir identifié la triade de symptômes associés à ce syndrome, à savoir ovaires polykystiques, hirsutisme, oligoménorrhée / aménorrhée (2). Le nom de cette pathologie vient de l'observation de ce que Stein et Leventhal pensaient être des kystes dans les ovaires des patientes. Il s'agit en réalité de multitudes de follicules au développement inachevé.

Il faut attendre 1990 pour qu'une première définition et des critères diagnostiques soient proposés lors d'une conférence organisée par le NIH (National Institutes of Health). Le SOPK est alors défini comme une hyperandrogénie clinique ou biologique associée à une oligo-anovulation, après exclusion d'une autre cause (3). Cette définition et ces critères NIH ont servi de standards pour les chercheurs et les cliniciens pendant plus d'une décennie.

En 2003, lors de la conférence de Rotterdam parrainée par l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) et l'ASRM (American Society for Reproductive Medicine), des critères échographiques et morphologiques sont ajoutés à la précédente définition (4). Selon la classification de Rotterdam, le diagnostic du SOPK nécessite au moins deux critères sur trois parmi les suivants :

- Anomalie du cycle menstruel ;
- Hyperandrogénie clinique ou biologique ;
- Aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie (au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien >10 mL sans follicule dominant) ;

Toujours après exclusion d'autres étiologies d'hyperandrogénie ou de troubles du cycle.

Cette définition inclut davantage de femmes et a conduit à une augmentation du nombre de patientes diagnostiquées.

En 2006, l'Androgen Excess Society évalue le lien entre les différents phénotypes de SOPK et leur morbidité. Elle conclut que le SOPK est principalement un trouble d'excès d'androgènes. Les critères diagnostiques qu'elle établit constituent alors un compromis entre les critères NIH et ceux de Rotterdam. En effet, cette société définit le SOPK par une hyperandrogénie clinique ou biologique associée à une oligo-anovulation ou un aspect d'ovaires micropolykystiques à l'échographie (5).

En juillet 2018, lors du congrès de l'ESHRE, de nouvelles recommandations internationales concernant le diagnostic et le suivi des patientes ont été présentées. Elles sont issues des travaux de 37 sociétés professionnelles et organisations de consommateurs et couvrent 71 pays (6). L'objectif était d'homogénéiser le bilan et la prise en charge de cette maladie fréquente. Les nouvelles recommandations diagnostiques sont basées sur les critères de Rotterdam de 2003 et prennent en compte l'amélioration des performances des appareils échographiques. Ces derniers permettant aujourd'hui de distinguer davantage de follicules, le seuil fixé pour identifier un ovaire polykystique échographique (OPK) a été révisé. Un OPK est désormais défini par la présence d'au moins 20 follicules antraux (le seuil était fixé à 12 dans les critères de Rotterdam de 2003) ou par un volume ovarien ≥ 10 mL. Le diagnostic reste un diagnostic d'exclusion (7).

Afin de faciliter leur lecture, l'évolution des définitions et des critères diagnostiques depuis 1990 a été résumée dans le tableau 1. Si une présentation chronologique a été choisie, les différentes définitions ont été utilisées simultanément selon les experts et les organismes de recherche pendant presque deux décennies.

TABLEAU 1 : EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SOPK

Définition	NIH 1990	Rotterdam (ESHRE/ASRM) 2003	Androgen Excess – PCOS Society 2006	Recommandations internationales 2018
Critères	- HA clinique ou biologique - OA	- HA clinique ou biologique - OA - OPK échographique (≥ 12 follicules de 2 à 9mm et/ou volume ovarien > 10mL)	- HA clinique ou biologique - Dysfonction ovarienne (OA ou OPK échographique)	- HA clinique et/ou biologique - Dysfonction ovulatoire - OPK échographique (≥ 20 follicules antraux et/ou volume ovarien ≥ 10mL)
Conditions	2 critères / 2 requis	2 critères / 3 requis	2 critères / 2 requis	2 critères / 3 requis
	Après exclusion de toutes autres causes de dysovulation / anovulation et d'hyperandrogénie			
	Note : HA = Hyperandrogénie ; OA = Oligo-anovulation ; OPK = Ovaires polykystiques			

2.2 PREVALENCE

Le syndrome des ovaires polykystiques est l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréer et constitue la première cause d'infertilité par anovulation. Sa prévalence varie de 8 à 13 % selon les critères diagnostiques utilisés et la population étudiée.

En effet, la prévalence du SOPK selon les critères de Rotterdam et selon ceux de l'AE-PCOS (Androgen Excess and PCOS society) est plus élevée que la prévalence établie selon les critères NIH. Cela s'explique par leur définition plus étendue et l'inclusion de phénotypes supplémentaires qui leur sont associés.

De plus, pour une même définition, les variations de prévalence entre les pays peuvent s'expliquer par des différences ethniques : la prévalence de l'hirsutisme est par exemple plus élevée dans la population australienne que dans les populations asiatiques. Les différences ethniques, en façonnant la présentation clinique du syndrome, peuvent donc conduire à des variations de prévalence selon la population étudiée (8) (9).

Si on considère aujourd'hui qu'environ 1 femme sur 10 souffre d'un SOPK, cette pathologie reste sous-diagnostiquée. Lors de l'élaboration des recommandations internationales de 2018, on estimait que plus de 70% des patientes étaient non diagnostiquées (7) (10).

2.3 PHYSIOPATHOLOGIE

Le SOPK est une pathologie très complexe et multifactorielle. Malgré les nombreux travaux réalisés sur le sujet, son mécanisme physiopathologique reste en grande partie obscur. Cette méconnaissance relative n'a cependant pas empêché de caractériser la sécrétion excessive d'androgènes comme élément « fondateur » du syndrome. Cette hyperandrogénie, principalement d'origine ovarienne, induirait secondairement un trouble de la folliculogénèse. Cette partie s'attache donc à décrire les principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'hyperandrogénie et ses conséquences sur l'ovulation.

2.3.1 L'HYPERANDROGENIE OVARIENNE : ELEMENT FONDATEUR DU SOPK

L'hyperandrogénie ovarienne résulterait avant tout d'une dysrégulation intrinsèque des cellules stéroïdogènes de la thèque interne des follicules ovariens. Chez les femmes atteintes de SOPK, ces cellules convertiraient davantage les précurseurs des androgènes en testostérone (11). Cela pourrait être dû à une activité accrue des promoteurs des gènes de certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse des androgènes et/ou à une stabilité exagérée des ARN messagers codés par ces gènes. Cette anomalie primitive serait secondairement majorée par des facteurs extra-ovariens tels que la sécrétion de LH (hormone lutéinisante) et la sécrétion d'insuline en excès (12).

L'élévation de la LH sérique est une anomalie classique mais inconstante dans le SOPK. Elle résulterait de l'accélération de la pulsativité de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone). En effet, la fréquence de libération de la GnRH par l'hypothalamus détermine la proportion de FSH (hormone folliculo-stimulante) et de LH synthétisée par l'antéhypophyse. Plus la fréquence et l'amplitude des pulses de GnRH est grande, plus la synthèse de LH est favorisée au détriment de la FSH. Or la LH stimule directement la sécrétion des androgènes ovariens par les cellules thécales. A l'inverse, la FSH induit l'activité de l'aromatase dans les cellules de la granulosa ; enzyme qui permet la conversion des androgènes en estrogènes. Ce déséquilibre en faveur de la LH viendrait donc majorer l'hyperandrogénie chez les patientes atteintes de SOPK (11) (13).

L'hypersécrétion de LH pourrait résulter d'une altération du rétrocontrôle négatif habituellement exercé par la progestérone (et les estrogènes) sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette altération semble être la conséquence d'un excès d'androgènes. Ces derniers perturberaient la capacité des stéroïdes sexuels à réguler la sécrétion de GnRH/LH par le biais des boucles classiques de rétroaction (12) (13) (14).

Des données expérimentales, plus récentes, suggèrent que l'excès d'AMH (hormone anti-müllérienne) sécrété par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et des petits follicules antraux pourraient stimuler la sécrétion de la LH dans le SOPK. En effet, l'AMH serait capable d'agir directement sur les neurones à GnRH. Elle accélérerait la pulsatilité de la GnRH et, par conséquent, la synthèse et la sécrétion de LH hypophysaire. Cette dernière stimulerait alors la production d'androgènes par la thèque. Il convient de noter que les actions stimulantes de l'AMH sur la neurosécrétion de la GnRH ont été observées chez des souris témoins et non chez des modèles ou des patientes atteintes de SOPK. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour valider le rôle potentiel de l'AMH dans le dysfonctionnement neuroendocrinien associé au SOPK (15).

L'insuline est le second facteur extra-ovarien incriminé dans la majoration de l'hyperandrogénie ovarienne. Il est aujourd'hui admis que la résistance à l'insuline, fréquemment décrite chez les femmes présentant un SOPK, constitue davantage un facteur aggravant qu'un facteur causal du syndrome. L'insulino-résistance n'est donc ni nécessaire ni suffisante à la constitution d'un SOPK (12) (13). L'hyperinsulinisme qui lui est secondaire majeure cependant l'hyperandrogénie par différents mécanismes (figure 1).

En effet, l'insuline stimule la synthèse et/ou l'activité catalytique des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse ovarienne. De ce fait, elle augmente directement la production d'androgènes par les cellules thécales (12) (13) (16).

En inhibant la synthèse hépatique de la sex hormone-binding globulin (SHBG), l'insuline augmente également la fraction bioactive des androgènes dans l'organisme (12) (14) (16).

De plus, l'insuline peut agir directement au niveau des cellules antéhypophysaires en les sensibilisant à l'action de la GnRH. Ainsi, elle stimule la sécrétion de LH et amplifie la production d'androgènes par les cellules de la thèque interne (13) (16) (17).

Enfin le système IGF (Insulin-Like Growth Factor), étroitement lié à l'insuline, pourrait participer à réguler la sécrétion ovarienne d'androgènes. L'insuline, en inhibant la biosynthèse hépatique d'IGFBP-1 (Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1), conduit à l'augmentation des formes libres et donc actives d'IGFs. Ces dernières seraient alors capables de stimuler directement la stéroïdogénèse ovarienne (12) (13) (17).

Les effets aggravant de l'hyperinsulinisme sur l'hyperandrogénie semblent confirmés par la diminution des taux plasmatiques d'androgènes chez les patientes dont les concentrations d'insuline sont abaissées par des mesures hygiéno-diététiques et/ou médicamenteuses (18).

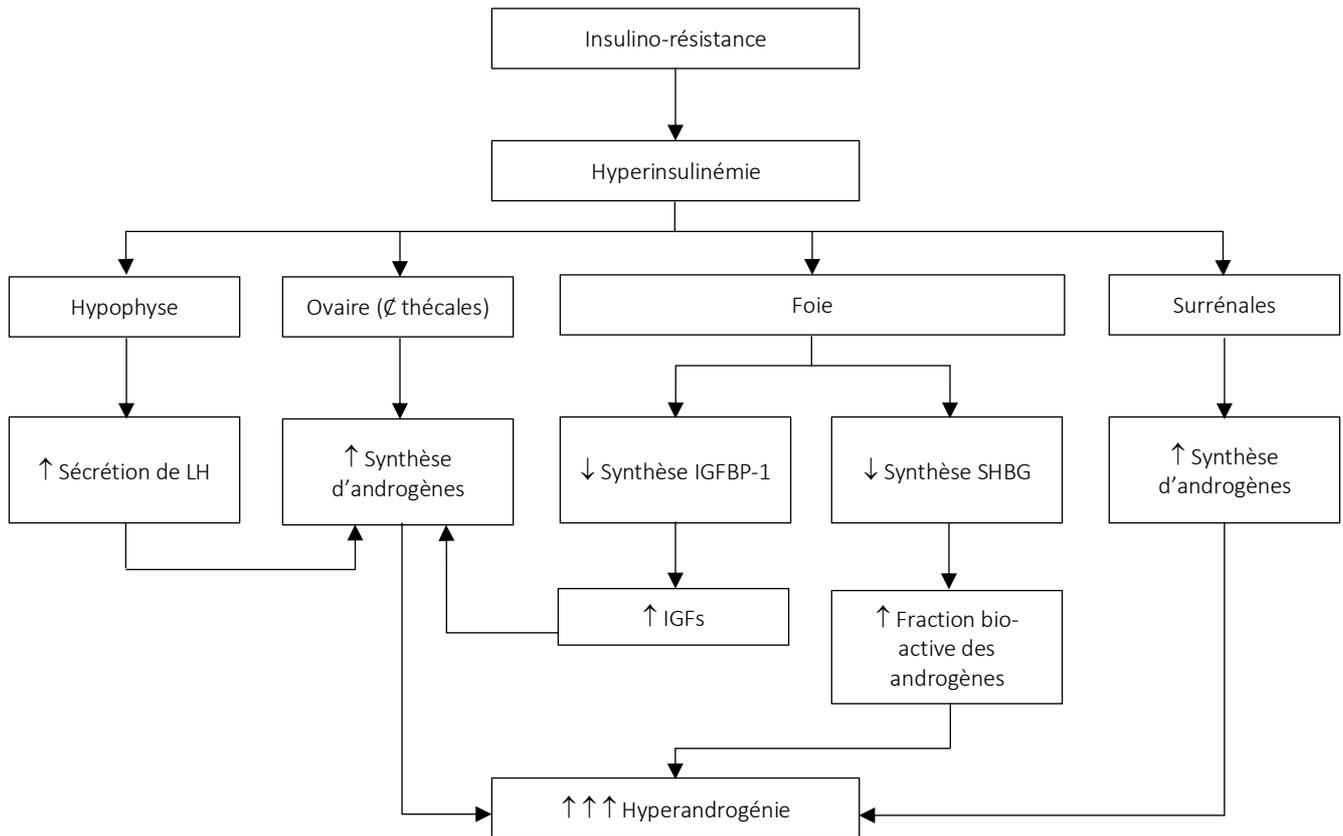
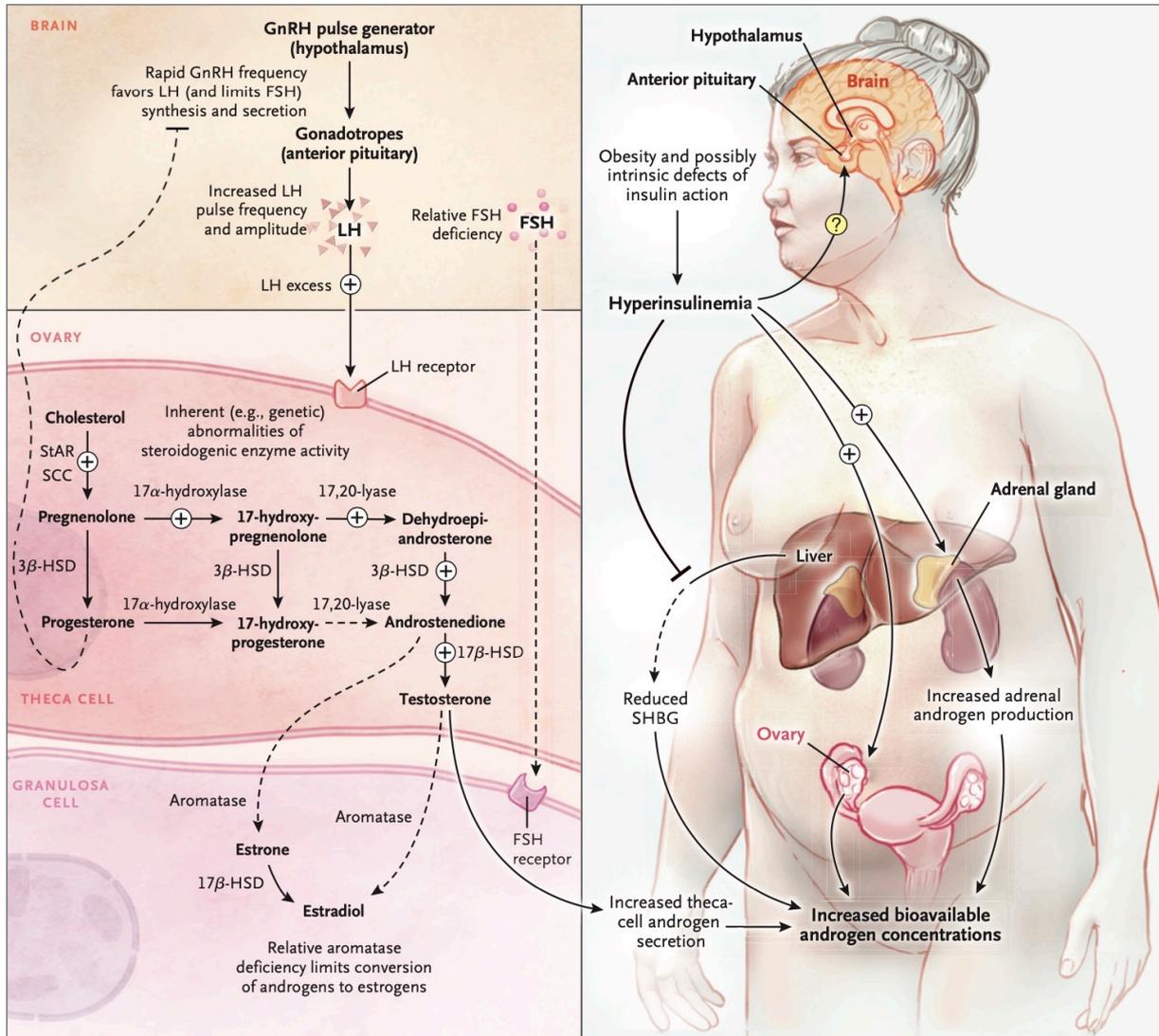


FIGURE 1 : MECANISMES PAR LESQUELS L'EXCES D'INSULINE (SECONDAIRE A L'INSULINO-RESISTANCE) AMPLIFIE L'HYPERANDROGENIE DANS LE SOPK

Bien que les ovaires soient la principale source d'hyperandrogénie dans le SOPK, entre 20 et 30% des patientes présentent également un excès d'androgènes surrénaliens. Cela suggère un dysfonctionnement stéroïdogène des corticosurrénales en faveur d'un hyperfonctionnement. Toutefois, le rôle des androgènes surrénaliens dans le développement et le maintien du SOPK n'est toujours pas clair (19).

De la même façon que pour les androgènes ovariens, il semblerait que l'insuline potentialise la production d'androgènes surrénaliens en stimulant les enzymes stéroïdogènes des surrénales (voir figure 1) (14) (17).

La physiopathologie du SOPK semble donc s'intégrer dans un cercle vicieux incluant une hyperandrogénie primitivement, et principalement, ovarienne et une dysfonction neuroendocrine concourant au maintien et à la majoration du climat hyperandrogénique. L'hyperinsulinisme, secondaire à l'insulino-résistance d'un certain nombre de patientes, majore l'ensemble de ces phénomènes. Ces principaux mécanismes, précédemment décrits, sont schématisés dans la figure suivante.



FSH : follicle-stimulating hormone ; GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone ; LH : luteinizing hormone ; SHBG : sex hormone-binding globulin ; 3 β -HSD : 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase ; 17 β -HSD : 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase ; SCC : cholesterol side-chain cleavage enzyme ; StAR : steroidogenic acute regulatory protein

FIGURE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERANDROGENIE DANS LE SOPK, SCHEMA ADAPTE DE (14)

2.3.2 LE TROUBLE DE LA FOLLICULOGENESE : UNE CONSEQUENCE DE L'HYPERANDROGENIE INTRA-OVARIENNE

Le trouble de la folliculogénèse qui caractérise le SOPK conjugue deux événements physiopathologiques distincts, à savoir un excès de follicules en croissance et un défaut de sélection du follicule dominant. Cette deuxième anomalie est dénommée « follicular arrest » par les auteurs anglo-saxons (12) (13).

2.3.2.1 L'EXCES DE FOLLICULE EN CROISSANCE

Les ovaires polykystiques sont constitués d'un pool anormalement riche de follicules en croissance (follicules de la classe 1 à 5). Cette augmentation est particulièrement visible au niveau des follicules pré-antraux et des petits follicules antraux (12) (13) (20).

De nombreux arguments suggèrent que les androgènes intra-ovariens seraient les principaux responsables de cet excès folliculaire (21). Les études expérimentales menées chez les singes femelles ont, par exemple, montré un nombre plus élevé de follicules pré-antraux et de petits follicules antraux après injections d'androgènes. Ceci renforce l'hypothèse selon laquelle l'augmentation du nombre de petits follicules serait due à un effet trophique des androgènes (22).

Si les follicules pré-antraux et antraux sont plus nombreux dans les ovaires polykystiques, le nombre de follicules primordiaux non en croissance ne semble pas différent de celui des ovaires témoins. Il semblerait donc que l'excès folliculaire dans le SOPK résulte d'une croissance anormalement lente des follicules primaires (23). Cette dynamique provoquerait, au sein du parenchyme ovarien, une accumulation de follicules en croissance à différents stades. Les androgènes pourraient être à l'origine de cette anomalie cinétique de croissance folliculaire (12) (23).

2.3.2.2 DEFAUT DE SELECTION DU FOLLICULE DOMINANT OU « FOLLICULAR ARREST »

La deuxième anomalie de la folliculogenèse dans le SOPK est le défaut de sélection d'un follicule dominant aussi appelé « follicular arrest ».

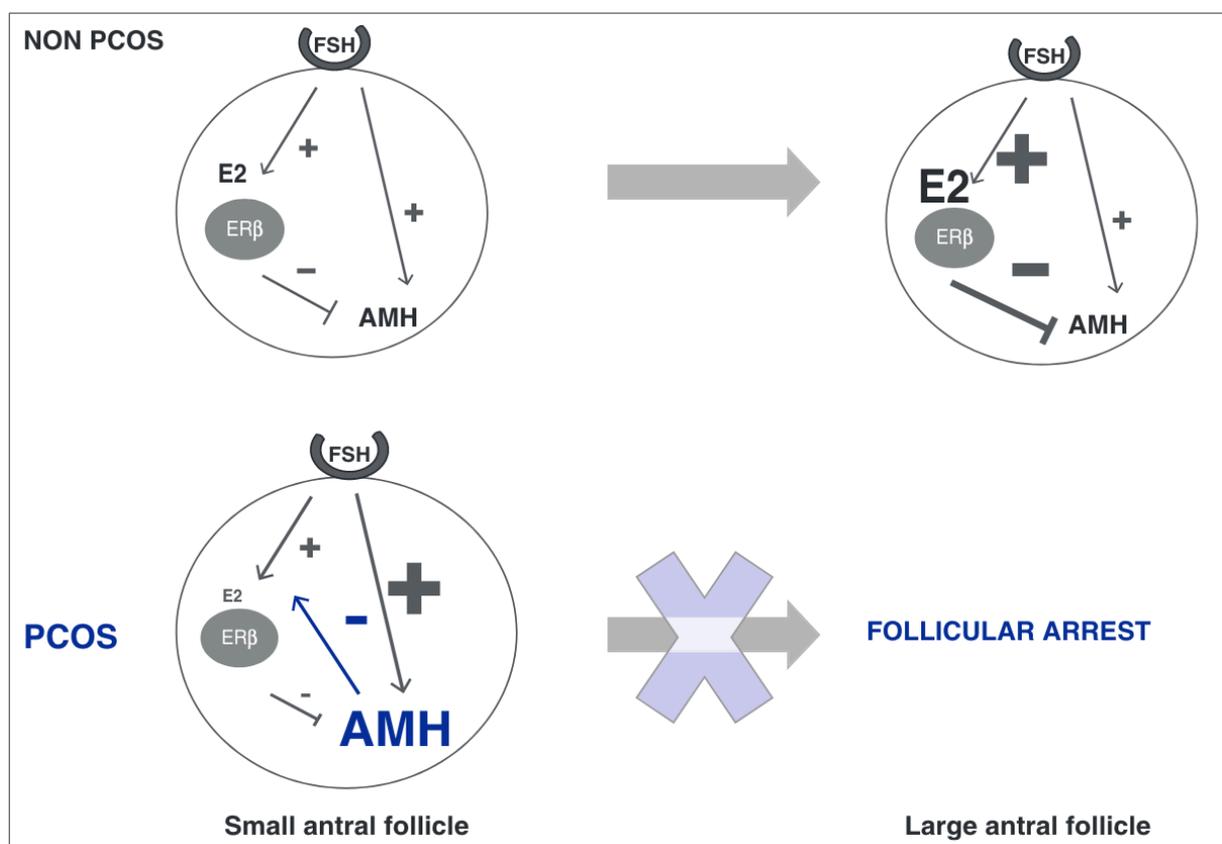
Un des premiers mécanismes évoqué pour expliquer ce phénomène est une probable action prématurée de la LH. En effet, certaines études évoquent une acquisition prématurée des récepteurs à la LH dans les cellules de la granulosa des patientes ayant un SOPK. Cela entraînerait une différenciation prématurée de ces cellules (lutéinisation précoce) responsable d'un arrêt de leur multiplication et de la stagnation de la croissance folliculaire. Ceci aboutirait, in fine, à une altération du processus de sélection du follicule dominant à l'origine de l'anovulation et de l'aspect caractéristique d'ovaires multi-folliculaires (« polykystique ») dans le SOPK. Cette différenciation prématurée par acquisition trop précoce des récepteurs à la LH pourrait être induite par les androgènes et/ou l'insuline (12) (13).

Par ailleurs, l'élévation transitoire de la FSH en début de phase folliculaire (fenêtre de FSH) est indispensable au recrutement et à la sélection du follicule dominant. Un défaut d'action de la FSH sur la cohorte folliculaire pourrait donc contribuer à expliquer le phénomène de « follicular arrest ». Dans le SOPK, il a été émise l'hypothèse que ce défaut d'action résulterait d'un excès local d'inhibiteurs de l'action de la FSH (12) (13). Parmi les molécules potentiellement incriminées dans ce mécanisme, un intérêt particulier a été porté à l'AMH.

Il a été montré que le taux d'AMH sérique est 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes atteintes de SOPK que chez les femmes en bonne santé (20). Il existe également une étroite corrélation entre les taux plasmatiques d'AMH et l'excès de follicules en croissance. Ces données suggèrent une possible implication de cette hormone dans le processus de « follicular arrest ». Aussi, les taux plasmatiques d'AMH sont inversement corrélés à ceux de la FSH et pourraient donc être directement liés à l'excès folliculaire. L'AMH serait donc un candidat valable pour expliquer l'effet « auto-inhibiteur » de la cohorte folliculaire conduisant à l'absence de sélection d'un follicule dominant (12) (13).

Ainsi, l'hypertonie de l'AMH, due en partie à l'excès de follicules en croissance, empêcherait le processus de recrutement de se produire normalement, contribuant alors au follicular arrest. Il semblerait que ce phénomène soit médié par l'inhibition de l'activité

catalytique de l'aromatase induite par la FSH. En effet, il a été démontré que l'AMH diminue de manière significative l'expression de l'aromatase ovarienne (20). Selon cette hypothèse, la FSH, bien qu'en concentration plasmatique normale au cours de la phase folliculaire, ne serait pas en mesure d'induire une diminution suffisante de l'AMH pour permettre à l'aromatase de s'exprimer. La quantité d'estrogènes produite par l'aromatase serait alors insuffisante pour induire la fermeture de la fenêtre FSH et permettre le recrutement du follicule dominant (12) (13) (20). L'ensemble de ces mécanismes est repris dans la figure 3.



Lors de la croissance des petits follicules antraux, la sécrétion d'AMH est stimulée par différents facteurs comme la FSH. La production d'estradiol E2 résulte, quant à elle, de l'activation de l'aromatase dépendante de la FSH. Cette production est alors entravée par l'effet inhibiteur de l'AMH sur l'aromatase. Dans les grands follicules antraux, lorsque la concentration d'E2 atteint un certain seuil, elle est capable d'inhiber complètement l'expression de l'AMH, surmontant ainsi la stimulation par la FSH. Cet effet résulte d'un rétrocontrôle négatif de l'E2 via son récepteur ERβ qui prédomine dans les follicules en croissance. Dans les grands follicules du SOPK, la production insuffisante d'E2 induite par la FSH et l'inhibition anormalement persistante de l'AMH sur l'aromatase conduisent au « follicular arrest ».

FIGURE 3 : IMPLICATION DE L'AMH DANS LE PHENOMENE DE « FOLLICULAR ARREST » (20)

Il a d'abord été supposé que l'élévation plasmatique de l'AMH était uniquement due au nombre plus élevé de follicules en croissance dans le SOPK ; les follicules pré-antraux et les petits follicules antraux étant ceux qui sécrètent principalement cette hormone. Il apparaît aujourd'hui que l'hyper-expression de l'AMH dans le SOPK s'intégrerait dans une dysrégulation intrinsèque des cellules de la granulosa. Cela contribuerait de façon majeure à un processus de maturation folliculaire globalement défectueux. Si la cause d'une production aussi élevée d'AMH dans les follicules antraux est actuellement inconnue, il existe des preuves en faveur d'un rôle joué par les androgènes (20). En effet, une corrélation positive entre les taux sériques d'androgènes et d'AMH a été rapportée (21).

Il convient également de noter que l'anovulation, et donc l'absence de lutéolyse, tendrait à perpétuer le défaut d'élévation inter-cyclique de la FSH pourtant fondamentale à la sélection du follicule dominant. Il s'agirait donc là d'un phénomène secondaire contribuant au « follicular arrest » (12) (13).

Le trouble de la folliculogénèse dans le SOPK comprend donc un nombre accru de follicules en croissance et une inhibition de la croissance folliculaire terminale entraînant une absence de sélection du follicule dominant : le « follicular arrest ». Ces processus physiopathologiques seraient à l'origine de l'anovulation et de l'accumulation des follicules sélectionnables au sein du parenchyme ovarien. Ceux-ci donnent aux ovaires polykystiques leur aspect caractéristique à l'échographie. L'hyperandrogénie intra-ovarienne semble être le principal responsable de toutes ces anomalies par des voies impliquant la sécrétion de FSH, LH et AMH.

2.4 CAUSES ET FACTEURS DE RISQUE

Si l'étiopathogénie du SOPK reste à élucider, ce syndrome est actuellement considéré comme un trouble multifactoriel. En effet, comme dans de nombreuses maladies complexes, on suppose l'implication de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux.

2.4.1 FACTEURS GENETIQUES ET EPIGENETIQUES

Les antécédents familiaux exposent à un surrisque d'environ 30% de développer la pathologie. Cela suppose une composante héréditaire avec l'existence d'une base génétique sous-jacente à l'apparition du SOPK (10) (24).

En 2006, L'équipe de Vink et al. a réalisé une étude sur des jumeaux afin d'évaluer l'héritabilité du SOPK. Les résultats ont suggéré une forte contribution génétique dans le développement de la maladie avec une héritabilité de 70% chez les jumeaux monozygotes (25).

Devant le caractère familial du SOPK compatible avec une composante génétique, la recherche des gènes de susceptibilité s'est développée. Il est aujourd'hui admis que le syndrome correspond plutôt une maladie multigénique.

En effet, les études d'associations pangénomiques (GWAS) ont permis d'identifier 19 loci de gènes à risque pour le SOPK. Ces derniers sont localisés dans les voies neuroendocrines, métaboliques et reproductives. Les locis génétiques les plus prometteurs, à savoir THADA, FSHR, INS-VNTR et DENND1A, doivent maintenant être validés. Des travaux permettant d'identifier les variants causals et leur pertinences fonctionnelles par rapport à la physiopathologie établie sont dorénavant nécessaires (26).

Il convient toutefois de noter que les allèles de risque génétiques identifiés par les études pangénomiques représenteraient moins de 10% de l'héritabilité du SOPK. Il semble donc que celle-ci implique d'autres facteurs étiologiques (24) (27).

Parmi ces facteurs, l'épigénétique semble jouer un rôle dans l'apparition et la transmission du syndrome. De récents travaux sur la souris suggèrent que l'exposition fœtale à des taux élevés d'hormone anti-müllérienne (AMH) serait responsable de modifications épigénétiques transmissibles. Celles-ci conduiraient à l'apparition des symptômes du SOPK sur plusieurs générations. De la même façon, de précédentes études animales laissent supposer qu'une hyperandrogénie gestationnelle provoquerait l'apparition de modifications épigénétiques. Celles-ci seraient également associées au risque de développer un SOPK à la puberté (28) (29).

Si les recherches épigénétiques semblent être prometteuses, d'autres études doivent être réalisées pour tenter de confirmer l'imputabilité des modifications épigénétiques dans la physiopathologie du SOPK. Ces modifications pourraient, à l'avenir, constituer de potentiels marqueurs diagnostiques. Par ailleurs, leurs caractères réversibles laissent penser qu'elles pourraient former une cible thérapeutique (24) (29).

2.4.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Les facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le manque d'activité physique et le mode de vie peuvent contribuer au développement de la maladie en exacerbant, notamment, l'insulino-résistance (30).

De même, certains médicaments comme les antipsychotiques de deuxième génération ou l'acide valproïque pourraient, par les perturbations métaboliques qu'ils induisent, aggraver ou révéler la symptomatologie du syndrome (31) (32) (33).

Largement présent dans notre environnement, les perturbateurs endocriniens (PE) sont aussi soupçonnés de jouer un rôle dans l'apparition des symptômes du SOPK. Ces produits naturels ou synthétiques possèdent des propriétés hormono-mimétiques capables de perturber le fonctionnement du système endocrinien. De nombreuses études semblent valider l'hypothèse d'une possible implication des perturbateurs endocriniens dans la physiopathologie du SOPK ; soit in utero via l'exposition de la mère à ces PE, soit par exposition chronique à l'âge adulte. L'impact de ces expositions pourrait être particulièrement

conséquent lors de de la vie fœtale. Cela serait dû au passage facilité des PE au travers de la barrière placentaire et à l'immaturation enzymatique du foie fœtal. Cette dernière rendant la détoxification des perturbateurs peu efficace (34) (35).

Le bisphénol A (BPA) a notamment fait l'objet de nombreuses études sur le modèle animal. Son implication dans l'étiopathogénie du SOPK résulterait de ses capacités à interférer avec la maturation folliculaire et la stéroïdogenèse ovarienne. Le BPA pourrait aussi contribuer au développement de la maladie en favorisant la survenue d'un syndrome métabolique avec insulino-résistance (34) (36).

Chez l'humain, seuls les dosages pratiqués au moment du diagnostic ont pu être analysés. Ces derniers montrent un taux de BPA sérique plus élevé chez les femmes présentant un SOPK que chez les témoins (34) (37).

Pour autant, le rôle précis des perturbateurs endocriniens dans le développement du SOPK n'est pas encore clair. Les données actuelles justifient cependant de poursuivre les recherches.

2.5 DIAGNOSTIC ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le diagnostic repose actuellement sur les critères de Rotterdam : dysfonction ovulatoire (oligo- ou anovulation), hyperandrogénie clinique ou biologique et ovaires d'aspect polykystique à l'échographie. Ces critères ont été approuvés et recommandés dans les guidelines internationales pour le diagnostic et la prise en charge du SOPK (2018). Ces lignes directrices, fondées sur des données probantes, rappellent qu'il est nécessaire d'identifier deux critères sur trois pour poser le diagnostic de SOPK. L'exploration échographique n'est donc pas nécessaire si les deux premiers critères sont présents. Ce diagnostic reste un diagnostic d'exclusion et ne sera posé qu'après élimination des autres étiologies d'hyperandrogénie et de troubles du cycle (38).

Il n'existe donc pas de test spécifique permettant d'identifier sans équivoque un SOPK. Le diagnostic repose sur la présence variable des trois critères cités précédemment. La variabilité inter-individuelle dans l'expression de ces critères permet de définir 4 phénotypes différents (tableau 2). Les guidelines internationales, en plus d'approuver ces descriptions phénotypiques, spécifient qu'elles devraient être mentionnées explicitement dans toutes les recherches (7).

Si leurs implications cliniques restent peu claires à ce jour, ces 4 phénotypes permettent d'entrevoir la grande hétérogénéité des symptômes associés au SOPK. Ainsi, certaines femmes peuvent ne pas présenter d'hyperandrogénie ou de dysfonction ovulatoire. Il se peut aussi que l'aspect polykystique des ovaires n'ait pas été observé échographiquement.

TABLEAU 2 : PHÉNOTYPES DU SOPK SELON LES CRITÈRES DE ROTTERDAM, TABLEAU ADAPTE DE (27)

Phénotypes	Dysfonction ovulatoire (oligo- ou anovulation)	Hyperandrogénie (clinique et/ou biologique)	OPK échographique
Phénotype A	Oui	Oui	Oui
Phénotype B	Oui	Oui	Non
Phénotype C	Non	Oui	Oui
Phénotype D	Oui	Non	Oui

Pour un même phénotype, chaque femme peut également présenter une symptomatologie plus ou moins sévère. Les origines ethniques des patientes peuvent notamment façonner la présentation et les manifestations du syndrome. Ces dernières affecteraient essentiellement les manifestations cutanées (hyperandrogénie clinique) et métaboliques du SOPK. Les guidelines internationales de 2018 ont donc pris en compte ces variations ethniques dans le diagnostic et la prise en charge des patientes (6).

2.5.1 HYPERANDROGENIE

L'hyperandrogénie est la composante la plus constante et la plus caractéristique du SOPK. Bien qu'elle contribue au dysfonctionnement ovulatoire et menstruelle des patientes, son diagnostic repose principalement sur les manifestations cutanées qu'elle engendre. Celles-ci comprennent l'hirsutisme, l'acné et l'alopecie. Ces signes cliniques sont donc recherchés pour valider le critère hyperandrogénie et orienter le diagnostic vers un SOPK. Un bilan hormonal est nécessaire pour compléter l'évaluation de l'hyperandrogénie (en particulier lorsque les patientes présentent un hirsutisme peu clair ou absent). Outre la recherche d'une hyperandrogénie biologique, ce bilan permet également l'élimination des diagnostics différentiels.

2.5.1.1 HYPERANDROGENIE CLINIQUE

2.5.1.1.1 *HIRSUTISME*

L'hirsutisme est la principale manifestation clinique d'hyperandrogénie. Il s'agit d'une pilosité excessive, composée de poils durs et pigmentés, localisée au niveau des territoires masculins ou zones androgénodépendantes : visage, thorax, dos, ligne blanche, creux inguinaux, face interne et postérieure des cuisses (39). L'hirsutisme doit être distingué de l'hypertrichose qui se définit comme un développement excessif de poils (duvet le plus souvent) réparti selon un schéma non sexuel. Contrairement à l'hirsutisme, l'hypertrichose se développe donc au niveau des zones habituellement pileuses chez la femme.

La sévérité de l'hirsutisme est classiquement évaluée par le score de Ferriman et Gallwey dans sa forme modifiée (mFG) à 9 items (40). Ce dernier évalue la présence de poils terminaux (poils dont la longueur est supérieure à 5mm lorsqu'ils ne sont pas traités) au niveau de neuf zones corporelles très androgénosensibles en leur associant un score de 0 à 4 (figure 4). Il s'agit donc d'une évaluation subjective et semi-quantitative.

D'après les recommandations internationales concernant le diagnostic du SOPK un score $\geq 4-6$, selon l'ethnie de la patiente, révèle un hirsutisme (7). Un score limite de 4 pouvant par exemple être utilisé pour une population d'Asie de l'est et un score limite de 6 correspondant davantage à une population caucasienne (41) (42). En effet, l'hirsutisme est généralement plus sévère chez les femmes hispaniques, méditerranéennes ou chez les femmes du Moyen-Orient. A l'inverse, il semblerait qu'il se manifeste de façon plus légère pour les patientes d'Asie de l'Est (7). Il convient de noter que les scores limites précédemment cités sont établis sur la base d'études portant uniquement sur des femmes adultes. Aucune étude n'a été entreprise pour définir le score optimal chez les adolescentes (43) (44).

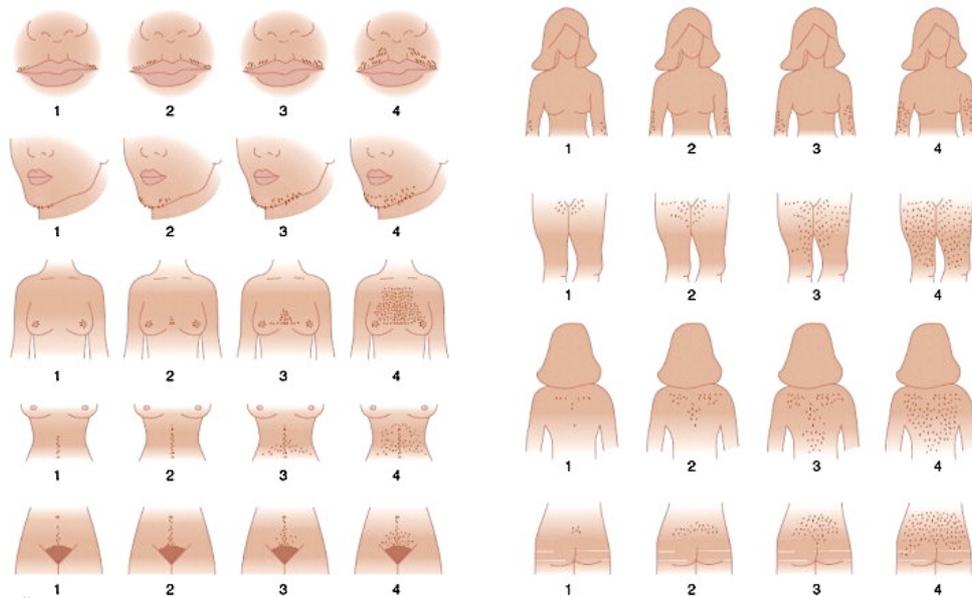


FIGURE 4 : SCORE DE FERRIMAN ET GALLWEY (45)

L'hirsutisme est moins important à l'adolescence qu'à l'âge adulte. En effet, la pilosité ne deviendrait épaisse qu'avec l'augmentation de la durée d'exposition aux androgènes (43). Par ailleurs, un hirsutisme léger et transitoire durant les premières années de la puberté peut être physiologique. Il devra toutefois faire envisager un suivi et conduire à des investigations supplémentaires s'il est persistant (44) (46).

L'évaluation clinique de l'hirsutisme est difficile car elle dépend de l'âge, de l'origine ethnique des patientes et que ces dernières ont souvent recours à des traitements cosmétiques (épilation, rasage, décoloration, etc.) afin de masquer leur pilosité. De plus, le score mFG correspond à une échelle visuelle et subjective. Une variation inter-observateur avec des scores dépendant du clinicien ne peut pas être exclue. Il convient donc de confronter ce score aux autres caractéristiques du SOPK.

2.5.1.1.2 ACNE

L'acné vulgaire correspond à une atteinte du follicule pilo-sébacé. Elle est caractérisée par trois phénomènes :

- Une production excessive de sébum androgéno-dépendante
- L'obstruction du canal folliculaire par le sébum et les kératinocytes aboutissant à des lésions rétentionnelles : les comédons
- La colonisation des follicules par *Cutibacterium acnes* à l'origine de lésions inflammatoires : papules, pustules, nodules.

L'acné est un symptôme courant chez l'adolescente et la jeune femme. Le fait qu'elle soit un marqueur potentiel d'hyperandrogénie reste conflictuel dans la littérature.

Un certain nombre d'études révèle qu'un excès d'androgènes doit être envisagé chez les patientes présentant une acné modérée à sévère (47) (48) (49). Cela est d'autant plus à propos chez les patientes présentant une acné inflammatoire de topologie masculine (front et dos), une acné résistante aux thérapies conventionnelles ou une récurrence d'acné après un traitement avec l'isotrétinoïne (50).

La valeur prédictive de l'acné seule dans l'hyperandrogénie associée au SOPK reste cependant incertaine. Il convient donc de confronter ce signe clinique aux autres caractéristiques du SOPK pour pouvoir poser le diagnostic. Les guidelines de 2018 spécifient également, qu'à l'adolescence, l'acné ne peut être identifiée comme un signe d'hyperandrogénie que si elle est sévère (7).

2.5.1.1.3 ALOPECIE

L'alopecie androgénétique correspond à une réduction de la densité des cheveux au niveau de la zone centrale du cuir chevelu. Elle affecte le sommet du crâne avec un élargissement progressif de la raie médiane (51) (52). La fréquence et la sévérité de l'alopecie augmentent avec l'âge. Une étude réalisée par Carmina et al. a conclu que des signes d'alopecie sont retrouvés chez 20 à 30% des patientes adultes présentant un SOPK (53).

Chez la femme, la chute de cheveux est plus diffuse que chez l'homme avec préservation des lisières frontales et temporales. Il s'agit le plus souvent d'une alopecie non complète : le crâne n'est pas complètement dénudé et des cheveux clairsemés persistent. Dans les cas les plus sévères, la perte de cheveux peut être bitemporale avec perte de la lisière frontale (51) (52).

Selon les recommandations internationales pour l'évaluation et la prise en charge du SOPK, la progression de l'alopecie féminine devrait être évaluée avec l'échelle de Ludwig (figure 5) (7). Cette dernière est graduée de I (du moins sévère) à III (au plus sévère) selon la largeur croissante de la zone médiane du cuir chevelu (51) (52).



FIGURE 5 : ÉCHELLE DE LUDWIG (54)

Comme pour l'acné, la valeur prédictive de l'alopécie seule dans l'hyperandrogénie associée au SOPK reste incertaine. Par ailleurs, aucune étude n'a évalué l'alopécie chez les adolescentes. La perte de cheveux ne constitue donc pas un critère diagnostique dans ce groupe d'âge (7).

2.5.1.2 HYPERANDROGENIE BIOLOGIQUE

L'exploration biologique consiste à évaluer les taux d'androgènes plasmatiques. On s'intéresse surtout à la testostérone circulante. Cette dernière se trouve majoritairement liée à deux protéines de transport : la globuline liant les hormones sexuelles : SHBG (liaison de forte affinité, forme inactive) et l'albumine (liaison facilement dissociable). Une faible partie de la testostérone se trouve sous forme libre (forme active). Seule la testostérone libre et liée à l'albumine sont considérées comme étant biodisponibles pour agir sur les tissus cibles (55).

Le dosage de la testostérone libre semble être l'indicateur d'hyperandrogénie le plus sensible mais il n'est envisageable qu'avec des méthodes complexes telles que la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse ou les immunodosages précédés d'une étape de purification (extraction / chromatographie). Les méthodes de dosage directes manquant de fiabilité, il est actuellement recommandé d'utiliser la testostérone libre calculée, l'indice d'androgène libre (également appelé index de testostérone libre : $\text{testostérone totale} / \text{SHBG} \times 100$) ou la testostérone biodisponible calculée (7) (55).

Bien qu'ils aient un rôle plus limité que la testostérone dans le diagnostic du SOPK, l'androstènedione et le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) peuvent être dosés. Si une légère élévation peut être observée dans le cas d'un SOPK, ils sont surtout utilisés pour exclure d'autres causes d'hyperandrogénie telles qu'une tumeur surrénalienne sécrétant des androgènes ou une hyperplasie congénitale des surrénales avec déficit en 21-hydroxylase (7).

Une évaluation fiable de l'hyperandrogénie biologique n'est pas possible chez les femmes sous contraception hormonale. En effet, cette dernière impacte la SHBG et altère la production d'androgènes par son action anti-gonadotrope. Il est donc recommandé de

suspendre la contraception hormonale au moins 3 mois avant la mesure. Une alternative non hormonale sera alors proposée pour couvrir cette période (7).

L'interprétation des dosages des différents androgènes est complexe et doit être guidée par les plages de référence du laboratoire mobilisé. Compte tenu des difficultés d'évaluation de l'hyperandrogénie biologique, cette exploration se fait essentiellement lorsque les signes cliniques (en particulier l'hirsutisme) sont peu clairs ou absents (7).

L'évaluation de l'hyperandrogénie biologique à l'adolescence s'effectue selon les mêmes modalités que décrites précédemment. En effet, il semblerait que les taux d'androgènes chez les adolescentes atteignent les niveaux adultes au moment de la ménarche (56).

2.5.2 DYSFONCTION OVULATOIRE

Le dysfonctionnement ovulatoire, à savoir l'oligo-anovulation chronique, est une caractéristique clé du diagnostic du SOPK. Elle est souvent révélée par des anomalies du cycle menstruel telles que des cycles longs (35 à 45 jours), une oligospanioménorrhée (cycle de plus de 45 jours avec, en général des menstruations de faible abondance) ou une aménorrhée secondaire (absence de règle pendant plus de 3 mois sans grossesse chez une femme antérieurement réglée). Ces troubles peuvent apparaître dès les premiers cycles ou même prendre la forme d'aménorrhée primaire (absence de règle à l'âge de 15 ans avec développement normal de la croissance et des caractères sexuels secondaires). L'historique des menstruations depuis la puberté oriente donc le diagnostic (12).

Les irrégularités menstruelles et les cycles anovulatoires sont cependant fréquents et le plus souvent physiologiques chez l'adolescente. Ils sont dus à l'immaturité de l'axe gonadotrope pendant les 2 à 3 premières années après la ménarche (57). En effet, près de 75% des adolescentes déclarent que leurs cycles durent entre 21 et 45 jours au cours de la première année post-ménarche. Il a toutefois été montré qu'après 4 années, la prévalence des cycles menstruels irréguliers se stabilise à moins de 10%. Ces données pointent les difficultés

diagnostiques auxquelles se heurtent les cliniciens pour déterminer la présence d'un SOPK à l'adolescence (43).

Une définition de l'irrégularité menstruelle en fonction du temps écoulé depuis la ménarche a donc été établie dans les recommandations internationales pour le diagnostic et la prise en charge du SOPK. Elle est résumée dans le tableau 3.

TABLEAU 3 : DEFINITION DE L'IRREGULARITE MENSTRUELLE EN FONCTION DU TEMPS ECOULE DEPUIS LA MENARCHE (56)

Temps post ménarche	Définition des cycles menstruels irréguliers
< 1 an	Les cycles menstruels irréguliers sont normaux lors de la transition pubertaire
1 à 3 ans	Durée du cycle < 21 ou > 45 jours
> 3 ans	Durée du cycle < 21 ou > 35 jours ou < 8 cycles par an
> 1 an	> 90 jours pour un cycle
	Aménorrhée primaire à l'âge de 15 ans ou > 3 ans post thélarche

Si le diagnostic des troubles du cycle menstruel est plus aisé que celui de l'hyperandrogénie, ils ne sont pas toujours détectés précocement. En effet, la prise d'un contraceptif estroprogestatif peut normaliser les cycles et masquer le symptôme.

Enfin, des cycles réguliers ne témoignent pas toujours d'une ovulation de qualité et l'anovulation chronique ne peut être exclue sans dosage de la progestérone plasmatique en deuxième partie de cycle (lors de la phase lutéale à J21-22). Si un taux de progestérone > 2,5 ng/mL peut indiquer une ovulation, des valeurs \geq 7 ng/mL sont généralement nécessaires pour assurer une fonction lutéale régulière (58). Ces dosages ne sont cependant pas recommandés chez l'adolescente. En effet, comme nous l'avons précédemment évoqué, les cycles anovulatoires sont fréquents lors des premières années qui suivent la ménarche. A l'adolescence, des taux de progestérone inférieurs aux valeurs citées précédemment ne peuvent donc pas être interprétés comme le reflet d'une anovulation pathologique (43) (44).

2.5.3 ASPECT ECHOGRAPHIQUE DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Selon les recommandations internationales établies en 2018, un ovaire polykystique échographique se définit par la présence d'au moins 20 follicules antraux et/ou un volume ovarien ≥ 10 mL (en s'assurant qu'aucun corps jaune, kyste ou follicule dominant ne soit présent). L'échographie doit également mesurer l'endomètre et rechercher tout autre pathologie ovarienne pouvant être source d'infertilité. Elle n'est cependant pas nécessaire chez les patientes présentant des caractéristiques d'hyperandrogénie et de dysfonctionnement ovulatoire qui répondent déjà aux critères diagnostiques du SOPK (59).

Les experts à l'origine de ces recommandations insistent sur les aspects techniques de l'échographie : le seuil de 20 follicules par ovaire n'est applicable que si l'échographie est réalisée par voie endovaginale avec une fréquence de sonde supérieure ou égale à 8 MHz. Dans le cas où le praticien aurait recours à une technologie moins récente ou une échographie transabdominale, alors le critère échographique serait principalement évalué via le volume ovarien. En effet, il est particulièrement difficile d'évaluer de façon fiable le nombre de follicules avec ces méthodes (7).

Bien que l'échographie endovaginale permette une évaluation plus précise de la morphologie ovarienne, elle est inappropriée chez les femmes non encore sexuellement actives. On préférera alors l'échographie transabdominale.

De plus, une échographie n'est recommandée que 8 ans après la ménarche car une morphologie ovarienne d'aspect polykystique (larges ovaires multi-folliculaires) est fréquemment observée à l'adolescence sans être associée à un dysfonctionnement de la reproduction (60) (61). Cet aspect pourrait être lié au fait que les premiers cycles chez une femme sont souvent anovulatoires (62). Le manque de spécificité de la morphologie ovarienne polykystique dans ce groupe d'âge rend donc impossible la validation du critère OPK échographique jusqu'à 8 ans après la ménarche.

Lorsque l'échographie est difficile ou peu contributive, la mesure sérique de l'AMH (hormone anti-müllérienne) semble être une bonne alternative. Cette hormone impliquée dans la physiopathologie du SOPK est très bien corrélée au nombre de petits follicules antraux. Le

dosage de l'AMH peut donc apporter une information similaire au comptage folliculaire échographique (63). Les experts à l'origine des recommandations internationales pour la prise en charge du SOPK (2018) n'ont cependant pas retenu ce critère diagnostique. En effet, l'absence de méthode standardisée et la difficulté à définir des valeurs seuil consensuelles freinent l'application de ce nouveau critère. Les mêmes experts admettent cependant que les progrès techniques à venir pourraient faire évoluer les recommandations.

2.5.4 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic du SOPK est un diagnostic d'exclusion et ne pourra être posé qu'après élimination de tout autre étiologie d'hyperandrogénie et de troubles du cycle. Ces dernières ainsi que les paramètres et les tests biologiques permettant leur identification ont été reportés dans le tableau ci-dessous (7) (64).

TABLEAU 4 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SOPK

	Autres étiologies	Paramètres à doser / Tests biologiques
Hyperandrogénie	Hyperplasie congénitale des surrénales (bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive dit « non classique »)	17-OH-Progestérone Test au SYNACTHENE®
	Tumeur ovarienne ou surrénalienne androgénosécrétante	Testostérone / DHEAS
	Syndrome de Cushing	Cortisolurie des 24h00 ou test de freination à la dexaméthasone
Troubles du cycle	Dysthyroïdie	TSH
	Hyperprolactinémie	Prolactine
	Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (causée par exercice excessif, troubles alimentaires, perte de poids)	LH, FSH, E2

Bien qu'elle n'ait pas été détaillée dans ce tableau, la clinique est bien sûre indispensable pour établir le diagnostic différentiel. Des symptômes d'hyperandrogénie sévère d'apparition brutale et récente doivent, par exemple, faire rechercher une cause tumorale (ovarienne ou surrénalienne) (64).

Le principal diagnostic différentiel du SOPK repose sur les formes à révélation tardives de déficit en 21-hydroxylase. Elles sont recherchées par un dosage matinal de 17-hydroxyprogestérone (17-OH-Progestérone) sérique éventuellement complété par un test au SYNACTHENE®. Ces dosages doivent être réalisés en début de phase folliculaire et à distance de toute prise de glucocorticoïdes :

- Un taux basal de 17-OH-Progestérone > 10 ng/mL signe un déficit en 21-hydroxylase.
- Néanmoins, un taux > 2 ng/mL doit être exploré par un test au SYNACTHENE®. Si celui-ci entraîne une réponse > 10 ng/mL sur la 17-OH-progestérone, le déficit en 21-hydroxylase est confirmé.

Le diagnostic établi à l'aide des dosages hormonaux sera complété par une analyse génétique (séquençage du gène codant la 21-hydroxylase) (64) (65).

2.5.5 SPECIFICITE DU DIAGNOSTIC CHEZ L'ADOLESCENTE

Le diagnostic du SOPK chez les adolescentes (dont l'âge est compris entre 10 et 19 ans selon l'OMS) est à la fois controversé et difficile car les critères diagnostiques chez l'adulte se chevauchent avec des événements physiologiques normaux à la puberté tels que les irrégularités menstruelles, l'acné et l'aspect polykystique des ovaires à l'échographie.

Seuls deux critères diagnostiques sont donc utilisés à l'adolescence : la présence de cycles menstruels irréguliers définis en fonction du temps post-ménarche et l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique. Chez l'adolescente, les symptômes attribuables à une hyperandrogénie clinique sont l'acné sévère et l'hirsutisme. En effet, les acnés légères à modérées et l'alopecie ne constituent pas des outils diagnostiques dans ce groupe d'âge (43) (44) (56).

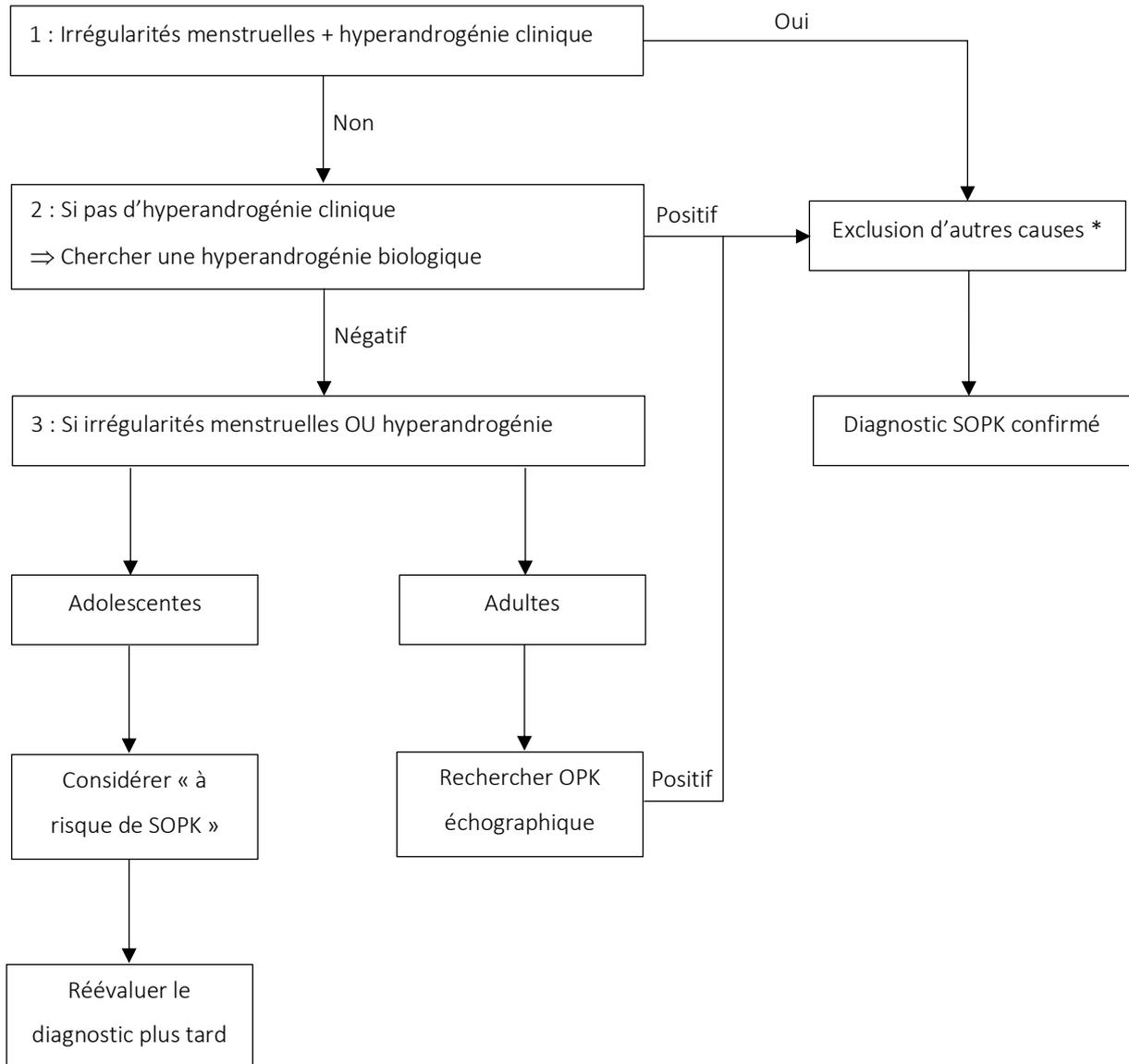
Les deux critères, irrégularités menstruelles et hyperandrogénie, doivent être validés pour pouvoir poser le diagnostic de SOPK à l'adolescence. Ainsi, les adolescentes qui présentent des cycles menstruels irréguliers isolés, ou des cycles menstruels non considérés comme irréguliers à cet âge, ne peuvent recevoir un diagnostic certain de SOPK. De la même façon, les adolescentes présentant une hyperandrogénie isolée (clinique et/ou biologique) ne doivent pas être diagnostiquées comme ayant un SOPK (43) (44).

Ces symptomatologies évocatrices du syndrome sans répondre aux critères diagnostiques ne doivent cependant pas être ignorées. Il convient d'identifier les patientes comme étant « à risque de SOPK » et de réévaluer les symptômes plus tard (43) (44) (56). La réévaluation est particulièrement importante pour les adolescentes présentant des caractéristiques persistantes de SOPK et pour celles qui ont pris beaucoup de poids à l'adolescence. Concernant les irrégularités menstruelles, la réévaluation pourra avoir lieu 3 ans après la ménarche et 8 ans après en ce qui concerne l'échographie pelvienne. L'objectif étant de trouver un juste équilibre entre le risque d'un sur-diagnostic ou d'un étiquetage prématuré et celui d'un retard diagnostique pouvant altérer la qualité de vie (56).

Il convient de noter qu'un traitement peut être commencé à l'adolescence même lorsque le diagnostic n'est pas encore certain. Il permet alors de prendre en charge les symptômes isolés qui peuvent peser sur la patiente tels que l'irrégularité menstruelle ou l'hyperandrogénie clinique. Dans ce cas, la réévaluation devra avoir lieu après une période d'élimination du traitement hormonal d'au moins trois mois (tout en veillant à ce que les besoins en termes de contraception soient satisfaits) (56).

2.5.6 SCHEMA DE LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DU SOPK SELON LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES (CONSENSUS ESHRE 2018)

La démarche diagnostic du SOPK reprenant l'ensemble des critères précédemment détaillés a été schématisée ci-dessous.



* dosage de TSH, prolactine, FSH, LH, voire d'autres paramètres si les signes cliniques l'indiquent (Cushing, tumeurs des surrénales, etc.)

FIGURE 6 : DEMARCHE DIAGNOSTIC DU SOPK

2.5.7 RETARD DIAGNOSTIQUE, CAUSES ET CONSEQUENCES

Le diagnostic de SOPK se fait souvent tardivement et nécessite la consultation de nombreux professionnels de santé. Une étude internationale s'est donc intéressée à l'expérience diagnostique des femmes atteintes de SOPK. Les auteurs ont constaté qu'un tiers des femmes a passé plus de 2 ans à chercher un diagnostic et que près de la moitié a dû consulter au moins 3 (et jusqu'à plus de 5) professionnels de santé pour obtenir ce diagnostic.

Cette étude révèle également que peu de femme étaient satisfaites des informations fournies lors du diagnostic sur la pathologie et sa prise en charge. Plus de la moitié d'entre elles n'aurait pas non plus reçu d'information sur les complications à long terme ou sur le soutien émotionnel (66).

2.5.7.1 CAUSES

Une première raison qui peut expliquer ce retard diagnostique est la grande hétérogénéité des manifestations cliniques et biologiques associées au SOPK. En effet, le diagnostic repose sur la présence de deux critères fondamentaux sur trois parmi l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique, la dysfonction ovulatoire et l'aspect polykystique des ovaires à l'échographie. La variabilité inter-individuelle dans l'expression de ces critères est à l'origine de phénotypes très différents rendant le diagnostic particulièrement complexe. Ce dernier est d'autant plus difficile à poser que la patiente est jeune. En effet, deux des trois critères diagnostiques, à savoir dysfonction ovulatoire et aspect polykystique des ovaires, ne sont appréciables que 3 et 8 ans après la ménarche. Par ailleurs, les variations ethniques peuvent façonner la présentation et les manifestations du syndrome. Elles contribuent alors aux difficultés que rencontrent les cliniciens lors de l'évaluation des patientes. La complexité à établir le diagnostic peut donc retarder la prise en charge.

Une seconde explication pourrait être le manque de coordination dans le parcours de soin des patientes. Par définition, un syndrome correspond à une association de symptômes. On peut donc envisager que les patientes fassent appel à différents spécialistes pour corriger chacun de leurs symptômes de manière isolée (un dermatologue pour l'hirsutisme et l'acné,

un gynécologue pour les irrégularités menstruelles, etc.). Une prise en charge non coordonnée pourrait donc constituer un obstacle au diagnostic.

A l'instar de ce qui a été constaté aux États-Unis, on peut également s'interroger sur l'absence de formation médicale suffisante concernant le SOPK en France. Alors qu'il touche près d'une femme sur dix, une enquête américaine a révélé que près de 30% des gynécologues et spécialistes de la reproduction ne connaissent pas les critères recommandés pour le diagnostic du SOPK (67). Dans le prolongement de cette enquête, une étude a évalué les connaissances des « residents » en gynécologie et obstétrique sur les critères diagnostiques et la prise en charge du SOPK aux États-Unis. Il en est ressorti que seulement 55% des stagiaires étaient capables de reconnaître partiellement les critères diagnostiques et moins de 10% savaient tous les identifier (68). Il semble donc que la formation des médecins concernant le SOPK ne soit pas suffisante. Ce manque de formation pourrait concerner l'ensemble des professionnels de santé.

Cette méconnaissance des critères diagnostiques pourrait être le reflet de la difficulté à trouver un consensus. En effet, pendant presque 20 ans, différentes définitions et critères diagnostiques ont été proposées et utilisées simultanément selon les experts et organismes de recherche. Ces définitions ont ensuite fait l'objet de multiples amendements qui ont pu contribuer à brouiller le message aussi bien pour les patientes que pour les soignants (69).

2.5.7.2 CONSEQUENCES

Les caractéristiques cliniques (hirsutisme, acné, irrégularités menstruelles, ...) du SOPK affectant la qualité de vie, un diagnostic tardif est particulièrement mal vécu par les patientes. L'incertitude diagnostique génère également de l'anxiété et peut accentuer les symptômes dépressifs fréquemment associés au syndrome.

Les retards diagnostiques rapportés par les patientes révèlent donc des occasions manquées d'améliorer la qualité de vie, d'optimiser le traitement mais aussi de prévenir un certain nombre de complications. Un diagnostic tardif peut, par exemple, retarder l'adoption

de mesures hygiéno-diététiques qui préviennent la prise de poids, l'obésité et les complications métaboliques associées au syndrome.

Enfin, les patientes atteintes de SOPK rapportent, en plus d'une longue histoire médicale, des avis divergents de la part des professionnels de santé. Cette errance diagnostique ponctuée d'avis contradictoires entraîne une perte de confiance dans le corps médical et dans la prise en charge que celui-ci pourra proposer (70). Le retard diagnostique peut donc avoir des conséquences sur l'observance des soins.

Si les critères de Rotterdam sont aujourd'hui approuvés au niveau international, une plus grande sensibilisation des cliniciens à l'ensemble des caractéristiques du SOPK s'avère nécessaire. En effet, les recommandations internationales pour le diagnostic et la prise en charge du SOPK (2018) mériteraient d'être plus largement diffusées auprès des professionnels de santé. Une meilleure connaissance de ce consensus permettrait d'homogénéiser les pratiques et de corriger les divergences entre médecins, à la fois source d'anxiété et de confusion pour les patientes. Cela permettrait également d'agir précocement sur un certain nombre de complications et d'améliorer la qualité de vie des patientes.

2.6 RISQUES ET COMPLICATIONS A MOYEN ET LONG TERME

2.6.1 COMPLICATIONS CARDIO-METABOLIQUES

2.6.1.1 SYNDROME METABOLIQUE

Les femmes atteintes de SOPK ont un risque deux fois plus élevé de développer un syndrome métabolique (27). Ce dernier correspond à un ensemble d'anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques. En effet, il regroupe l'obésité androïde, la dyslipidémie athérogène, l'hypertension artérielle et la résistance à l'insuline, voire le diabète de type 2 (tableau 5). Ces troubles sont donc plus à risque de survenir chez les patientes souffrant de SOPK y compris chez les adolescentes (71). S'ils s'inscrivent fréquemment dans un syndrome métabolique, ils peuvent également survenir de manière isolée (72) (73).

L'insulino-résistance est ainsi présente dans environ 50% des cas de SOPK, et ce indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC). Il est toutefois admis que le surpoids et l'obésité aggravent ce trouble. Or les patientes atteintes d'un SOPK ont aussi 4 fois plus de risques de développer une obésité (27) (64).

L'insulino-résistance peut être révélée par la présence d'un acanthosis nigricans. Il s'agit d'un épaissement et d'une pigmentation foncée de la peau. Il se développe le plus souvent au niveau de la nuque, des aisselles ou encore des plis inguinaux. Cette manifestation cutanée est toutefois peu fréquente. Elle témoigne d'une importante résistance à l'insuline et donc d'un risque métabolique non négligeable à moyen terme (64).



FIGURE 7 : ACANTHOSIS NIGRICANS (74) (75)

L'étiologie de la résistance à l'insuline dans le SOPK n'est toujours pas claire. Cette dernière pourrait impliquer une altération de la transduction du signal de l'insuline. Il existe également des preuves de plus en plus évidentes qu'une fonction adipocytaire aberrante (dysfonctionnement des adipocytokines, dérèglement du métabolisme des acides gras libres et anomalies épigénétiques affectant GLUT4) favorise la résistance à l'insuline ainsi qu'une inflammation subclinique chez les patientes souffrant de SOPK (16) (76).

L'obésité, fréquemment associée au SOPK, peut amplifier l'insulino-résistance et l'inflammation chronique de bas grade. Chez les patientes atteintes de SOPK, des taux plus élevés de CRP pourraient témoigner de ce milieu inflammatoire. Selon certains auteurs, la CRP

ultra-sensible pourrait également constituer un marqueur de risque cardio-vasculaire chez ces patientes (77) (78).

L'obésité et l'insulino-résistance sont connues pour favoriser l'hyperandrogénie et aggraver les manifestations métaboliques et reproductives du syndrome. La recherche d'une insulino-résistance, voire d'un véritable syndrome métabolique, devrait ainsi concerner toutes patientes ayant un SOPK, à fortiori lorsque son IMC est supérieur à 25 kg/m² (7) (12).

Les critères diagnostiques du syndrome métabolique sont aujourd'hui bien codifiés. Ils ont été reportés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 5 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME METABOLIQUE SELON LA FEDERATION INTERNATIONALE DU DIABETE (79)

Critères	Valeurs
Obésité androïde	Tour de taille > 80 cm (F) et > 94 cm (H)
± Pression artérielle	≥ 13 / 8,5 cm Hg (systolique / diastolique)
± Triglycérides	≥ 1,5 g/L
± HDL-cholestérol	< 0,5 g/L (F) et < 0,4 g/L (H)
± Intolérance au glucose voire diabète de type 2 : glycémie à jeun	≥ 1,0 g/L
⇒ Syndrome métabolique si obésité androïde + au moins deux critères sur les quatre restant	

Il convient de noter que les manifestations métaboliques précédemment évoquées peuvent être plus ou moins fréquentes selon l'origine ethnique des patientes. Les dernières recommandations internationales concernant le SOPK sensibilisent les professionnels de santé à ces variations ethniques. Les suivantes sont notamment citées dans les guidelines :

- Les femmes blanches, en particulier en Amérique du Nord et en Australie, présenteraient un IMC plus élevé. A l'inverse, un IMC moins important est documenté chez les patientes d'Asie de l'Est.
- Une augmentation de l'adiposité centrale, de la résistance à l'insuline, de la présence d'un acanthosis nigricans, du diabète et des risques métaboliques ont été notés pour les patientes d'Asie du Sud-Est et les autochtones d'Australie. De même, un IMC et des caractéristiques métaboliques plus sévères sont rapportés chez les patientes africaines (7).

2.6.1.2 PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Chacun des critères du syndrome métabolique précédemment évoqués constitue un facteur de risque connu de maladie cardio-vasculaire (MCV). Différentes études soutiennent que les jeunes femmes atteintes de SOPK ont également un risque plus élevé de développer une athérosclérose subclinique. Cette dernière étant, elle aussi, associée à la survenue d'un plus grand nombre d'évènements cardio-vasculaires (y compris infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) (27) (73).

Les facteurs de risque de MCV sont donc considérablement accrus chez les patientes souffrant de SOPK. Toutefois, peu d'études ont examiné la prévalence des évènements cardio-vasculaires chez les patientes plus âgées (73).

Par ailleurs, les études observationnelles portant sur le risque de MCV chez les femmes atteintes de SOPK présentent des conclusions contradictoires. Aussi, un certain nombre de difficultés rendent délicate l'interprétation et la comparaison de ces études : faible nombre de sujets, diagnostic rétrospectif présumé du SOPK, inclusion de femmes principalement pré-ménopausées, et vraisemblablement trop jeunes pour avoir eu le temps de développer une pathologie cardio-vasculaire, biais de rappel pour le diagnostic du SOPK, etc. (12) (27) (73)

Par conséquent, de larges études prospectives sont encore nécessaires pour démontrer une association claire entre le SOPK et la survenue d'évènements cardio-vasculaires.

Néanmoins, la prévalence accrue des facteurs de risque chez les patientes atteintes de SOPK justifie un dépistage et une évaluation régulière du risque global de MCV (mesure du poids/tour de taille/IMC, mesure de la pression artérielle, évaluation des profils glucidique et lipidique, évaluation de l'activité physique, de l'alimentation et du tabagisme) (7) (12).

2.6.2 RISQUES ET COMPLICATIONS ASSOCIES A LA REPRODUCTION

2.6.2.1 INFERTILITE

Le SOPK est considéré comme la première cause d'infertilité par anovulation (19).

L'anovulation, due à un arrêt de maturation folliculaire, est souvent (mais pas systématiquement) révélée par des irrégularités menstruelles : oligoménorrhée ou aménorrhée.

La surcharge pondérale et l'obésité, fréquemment associées au SOPK, sont également facteurs d'anovulation et peuvent accroître le risque d'infertilité.

Il convient de noter qu'une proportion importante de femme présentant des ovaires polykystiques n'a que peu, ou pas de symptômes cliniques, et ne sera diagnostiquée qu'au décours d'une consultation pour infertilité. Ce sont alors les difficultés à concevoir qui orientent le diagnostic vers un SOPK.

Les grossesses spontanées sont toutefois possibles et très variables d'une patiente à l'autre. La contraception est donc indispensable en l'absence d'un désir de grossesse. Si 50% des femmes présentant un SOPK ont une infertilité primaire, c'est-à-dire sans aucune grossesse ; 25% ont une infertilité secondaire, soit une incapacité à concevoir après avoir déjà eu un enfant (80).

2.6.2.2 FAUSSES COUCHES

Il semblerait que la fréquence des fausses couches soit plus importante chez les femmes atteintes du SOPK. Cela reste cependant controversé dans la littérature et cette fréquence accrue pourrait être liée à un facteur confondant tel que l'obésité (81). En effet, cette comorbidité souvent associée au SOPK est un facteur de risque de fausses couches.

2.6.2.3 RISQUES OBSTETRICAUX

Les femmes atteintes de SOPK présentent un risque accru de complications obstétricales dont les mécanismes spécifiques ne sont pas encore élucidés. Elles ont, en effet, trois fois plus de risque de développer une hypertension artérielle gravidique, une prééclampsie ou un diabète gestationnel (82).

Le surpoids et l'obésité peuvent accentuer ces complications. Un suivi rigoureux de la grossesse, comprenant une surveillance étroite du poids et un dépistage d'hyperglycémie, s'avère donc nécessaire (7).

2.6.3 CANCER DE L'ENDOMETRE

La présence d'un SOPK ou les antécédents de SOPK multiplient par 2 à 6 le risque de développer un cancer de l'endomètre (7).

Les associations entre le SOPK et le cancer de l'endomètre sont complexes et impliquent de multiples facteurs de risques communs aux deux pathologies : obésité, hyperinsulinémie, anovulation, etc. (7) (83)

La principale hypothèse étiologique repose sur l'exposition prolongée de l'endomètre aux estrogènes associée à l'absence de régulation progestative du fait de l'anovulation. Cette hyperestrogénie relative favoriserait un état d'hyperplasie endométriale chronique (7) (83).

Si l'association est démontrée entre SOPK et cancer de l'endomètre, un dépistage systématique n'est cependant pas recommandé en l'absence de signes d'appel (épaississement persistant de l'endomètre, aménorrhée prolongée, saignements vaginaux) (7) (83).

Un traitement préventif est en revanche proposé pour éviter l'hyperplasie endométriale. Celui-ci consiste à apporter un progestatif seul ou, de préférence, sous forme de contraceptifs oraux combinés : COC. Cet apport permet de protéger l'endomètre d'une prolifération estrogénique excessive et incontrôlée (cf.2.3.2).

2.6.4 SYNDROME D'APNÉE DU SOMMEIL

La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est importante chez les patientes atteintes de SOPK. Pour ces dernières, la sévérité du SAS ne semble pas corrélée à l'indice de masse corporelle mais plutôt à l'insulino-résistance. S'il existe des associations solides entre le degré d'insulino-résistance et la sévérité du SAS, les mécanismes de causalité restent à élucider (84).

Les taux élevés d'androgènes chez les patientes atteintes de SOPK pourraient également jouer un rôle dans le développement du SAS. En effet, la prépondérance masculine du SAS dans la population générale et son exacerbation par la prise de testostérone suggèrent que les androgènes sont impliqués dans la pathogenèse de ce trouble (85).

Le dépistage du SAS dans le SOPK doit donc être envisagé pour identifier et soulager les symptômes associés : ronflements, sommeil non réparateur, somnolence diurne, difficultés de concentration ou de mémoire, troubles de l'humeur exacerbés par la fatigue (7).

2.6.5 STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE (NAFLD / NASH)

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) désigne un spectre de lésions hépatiques progressives résultant d'une accumulation excessive de lipides dans les cellules hépatiques. Comme son nom l'indique, la NAFLD n'est pas liée à une consommation excessive d'alcool (facteur favorisant classiquement l'accumulation de graisses dans le foie). Elle englobe divers changements morphologiques au niveau hépatique allant de la stéatose bénigne à la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) avec une inflammation pouvant progresser vers une fibrose irréversible, voire une cirrhose (86).

Un certain nombre d'études ont montré une prévalence élevée de stéatoses hépatiques non alcooliques (15 à 55% selon les critères diagnostiques utilisés) chez les femmes présentant un SOPK (87). Il semblerait que les patientes présentant un SOPK et une NAFLD soient également plus susceptibles de développer une forme plus sévère (risque accru de lésions hépatiques et de fibroses histologiquement significatives), ainsi qu'une maladie plus avancée

et à un âge plus jeune que les femmes sans SOPK (88). Par ailleurs, la NAFLD a également été observée chez des jeunes filles et des adolescentes ce qui suggère que son développement peut survenir à tout âge (87).

De fortes associations indépendantes de l'IMC ont été trouvées entre les niveaux élevés d'androgènes ainsi que la résistance à l'insuline et la présence de NAFLD chez les femmes atteintes de SOPK. Ces facteurs contribueraient donc aux lésions hépatiques de manière plus significative que l'obésité. De plus, la littérature révèle que la NAFLD est également présente chez les femmes de poids normal atteintes de SOPK (87).

Un IMC élevé est toutefois reconnu comme étant un facteur de risque de stéatose hépatique. Les mécanismes qui sous-tendent le taux accru de NAFLD dans le SOPK sont donc susceptibles de relever d'une interaction complexe entre l'excès d'androgènes, la résistance à l'insuline et l'obésité (89).

Par ailleurs, la stéatose hépatique est souvent considérée comme une complication du syndrome métabolique. Le risque accru de cette affection chez les patientes atteintes de SOPK a été évoqué précédemment. Il apparaît donc qu'un certain nombre de facteurs de risques sont communs aux deux pathologies NAFLD et SOPK (86) (89) .

Contrairement aux complications précédemment évoquées dans ce manuscrit, la stéatose hépatique n'est pas mentionnée dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du SOPK. La prévalence élevée de cette complication chez les femmes présentant un SOPK, son caractère réversible dans les premiers stades et ses conséquences potentiellement graves semblent cependant justifier une attention particulière.

2.6.6 RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE ET SOCIAL

Le SOPK a un impact majeur sur la qualité de vie des femmes qui en sont atteintes.

Les symptômes physiques du syndrome tels que l'hirsutisme, l'acné, l'alopecie, l'obésité, mais aussi l'infertilité peuvent entraîner une perte d'identité féminine. Ces symptômes peuvent avoir un impact négatif sur l'estime de soi et l'image corporelle. De ce fait, ils peuvent constituer une source importante de souffrance morale.

D'une manière générale, les femmes atteintes de SOPK ont un risque plus élevé de développer des symptômes dépressifs et anxieux (respectivement 3 et 5 fois plus que les femmes sans SOPK) (90). La cause de ce risque accru n'est pas complètement élucidée. Les symptômes cités précédemment ne sont pas suffisants pour l'expliquer. D'autres facteurs pourraient être impliqués tel que le caractère chronique de l'affection. En effet, les maladies chroniques constituent un facteur de risque connu de dépression.

Les femmes atteintes de SOPK présenteraient également un risque plus important de développer des troubles du comportement alimentaire et des troubles psychosexuelles (91) (92).

En conséquence, il est recommandé de dépister systématiquement les symptômes anxieux et dépressifs chez les femmes atteintes de SOPK au moment du diagnostic. Le dépistage et l'évaluation des troubles psychosexuelles doivent également être envisagés chez les femmes sexuellement actives. Enfin, les professionnels de santé doivent faire preuve de vigilance concernant les troubles du comportement alimentaire (7).

Cette première partie a été construite comme une synthèse des caractéristiques du SOPK. Elle permet au pharmacien de mieux appréhender cette pathologie fréquente et pourtant encore mal connue des professionnels de santé. Nous allons maintenant aborder la prise en charge du SOPK et comment le travail officinal s'inscrit au travers de celle-ci.

3 PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Face aux multiples processus physiopathologiques et à l'absence d'une compréhension complète du syndrome, la prise en charge du SOPK reste strictement symptomatique. Elle s'articule autour de trois axes : l'intervention sur le mode de vie, l'accompagnement psychologique et le traitement pharmacologique des symptômes et complications.

Ces trois axes impliquent la consultation de différents professionnels de santé, qu'ils appartiennent au corps médical ou paramédical : médecin généraliste, gynécologue, endocrinologue, dermatologue, psychologue, psychiatre, diététicien, médecin de la reproduction, etc. Le traitement du SOPK suppose donc une prise en charge complexe et pluridisciplinaire. De ce fait, les dernières recommandations prônent une approche globale et holistique des différentes manifestations du syndrome (7) (93).

Ce travail reprend les grands axes d'intervention relatifs à la prise en charge du SOPK. Nous aborderons dans un premier temps les mesures hygiéno-diététiques puis brièvement l'accompagnement psychologique. Enfin, une partie plus exhaustive détaillera les traitements pharmacologiques, voire dermo-cosmétiques, des différentes manifestations du syndrome. Le développement de ces trois parties permettra d'entrevoir la diversité des professionnels susceptibles d'intervenir dans le parcours de soin des patientes.

3.1 MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

La sévérité des manifestations clinico-biologiques du SOPK est positivement corrélée à l'IMC. Ainsi, une intervention hygiéno-diététique visant à obtenir une réduction du poids, ou à prévenir la prise de poids, constitue actuellement le traitement de première intention du SOPK. Cette mesure devrait être mise en place de façon prolongée dans le temps et en association à toutes les autres interventions (accompagnement psychologique, traitements pharmacologiques et dermo-cosmétiques).

En effet, l'optimisation du mode de vie améliore la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénie, l'irrégularité menstruelle, l'anovulation et, de ce fait, les résultats

reproductifs. Elle permet également de réduire les facteurs de risque cardio-métaboliques et améliore la santé psychologique (93) (94).

Pour parvenir à ces objectifs de perte de poids ou de maintien d'un poids sain, les recommandations internationales pour la prise en charge du SOPK conseillent une intervention à trois composantes : régime alimentaire équilibré, activité physique et stratégies cognitivo-comportementales. L'approche comportementale permettrait d'accroître l'efficacité des interventions diététiques et physiques. Il convient de noter que pour les patientes souffrant d'obésité sévère, les interventions sur le mode de vie ont souvent une efficacité limitée. En cas d'échec chez ces patientes, la chirurgie bariatrique pourra alors être discutée (7).

L'optimisation du mode de vie est également l'occasion de promouvoir un mode de vie globalement plus sain et de discuter l'éviction de facteurs de risques tels que le tabagisme et l'alcool.

3.1.1 REGIME ALIMENTAIRE

Conformément aux recommandations dans la population générale, les principes d'une alimentation saine devraient être suivis par toutes les femmes atteintes du SOPK, et ce tout au long de leur vie.

Pour les femmes présentant une surcharge pondérale, il a été démontré qu'une perte de 5 à 10% du poids apporte des améliorations significatives sur les paramètres cliniques (poids, tour de taille, hirsutisme), métaboliques (insulino-résistance, hyperlipidémie), endocrines (hyperandrogénie biologique), et reproductifs (régulation des cycles menstruels et ovulation) du syndrome (19) (72) (95) (96).

Certains auteurs ont également décrit une réduction du nombre de petits follicules à la suite d'une perte de poids. Cette dernière, par son effet bénéfique sur l'insulino-résistance, permettrait une augmentation de la SHBG et une diminution des taux d'androgènes et de leur production ovarienne. Il semblerait que ces améliorations puissent conduire à une réduction de la morphologie polykystique des ovaires (94) (97) (98) .

Ainsi, une réduction pondérale de 5 à 10% du poids du corps est recommandée pour les femmes en surpoids. Cette perte de poids faible à modérée peut être obtenue en six mois. Pour y parvenir, un déficit énergétique de 30% (soit une diminution des apports caloriques de 500 à 750 kcal/jour) peut être prescrit aux patientes, en tenant compte de leurs besoins énergétiques individuels, de leur poids et de leur niveau d'activité physique (7).

Chez les femmes atteintes de SOPK, il n'y a pas ou peu de preuve qu'un type de régime soit meilleur qu'un autre. En effet, la restriction calorique semble plus importante que la composition en macronutriments. Toutefois, chez certaines patientes, les régimes hyperprotéinés pourraient être mieux tolérés et entraîner une plus grande satiété (19).

Bien qu'une diminution calorique soit recherchée, il convient de proscrire les régimes trop restrictifs et déséquilibrés sur le plan nutritionnel. Ces derniers ne permettent pas une bonne adhésion et sont rapidement suivis d'une rechute. A l'inverse, une composition alimentaire équilibrée, saine et tenant compte des préférences individuelles permet une meilleure observance. Une évaluation et un suivi continu permettent également une meilleure adhésion aux mesures hygiéno-diététiques.

La consultation d'un diététicien, voire d'un médecin nutritionniste, peut donc s'avérer nécessaire pour convertir le déficit énergétique recherché en un régime adapté à la patiente. Ces professionnels de santé pourront également fixer, avec celle-ci, des objectifs réalisables, et assurer l'évaluation et le suivi indispensable au maintien des mesures hygiéno-diététiques.

3.1.2 ACTIVITE PHYSIQUE

Une seconde intervention sur le mode de vie consiste à encourager la pratique d'une activité physique régulière. En effet, celle-ci améliore la sensibilité à l'insuline, favorise les changements dans la répartition des graisses et réduit le risque cardio-vasculaire chez les femmes atteintes de SOPK (19). Elle permet également une amélioration de la santé psychologique et, plus généralement, une amélioration de la qualité de vie. Ces avantages sont indépendants d'une perte de poids et peuvent être obtenus par l'exercice physique seul.

Certaines études suggèrent également que l'activité physique serait plus bénéfique que la restriction alimentaire pour restaurer la fonction reproductive (ovulation et régulation des cycles menstruels). Cela s'expliquerait par une réduction du taux d'androgènes sous-tendue par l'amélioration de l'insulino-sensibilité (99).

Enfin, l'exercice physique permet une perte de poids et potentialise les bénéfices obtenus par un régime équilibré. Il convient donc de sensibiliser les patientes aux recommandations suivantes :

- Pratiquer une activité physique d'intensité modérée au minimum 150 minutes / semaine (ou 75 minutes si l'intensité est élevée, ou une combinaison équivalente des deux).
- Associer un renforcement musculaire au moins deux jours non consécutifs par semaine.
- L'activité physique doit être pratiquée par tranche d'au moins 10 minutes en essayant d'atteindre 30 minutes par jour (59).

Si une perte de poids est nécessaire, il est conseillé d'augmenter la pratique d'activité physique à un minimum de 250 minutes / semaine (ou 150 minutes si l'intensité est élevée) en associant 2 à 3 séances hebdomadaires de renforcement musculaire (59).

Le recours à un éducateur ou un coach sportif peut permettre de programmer et d'encadrer les séances de renforcement musculaire recommandées. Ces professionnels sont également qualifiés pour structurer l'activité physique en y intégrant l'exercice physique de loisir et/ou l'activité sportive.

En effet, ces 3 notions sont différentes. L'activité physique comprend les activités quotidiennes telles que les déplacements (marche ou vélo), le travail professionnel, les tâches ménagères mais aussi l'exercice physique de loisir et la pratique sportive.

Les professionnels de santé doivent donc encourager la pratique d'une activité physique structurée telle que décrite précédemment mais aussi promouvoir des modes de vie globalement moins sédentaires : limiter les temps passés devant les écrans ou en position assise, prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur, favoriser les déplacements à pied ou à vélo (7).

3.1.3 STRATEGIES COMPORTEMENTALES ET COGNITIVO-COMPORTEMENTALES

Si l'association d'un régime alimentaire équilibré avec une activité physique régulière montrent un certain nombre de bénéfices, la rétention et la durabilité de ces interventions sur le mode de vie s'avèrent difficiles.

Pour y remédier, les recommandations internationales pour la prise en charge du SOPK propose la mise en place de techniques comportementales et cognitivo-comportementales. Ces dernières permettent d'identifier ce qui peut entraver les interventions sur le mode de vie (manque de confiance dans l'efficacité, échec préalable, ...) et comprennent des stratégies telles que la fixation d'objectifs, l'autosurveillance, l'alimentation plus lente, l'utilisation d'un podomètre (pour valoriser l'activité physique quotidienne), la révision des objectifs, le renforcement des changements ou encore la prévention des rechutes (7).

Ces stratégies permettent une meilleure adhésion aux mesures hygiéno-diététiques et un changement de comportement plus durable. De plus, leur association aux interventions diététiques et physiques permet d'augmenter significativement la perte de poids. Elles contribuent ainsi au maintien d'un mode de vie sain et améliore les résultats de santé chez les femmes atteintes de SOPK (100) (101).

Ces techniques comportementales ne sont pas propres à un professionnel de santé mais peuvent être utilisées par les différents acteurs qui interviennent dans la prise en charge des patientes souffrant de SOPK. La fixation d'objectifs et le renforcement des changements pourraient, par exemple, être utilisés aussi bien par le diététicien que le psychologue ou même le coach sportif. On peut aussi imaginer que ce soutien comportemental soit relayé par le médecin généraliste ou tout autre professionnel intervenant dans le parcours de soin des patientes.

3.2 ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE

Le SOPK ayant un impact majeur sur la qualité de vie des femmes, un accompagnement psychologique peut être nécessaire. Les facteurs tels que l'anxiété, les symptômes dépressifs, les préoccupations liées à l'image corporelle et les troubles de l'alimentation doivent être pris en charge. Cela permet une amélioration de la qualité de vie et de la santé d'une manière générale avec, notamment, une meilleure adhésion aux mesures hygiéno-diététiques.

Cet accompagnement psychologique peut être réalisé par un psychologue ou un psychiatre en fonction des besoins. Si un traitement pharmacologique de l'anxiété ou de la dépression est nécessaire, il conviendra de porter une attention particulière aux molécules pouvant exacerber les manifestations métaboliques du SOPK (effets indésirables tels que la prise de poids notamment) (7).

3.3 PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE, DERMO-COSMETIQUE ET CONSEILS ASSOCIES A L'OFFICINE

Outre les mesures hygiéno-diététiques et l'accompagnement psychologique, la prise en charge du SOPK est essentiellement pharmacologique, voire dermo-cosmétique. Cette partie s'applique donc à décrire les différents traitements que le pharmacien sera amené à délivrer et/ou conseiller aux patientes présentant un SOPK. Le traitement étant uniquement symptomatique, chacune des thérapeutiques a été classée selon les manifestations qu'elle permet de prendre en charge. Quatre sous-parties sont donc développées : la prise en charge de l'hyperandrogénie et de ses manifestations cutanées, la prise en charge des irrégularités menstruelles, la prise en charge de l'infertilité anovulatoire, et enfin, les traitements relatifs au risque métabolique.

3.3.1 PRISE EN CHARGE DE L'HYPERANDROGENIE ET DE SES MANIFESTATIONS CUTANÉES : HIRSUTISME, ACNE ET ALOPECIE

Le traitement des signes cliniques d'hyperandrogénie dans le SOPK consiste à réduire les taux d'androgènes et/ou à en atténuer les effets. Cela peut être obtenu en inhibant la production d'androgènes, en augmentant la production de SHBG ou en bloquant l'action des androgènes au niveau des tissus cibles. Pour ce faire, le traitement le plus utilisé est la contraception estroprogestative. Lorsque cette dernière n'est pas suffisamment efficace, ou lorsque les symptômes sont sévères, les traitements anti-androgènes sont proposés. Enfin, une prise en charge dermatologique et le recours à des mesures cosmétiques permettent de soutenir et potentialiser l'effet des traitements. Quel que soit la thérapeutique utilisée, un délai est nécessaire avant l'apparition des premiers bénéfices. Il convient d'en informer les patientes pour favoriser l'observance et, de ce fait, l'efficacité du traitement. Chacune des prises en charge précédemment citées, qu'elle soit pharmacologique ou cosmétique, sera détaillée dans cette partie. Afin de les replacer plus facilement dans la stratégie thérapeutique, un algorithme des traitements de l'hyperandrogénie est disponible en annexe (annexe 1).

3.3.1.1 CONTRACEPTION ORALE ESTROPROGESTATIVE (OU CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINES)

La contraception estroprogestative est le traitement le plus utilisé pour prendre en charge l'acné et l'hirsutisme induits par le SOPK lorsqu'une grossesse n'est pas envisagée. Elle permet une amélioration des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie en diminuant les taux circulants de testostérone libre. Ceci est rendu possible par deux mécanismes :

- D'une part, les COC (contraceptifs oraux combinés) présentent une action anti-gonadotrope contribuant au freinage de la sécrétion ovarienne d'androgènes ;
- D'autre part, le composant estrogénique des COC, stimule la production hépatique de SHBG réduisant ainsi la fraction libre (et donc active) des androgènes circulants (12).

Les COC constituent donc le traitement de première intention de l'hyperandrogénie clinique chez les femmes atteintes de SOPK, les adolescentes avec un diagnostic clair de SOPK

et les adolescentes symptomatiques identifiées « à risque de SOPK » mais non encore diagnostiquées (7). Cette option thérapeutique présente également l'avantage de réguler les cycles menstruels, de fournir une contraception et d'apporter une protection contre le cancer de l'endomètre (dont le risque est accru chez les femmes atteinte de SOPK cf. 1.6.3. / 2.3.2.) (19).

Les COC ont une efficacité supérieure aux contraceptifs uniquement progestatifs pour le traitement de l'hyperandrogénie clinique. Certains auteurs recommandent les associations de troisième génération contenant des progestatifs non androgéniques (désogestrel, gestodène, norgestimate), voire des COC contenant des progestatifs anti-androgéniques (acétate de cyprotérone, diénogest, drospirénone, acétate de chlormadinone, nomégestrol). Ces derniers pourraient réduire d'avantage l'action des androgènes en raison de leurs effets antagonistes sur le récepteur aux androgènes et/ou de leur capacité à inhiber l'activité de la 5 alpha-réductase (102). Il s'agit là de bénéfices théoriques. En pratique, il n'existe aucune donnée montrant la supériorité d'une combinaison estroprogestative particulière. Le choix du COC peut donc se faire en fonction des préférences de la patiente et en minimisant le profil d'effets secondaires (27).

En France, seules deux associations estroprogestatives contraceptives ont également l'AMM dans le traitement de l'acné (association triphasique 35 µg EE / NGM et association monophasique 30 µg EE / 2 mg DNG). Une seule association estroprogestative possède l'AMM à la fois pour le traitement de l'acné et celui de l'hirsutisme (association monophasique 35 µg d'EE / 2 mg AC). Bien qu'il s'agisse d'un contraceptif hormonal, cette dernière association n'est plus prescrite dans cette indication. Afin de faciliter leur lecture, ces trois formulations ainsi que leurs indications ont été reportées dans le tableau 6. A l'exception de celles-ci, tous les autres COC sont donc prescrits hors AMM pour la prise en charge de l'hyperandrogénie clinique chez les femmes atteintes de SOPK.

TABLEAU 6: ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES AYANT UNE AMM POUR LE TRAITEMENT DE L'ACNE ET/OU DE L'HIRSUTISME

Type d'association	Composition par cp.	Princeps	Indication
Triphasique 3 ^{ème} génération	35 µg EE / 0,180-0,215-0,250mg NGM	TRIAFEMI®	Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée
Monophasique 4 ^{ème} génération	30µg EE / 2mg DNG	MISOLFA® OEDIEN®	- Contraception orale - Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adapté chez les femmes optant pour un contraceptif oral
Monophasique 4 ^{ème} génération	35µg d'EE / 2mg AC	DIANE 35® MINERVA® EVEPAR®	Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer
Note : EE = éthinylestradiol ; NGM = norgestimate ; DNG = diénogest ; AC = Acétate de cyprotérone			

Si l'acné et l'hirsutisme répondent bien à l'association d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone (DIANE 35®), celle-ci ne devrait pas être utilisée comme une première ligne de traitement dans le SOPK. Les effets indésirables avec, notamment, un risque accru de thromboembolies veineuses en font un traitement de seconde intention pour les symptômes d'hyperandrogénie clinique (7). D'une manière générale, les progestatifs de troisième et de quatrième génération (gestodène, désogestrel, drospirénone, acétate de cyprotérone) sont associés à ce sur-risque thromboembolique. Ces molécules ont cependant des effets secondaires métaboliques réduits par rapport au COC contenant des progestatifs plus androgéniques. Bien que ce profil métabolique favorable en fasse des traitements de choix pour certains auteurs (103), la SFE recommande d'utiliser, en première intention, les COC présentant le plus faible risque de maladies veineuses thromboemboliques (COC de deuxième génération ou COC contenant du norgestimate) (104).

Une amélioration de l'hirsutisme est généralement observée après plus de six mois (et jusqu'à un an) de traitement par COC auquel on associe des thérapies cosmétiques (cf.

2.3.1.4.2). L'acné, quant à elle, répond plus rapidement au traitement et des améliorations peuvent être observées dès les premiers mois (3 mois environ) (51).

Les bénéfices de la contraception hormonale semblent l'emporter sur les risques chez la grande majorité des patientes atteintes de SOPK. Les effets indésirables potentiels des COC, à la fois cardio-vasculaires et métaboliques, ont toutefois soulevé un certain nombre d'inquiétudes quant à leur utilisation prolongée dans cette population.

Avant toute prescription, il convient donc de prendre un compte les contre-indications et les effets indésirables des COC dans la population générale mais aussi les facteurs de risques spécifiques au SOPK tel que l'IMC élevé, l'hyperlipidémie ou l'hypertension. Ces éléments doivent faire l'objet d'une discussion individualisée afin de déterminer le profil de risque cardio-métabolique propre à chaque patiente. Une surveillance clinique et métabolique permettra de réévaluer régulièrement ce profil et conditionnera la poursuite du traitement (7) (102) (103).

3.3.1.2 ANTI-ANDROGENES

Les anti-androgènes utilisés dans le traitement du SOPK comprennent les antagonistes du récepteur aux androgènes (acétate de cyprotérone et spironolactone) et un inhibiteur de la 5 alpha-réductase (finastéride). Ces traitements sont toujours accompagnés d'une méthode contraceptive efficace en raison de leur potentiel tératogène (risque de féminisation des fœtus mâles). Ils présentent également un profil d'effets indésirables directement lié à leurs propriétés anti-androgéniques avec, par exemple, faiblesse musculaire ou baisse de libido (51). De ce fait, ces molécules ne sont pas utilisées en première intention et ne sont envisagées qu'après échec d'un traitement d'au moins six mois par COC associé à des mesures cosmétiques. L'utilisation des anti-androgènes comme thérapie initiale est toutefois possible mais réservée aux hirsutismes sévères invalidant, aux alopecies androgénétiques marquées ou lorsque les COC sont contre-indiqués / mal tolérés (7) (104). Notons également qu'il n'existe actuellement pas de preuves suffisantes (petit nombre d'études, faibles effectifs de sujets inclus, biais) pour établir des différences d'efficacité entre les traitements anti-androgéniques (105).

3.3.1.2.1 ACETATE DE CYPROTERONE

Parmi les différents anti-androgènes disponibles sur le marché français, l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) est le seul à posséder l'AMM pour le traitement de l'hyperandrogénie clinique, et plus précisément, pour le traitement de l'hirsutisme féminin. Depuis 2020, la SFE recommande de réserver son utilisation au traitement de l'hirsutisme sévère et invalidant chez la femme non ménopausée. Dans cette indication, l'acétate de cyprotérone (AC) est alors le traitement de première intention (104).¹

Il s'agit d'un progestatif de synthèse au fort pouvoir anti-gonadotrope et anti-androgène. Il permet donc une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de delta-4-androstènedione par un double mécanisme :

- Une action centrale anti-gonadotrope : l'AC permet de freiner la libération de FSH et de LH bloquant ainsi la sécrétion ovarienne d'androgènes.
- Une action anti-androgénique périphérique : l'AC est un antagoniste compétitif du récepteur aux androgènes. Il se fixe sur ce dernier empêchant ainsi son activation par la dihydrotestostérone endogène (DHT). De plus, l'AC serait capable d'inhiber partiellement les enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne impliquées dans la synthèse des androgènes (12) (106).

L'utilisation de l'AC expose toutefois les patientes à un certain nombre d'effets indésirables par carence estrogénique. Cela s'explique par l'effet freinateur puissant de ce progestatif sur l'axe gonadotrope. Ces signes fonctionnels d'hypo-estrogénie peuvent altérer la qualité de vie (métrorragie par atrophie endométriale par exemple) et, à plus long terme, majorer le risque osseux. Afin d'améliorer la tolérance clinique du traitement, celui-ci est donc systématiquement prescrit avec une estrogénothérapie.

¹ L'AC est également disponible sous forme d'association estroprogestative. Cette dernière est commercialisée sous le nom de DIANE 35® ou sous forme générique (cf. 2.3.1.1). Toutefois, du fait de sa faible quantité en progestatif anti-androgénique (2 mg d'AC), cette association n'est pas recommandée pour le traitement des hirsutismes sévères.

Le schéma classique d'administration correspond à 50 mg par jour d'AC (soit 1 cp), associé à un estrogène, par voie orale ou percutanée, durant les 20 premiers jours du cycle. Ces traitements sont suspendus du 21^{ème} au 28^{ème} jour laissant place à une hémorragie de privation. Compte tenu du risque métabolique associé au SOPK, l'estrogène privilégié est le 17-bêta-estradiol (PROVAMES[®]) à une dose d'1 ou 2 mg par jour. En effet, cet estrogène semble associé à une meilleure tolérance que l'éthinylestradiol sur les profils lipidiques et la résistance à l'insuline (104) (107). De plus, pour les patientes présentant des facteurs de risques thromboemboliques (obésité, diabète, tension, etc.), une administration percutanée ou transdermique (gel : OESTRODOSE[®], ESTREVA[®] ou patch : DERMESTRIL[®], FEMSEPT[®], THAIS[®]...) est préférée. Celles-ci permettent de limiter le risque de MVTE associée à la voie orale en limitant l'afflux estrogénique au niveau hépatique lors de l'effet de premier passage (12) (108).

La puissante action anti-gonadotrope de l'AC lui confère une efficacité contraceptive. D'après les mentions légales du traitement (RCP), il est cependant recommandé d'utiliser une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles (45) (106).

Neuf à douze mois de traitement sont habituellement nécessaires pour obtenir des résultats satisfaisants. Au bout de quelques années, et en fonction des signes cliniques, une diminution de la dose (25 mg d'AC selon le même schéma), voire un arrêt du traitement peuvent être envisagés. En cas d'arrêt, le relais est assuré par un COC contenant, de préférence, un progestatif anti-androgénique. Une rechute des symptômes est cependant possible sous COC et peut obliger la reprise de l'anti-androgène (12) (51).

Le traitement par AC est généralement bien toléré. La survenue d'une aménorrhée secondaire est toutefois possible et doit être expliquée aux patientes. De mêmes, des spotting, des métrorragies, une dyspareunie, une baisse de la libido, une asthénie et une prise de poids peuvent être rencontrés. Ces effets indésirables sont usuellement améliorés par la prescription conjointe, ou l'augmentation des doses, de 17-bêta-estradiol. Le risque d'hématométrie avec ce traitement doit également être connu (104) (106).

Depuis 2018, l'AC fait l'objet d'une surveillance particulière des autorités de santé avec des recommandations très strictes encadrant la prescription et la surveillance de ce traitement. En effet, une étude menée par la CNAM et le groupement EPI-PHARE a révélé que l'utilisation prolongée d'AC à une dose d'au moins 25 mg/j expose les patientes à un risque de méningiome. Cette étude montre également une forte relation entre les doses cumulées reçues d'AC et le risque de survenue de méningiome. Celui-ci est ainsi multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g (soit environ 5 ans de traitement à 50 mg/j ou 10 ans de traitement à 25 mg/j) (109).

De ce fait, depuis juillet 2019 la prescription d'AC doit s'accompagner d'une information claire concernant le risque de méningiome (remise d'une fiche d'information par le prescripteur au patient). Par ailleurs, une attestation d'information annuelle, co-signée par le médecin prescripteur et la patiente, est nécessaire pour toute délivrance du traitement en officine.

Le suivi thérapeutique est également très encadré. Il comprend une surveillance régulière par imagerie cérébrale afin de pouvoir détecter précocement d'éventuels méningiomes. Une IRM est donc réalisée en début de traitement (l'existence ou les antécédents de méningiomes constituant une contre-indication au traitement), puis à 5 ans d'utilisation. Si le traitement est poursuivi au-delà de 5 ans, l'IRM sera renouvelée tous les 2 ans. Dans le cas où l'imagerie révélerait un méningiome, le traitement serait arrêté définitivement et un avis neurochirurgical serait requis (110).

Aussi est-il recommandé de réévaluer régulièrement la tolérance et l'efficacité du traitement à court terme (à 6 mois et 1 an), puis tous les ans, en tenant compte du rapport bénéfice / risque individuel et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où il existe une relation entre les doses cumulées d'AC et le risque de méningiome, la durée du traitement doit être la plus courte possible et à la posologie minimale efficace.

Rappelons toutefois que les méningiomes sont dans l'immense majorité des cas bénins. Ceux que l'on diagnostique chez les patientes traitées par acétate de cyprotérone régressent ou se stabilisent, le plus souvent, après arrêt du traitement. Cela est d'autant plus vrai que le

diagnostic est précoce. Pour la plupart des méningiomes, une approche conservatrice avec une simple surveillance par imagerie semble donc suffisante (104) (110).

Hormis la surveillance du risque de méningiome, il convient de réaliser un bilan hépatique avant le démarrage du traitement. La toxicité hépatique est rare et s'observe surtout à fortes doses mais elle est grave. Ainsi le bilan hépatique sera renouvelé mensuellement chez les patientes présentant une affection hépatique chronique, un diabète ou une intolérance au glucose. Enfin, une surveillance médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus) doit accompagner les femmes sous AC.

3.3.1.2.2 SPIRONOLACTONE

La spironolactone (ALDACTONE®) est un diurétique antagoniste du récepteur à l'aldostérone (hormone minéralocorticoïde). Notamment utilisée pour traiter l'hypertension artérielle, cette molécule possède également de multiples effets anti-androgéniques :

- Le principal résulte de son manque de spécificité pour le récepteur aux minéralocorticoïdes. En effet, la spironolactone est aussi un antagoniste compétitif des récepteurs à la progestérone et aux androgènes. Elle inhibe ainsi la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur.
- Ses autres effets anti-androgéniques résultent de l'élévation de la SHBG (réduisant ainsi la fraction libre des androgènes circulants), l'élévation de la clairance de la testostérone et l'inhibition de l'activité de la 5-alpha-réductase. Enfin, ce traitement serait capable d'inhiber les enzymes impliquées dans la biosynthèse des androgènes (45) (104).

La spironolactone est très utilisée pour ses propriétés anti-androgéniques aux États-Unis où l'acétate de cyprotérone n'est pas disponible. Elle est beaucoup moins prescrite en France, d'autant plus qu'elle ne possède pas l'AMM pour la prise en charge des hyperandrogénies. La SFE recommande toutefois son utilisation comme traitement de seconde intention en cas d'hirsutisme modéré à sévère et/ou d'acné chez la femme non ménopausée. Cette prescription hors AMM est proposée lors de contre-indications, d'effets indésirables ou d'absence d'efficacité avec les COC (hirsutismes modérés / et ou acné) ou l'AC (hirsutisme sévère

invalidant). La spironolactone est également proposée aux patientes qui présentent un hirsutisme sévère mais qui refusent le traitement par ANDROCURE® (104).

Plus récemment, ce médicament a été étudié comme traitement relais après l'acétate de cyprotérone. En effet, l'étude de Broux et al. montre une efficacité clinique et biologique de la spironolactone en relais de l'AC dans le traitement de l'hyperandrogénie (111). Si cette étude présente un certain nombre de limites (caractère rétrospectif responsable d'un nombre important de données manquantes, effectif réduit, efficacité possiblement liée aux contraceptifs oraux utilisés par les patientes ou aux effets résiduels de l'AC), la plupart des patientes étaient satisfaites du traitement et aucune d'entre-elles n'a souhaité l'interrompre en raison d'effets secondaires. L'usage de la spironolactone semble donc être une option prometteuse pour limiter la durée de traitement sous AC.

Pour la prise en charge de l'hyperandrogénie, la dose initiale de spironolactone habituellement utilisée est de 100 mg par jour. Chez les patientes souffrant d'obésité, il peut cependant être nécessaire d'augmenter les doses jusqu'à 200 ou 300 mg pour obtenir des résultats satisfaisants. Il s'agit d'un traitement continu qu'il est possible d'administrer en une ou deux prises journalières (45) (58) (104).

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les suivants : polyurie, polydipsie, spottings ou troubles du cycle, asthénie, céphalées, nausées, intolérance digestive, mastodynies et crampe des membres inférieurs. Ces effets sont dose-dépendants mais une augmentation graduelle des doses permettrait de les atténuer (104) (112). Bien que la spironolactone puisse entraîner une rétention de potassium, les cas d'hyperkaliémie sont rares dans la tranche d'âge concernée. Une surveillance de l'ionogramme sanguin et de la fonction rénale est toutefois recommandée, en particulier chez les patientes à risque (âge > 45 ans, patientes diabétiques, insuffisantes rénales, association avec d'autres traitements favorisant l'hyperkaliémie) (45) (113). Si les recommandations de la SFE et les directives d'autres sociétés savantes ne mentionnent pas l'hypotension comme effet indésirable pouvant survenir avec la spironolactone (58) (104) (112), quelques articles en font cependant état (114) (115). La recherche des symptômes d'hypotension orthostatique ainsi que la surveillance de la pression artérielle pourraient donc s'avérer justifiées.

Dans l'ensemble, la spironolactone a un profil d'effets indésirables relativement faible, son utilisation à long terme apparaît sûre et une surveillance limitée est généralement requise.

Comme tous les anti-androgènes, la spironolactone présente un risque théorique de féminisation des fœtus masculins si elle est prise pendant la grossesse. Elle est donc systématiquement prescrite avec une méthode contraceptive efficace. Les méthodes progestatives ou estroprogestatives sont préférées car elles permettent également de diminuer les troubles du cycle induit par la spironolactone (12). En outre, l'association aux COC pourrait permettre de potentialiser les effets anti-androgéniques (action synergique) du traitement.

3.3.1.2.3 FINASTERIDE

Le finastéride est un inhibiteur de la 5-alpha-réductase de type 2 ; enzyme responsable de la conversion périphérique de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). Cette dernière a une affinité supérieure à la testostérone pour le récepteur aux androgènes et forme avec celui-ci un complexe plus stable. Elle représente la forme active de la testostérone. Le finastéride, en inhibant la formation de DHT, permet donc de bloquer l'action des androgènes au niveau des tissus cibles (12).

Cette molécule est commercialisée en France sous le nom de CHIBRO-PROSCAR®. Elle dispose actuellement d'une AMM pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (5 mg) et de l'alopecie androgénétique masculine (1 mg). Bien que le RCP précise que le finastéride n'est pas indiquée chez la femme, ce médicament est utilisé dans certains pays pour la prise en charge des hyperandrogénies féminines (45). Il est notamment recommandé par l'association américaine d'endocrinologie clinique (AACE) et le collège américain d'endocrinologie (ACE) comme traitement de seconde intention (après échec d'un traitement par spironolactone et COC) des hirsutismes sévères (58).

Si le finastéride peut donc être utilisé pour traiter l'hirsutisme, il est aussi proposé dans la prise en charge de l'alopecie androgénétique sévère chez la femme (recommandations de l'Androgen Excess and PCOS Society). Les doses habituellement utilisées dans le traitement de

l'hirsutisme sont comprises entre 5 et 7,5 mg (116). Pour le traitement de l'alopecie feminine, le finasteride est utilise a la dose de 2,5 ou 5 mg par jour. Notons cependant que son efficacite dans cette seconde indication est moins bien etablie (117).

Bien qu'il puisse etre responsable d'une baisse de la libido (le plus souvent transitoire), les effets secondaires du finasteride sont minimales. En revanche, ce medicament est tres teratogene et peut entraîner une sous-virilisation des fetus masculins s'il est pris pendant la grossesse. Chez la femme en age de procreer, le finasteride doit donc etre utilise avec une methode contraceptive efficace. Les COC sont privilegies car ils pourraient permettre, par une action synergique, d'ameliorer les effets du traitement (112) (118).

Retenons toutefois que la SFE ne mentionne pas le finasteride dans ses dernieres recommandations pour le traitement des symptomes d'hyperandrogenie. Celui-ci n'est donc que tres rarement prescrit dans cette indication en France (104).

3.3.1.3 METFORMINE

La metformine est un anti-diabetique oral appartenant a la famille des Biguanides. Son efficacite dans la prise en charge des symptomes d'hyperandrogenie est tres modeste et serait sous-tendue par l'amelioration de l'insulino-resistance. Cette molecule a donc ete analysee dans la partie 2.3.4. Prise en charge du risque metabolique.

3.3.1.4 PRISE EN CHARGE DERMO-COSMETIQUE DES MANIFESTATIONS DE L'HYPERANDROGENIE

Nous venons de decrire les traitements pharmacologiques permettant d'interferer avec les mecanismes physiopathologiques de l'hyperandrogenie. Ces traitements sont efficaces sur les manifestations cliniques qu'elle engendre, a savoir l'hirsutisme, l'acne et l'alopecie androgenetique. D'autres therapeutiques, qu'elles soient dermatologiques ou cosmétiques, permettent de prendre en charge specifiquement ces symptomes. Il s'agit le plus souvent de traitements locaux qui peuvent etre utilises en complement des precedentes medecations. Seront donc evoques dans cette partie, l'eflornithine et les mesures cosmétiques concernant

l'hirsutisme, les traitements spécifiques de l'acné et les conseils dermo-cosmétiques associés ainsi que l'utilisation possible du minoxidil dans la prise en charge de l'alopécie androgénétique.

3.3.1.4.1 TRAITEMENT TOPIQUE DE L'HIRSUTISME - CHLORHYDRATE D'EFLORNITHINE

En complément des traitements généraux (COC ou anti-androgènes), le chlorhydrate d'éflornithine (VANIQA®) peut être utilisé pour traiter la croissance indésirable des poils du visage (AMM pour la prise en charge de l'hirsutisme faciale de la femme). En effet, l'éflornithine inhibe de façon irréversible l'ornithine décarboxylase ; une enzyme participant à la production du poil par le follicule pileux. Ce traitement ne supprime donc pas les poils existants mais ralentit et prévient la repousse (19) (119) (120).

L'éflornithine est commercialisée sous forme de crème à 11,5% : VANIQA®. Elle s'applique deux fois par jour, à au moins huit heures d'intervalle, sur les zones affectées du visage et du menton. Une amélioration de l'hirsutisme est observable après huit semaines d'utilisation mais est réversible à l'arrêt du traitement. Une utilisation continue est donc indispensable au maintien des effets bénéfiques. Un retour à la situation initiale est généralement constaté dans les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement (112) (116) (120).

La plupart des effets indésirables sont d'intensité légère et sont transitoires. Il peut s'agir d'acné, de prurit, d'irritation ou de sécheresse cutanée (112) (116) (120).

L'éflornithine peut être combinée à différents traitements cosmétiques. Elle peut notamment être utilisée comme traitement d'appoint entre les séances d'épilation au laser ou par lumière pulsée (cf. 2.3.1.4.2). Elle permettrait une réponse initiale plus rapide à ces techniques de photo-épilation (112) (116). Néanmoins, son coût élevé (non remboursé) et le caractère réversible de ses bénéfices à l'arrêt en font un médicament dont l'intérêt reste discuté.

3.3.1.4.2 TRAITEMENTS COSMETIQUES DE L'HIRSUTISME

La prise en charge de l'hirsutisme comprend également des méthodes non pharmacologiques. En effet, les mesures cosmétiques pour le traitement local de l'hirsutisme sont recommandées en première intention pour soutenir l'efficacité des traitements généraux (COC ou traitements anti-androgènes) (7) (104) (116).

Ces mesures esthétiques permettent d'obtenir des résultats rapides alors que les traitements pharmacologiques nécessitent plusieurs mois avant l'apparition des premiers bénéfices. De plus, elles permettent de traiter les poils terminaux existants tandis que les médicaments ne peuvent que ralentir la croissance et diminuer la densité de la repousse. Ainsi, l'association des traitements pharmacologiques et cosmétiques constitue le traitement le plus rapide et le plus efficace de l'hirsutisme (39) (45) (112).

Les différentes mesures cosmétiques qui peuvent être utilisées ainsi que leurs caractéristiques ont été synthétisées dans le tableau ci-après. Parmi elles, seules les épilations par électrolyse et la photo-épilation offrent des résultats permanents. Il s'agit également des méthodes les plus coûteuses ce qui en limite encore l'utilisation. Le rasage et les épilations chimiques, bien que rapides et facilement accessibles, sont des méthodes de dernier recours à éviter autant que possible au quotidien (39) (45) (112) (116).

TABLEAU 7 : LES TRAITEMENTS COSMETIQUES DE L'HIRSUTISME ET LEURS CARACTERISTIQUES

Méthode	Avantages	Inconvénients	Coût	Durée de l'effet
Décoloration	<ul style="list-style-type: none"> - Facilement accessible - Peut se faire à la maison - Sans douleur - Convient pour la moustache et les favoris 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne convient pas si l'hirsutisme est important - Ne convient pas aux peaux foncées - Peut provoquer irritation et prurit de la peau 	€	Temporaire
Rasage	<ul style="list-style-type: none"> - Facilement accessible - Peut se faire à la maison - Sans douleur - Rapide 	<ul style="list-style-type: none"> - Geste à connotation masculine : <i>moins bien accepté par les femmes</i> - Visibilité des poils coupés nets - Effet « barbe de quelques jours » les jours suivants 	€	Temporaire
Épilation chimique	<ul style="list-style-type: none"> - Facilement accessible - Peut se faire à la maison - Sans douleur 	<ul style="list-style-type: none"> - Peut provoquer une irritation de la peau 	€	Temporaire <i>Environ 10 jours</i>
Arrachage (pince / épilateur électrique)	<ul style="list-style-type: none"> - Facilement accessible - Peut se faire à la maison 	<ul style="list-style-type: none"> - Peut provoquer des poils incarnés, une folliculite et des cicatrices 	€	Temporaire
Épilation à la cire	<ul style="list-style-type: none"> - Facilement accessible - Peut se faire à la maison - Convient aux grandes régions du corps 	<ul style="list-style-type: none"> - Peut provoquer une irritation de la peau (<i>surtout sur le visage</i>) - Peut provoquer des poils incarnés 	€	Temporaire <i>Entre 3 et 6 semaines</i>
Épilation au fil	<ul style="list-style-type: none"> - Peut se faire à la maison - Surtout utilisée pour le visage 	<ul style="list-style-type: none"> - Technicité 	€	Temporaire <i>Entre 3 et 6 semaines</i>
Électrolyse	<ul style="list-style-type: none"> - Convient à tous les types de peaux et de poils 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite un praticien qualifié - Méthode douloureuse : peut nécessiter une anesthésie locale - Chronophage : <i>cible un follicule pileux à la fois</i> - Ne convient pas aux grandes régions du corps 	€€€ - €€€€	Permanent
Photo-épilation (laser et lumière pulsée)	<ul style="list-style-type: none"> - Convient aux grandes régions du corps 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite un praticien qualifié - Méthode douloureuse - Convient mieux aux poils foncés et aux peaux claires - Possible hypertrichose paradoxale (<i>rare</i>) - Possible hyper- ou hypo-pigmentation de la peau 	€€ - €€€	Permanent <i>Traitements d'entretien périodiques parfois nécessaires</i>

3.3.1.4.3 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES SPECIFIQUES DE L'ACNE

En complément des traitements hormonaux (COC ou anti-androgènes), l'utilisation d'un traitement spécifique de l'acné peut s'avérer nécessaire. Il est alors conseillé de consulter un dermatologue qui proposera une médication adaptée à la sévérité de l'acné. Il peut s'agir de médicaments topiques (peroxyde de benzoyle, rétinoïdes topiques, acide azélaïque), d'une antibiothérapie générale par cyclines, voire le recours à l'isotrétinoïne dans les formes les plus sévères (12) (45).

Le traitement de l'acné dépend donc de sa gravité et du risque cicatriciel mais aussi du retentissement psychosocial de l'affection. Ainsi, quelle que soit sa sévérité, l'acné doit être prise en charge dès lors qu'elle présente un préjudice psychologique et altère la qualité de vie (93). Les recommandations de la HAS pour le traitement de l'acné proposent donc un algorithme de prise en charge des formes les plus légères aux plus sévères. On y distingue 5 grades de sévérité de l'acné correspondant à l'échelle Global Acne Evaluation (GEA) (121). Ces recommandations ont été synthétisées dans le tableau suivant. Bien qu'elles n'aient pas été établies pour répondre à une pathologie hormonale telle que le SOPK, elles peuvent servir de support à la prescription de traitements complémentaires aux médications hormonales.

TABLEAU 8 : PRISE EN CHARGE DE L'ACNE EN FONCTION DE SA SEVERITE SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE) ET DE LA SFD (SOCIETE FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE)

Grade (GEA)	Sévérité de l'acné	Recommandations de traitement	
		Traitement d'attaque – 1 ^{ère} intention	Traitement d'attaque – 2 nd intention En cas d'échec à 3 mois
1	Très légère : <i>Pratiquement pas de lésions. Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules</i>	Traitement local par peroxyde de benzoyle OU Rétinoïdes	Traitement local par peroxyde de benzoyle + rétinoïdes
2	Légère : <i>Moins de la moitié du visage est atteinte Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules</i>	Traitement local par peroxyde de benzoyle + rétinoïdes	Intensification du traitement local de 1 ^{ère} intention OU Antibiothérapie locale + rétinoïdes locaux ou Antibiothérapie locale + acide azélaïque OU Cyclines per os + peroxyde de benzoyle + rétinoïdes locaux
3	Moyenne : <i>Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte Nombreuses papulo-pustules Nombreux comédons ouverts ou fermés</i>	Traitement local par peroxyde de benzoyle + rétinoïdes OU Cyclines per os + peroxyde de benzoyle + rétinoïdes locaux	Isotrétinoïne orale
4	Sévère : <i>Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules</i>	Cyclines per os + peroxyde de benzoyle + rétinoïdes locaux	Isotrétinoïne orale (débutée avant 3 mois si risque cicatriciel important ou récurrence rapide)
5	Très sévère : <i>Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules</i>	Isotrétinoïne orale	
0	Pas de lésion : <i>Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents</i>	Traitement d'entretien par adapalène seule ou associée au peroxyde de benzoyle. La trétinoïne peut être utilisée à la place de l'adapalène	

3.3.1.4.4 CONSEILS DERMO-COSMETIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ACNE

Pour une meilleure prise en charge de leur acné, il convient de rappeler aux patientes les conseils suivants concernant les soins d'hygiène et les mesures dermo-cosmétiques :

- Utiliser un produit de toilette doux respectant le pH de la peau (syndet par exemple) afin de ne pas aggraver les effets irritants des traitements.
- Proscrire les produits alcoolisés ou antiseptiques, à la fois inefficaces, irritants et/ou sensibilisants.
- L'application d'une crème hydratante est recommandée afin d'améliorer la tolérance aux traitements anti-acnéiques.
- Une photo-protection est fortement recommandée en cas d'exposition solaire ; particulièrement chez les patients de phototypes foncés ayant un risque important de cicatrices pigmentées et/ou lors de l'utilisation de traitements photosensibilisants ou irritants.

Le pharmacien est en première ligne pour dispenser ces conseils aux patientes et les orienter dans le choix des produits dermo-cosmétiques disponibles à l'officine. Il conviendra aussi de les informer qu'un délai de quelques semaines est nécessaire avant l'obtention d'une amélioration et qu'il est impératif d'appliquer régulièrement le traitement pour en voir les bénéfices (121).

3.3.1.4.5 TRAITEMENT TOPIQUE DE L'ALOPECIE ANDROGENETIQUE - MINOXIDIL

Le Minoxidil (ALOPEXY[®], ALOSTIL[®]) dans sa formulation à 2%² est actuellement le seul traitement disposant d'une AMM pour l'alopecie androgénétique chez la femme.

Cette molécule stimule la croissance des kératinocytes et la pousse des cheveux via des mécanismes non encore élucidés. Ces derniers impliqueraient des effets vasodilatateurs et

² Le minoxidil à 5% est réservé aux alopecies masculines. Chez les femmes, la formulation à 5% n'a pas montré d'efficacité significativement supérieure et semblerait associée à une incidence plus élevée d'hypertrichose et de dermatite de contact.

angiogéniques autour des follicules pileux, un allongement de la phase anagène (phase de croissance du cheveu) et un agrandissement des follicules miniaturisés (117) (122).

Il en résulterait une augmentation du nombre, de l'épaisseur et de la densité des cheveux. Le minoxidil peut donc être utilisé en complément des traitements anti-androgènes pour prendre en charge les alopecies associées au SOPK (117).

Ce médicament est non remboursé et ne nécessite pas d'ordonnance pour être dispensé en pharmacie. Il se présente sous forme de lotion qu'il convient d'appliquer deux fois par jour sur le cuir chevelu sec, du centre vers la périphérie de la zone à traiter. La dose d'1 mL matin et soir doit être respectée quel que soit l'étendue de cette zone (123).

L'efficacité du minoxidil est modeste et suspensive. Si les premiers bénéfices s'observent après 4 mois d'utilisation environ, le traitement doit être utilisé pendant un an avant d'obtenir des résultats optimaux. Toute amélioration obtenue est cependant réversible à l'arrêt du traitement. Un retour à l'état initial est alors prévisible sous 3 à 4 mois (117) (123).

Les effets indésirables sont principalement d'ordre dermatologique et correspondent, le plus souvent, à des réactions cutanées mineures : irritation et sécheresse de la peau, desquamation, érythème, dermite, sensation de brûlure, prurit, etc. (117) (123)

Plus rarement, le minoxidil peut provoquer une hypertrichose à distance du site d'application. Elle se manifeste par des poils fins notamment au niveau des joues et du front et disparaît dans les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Enfin, une augmentation transitoire de la chute des cheveux peut se produire en début de traitement (lors des 8 premières semaines). Elle correspond à l'élimination des cheveux en fin de cycle lorsque la promotion de la phase anagène commence. Il est nécessaire d'en informer les patientes et de les rassurer afin que le traitement ne soit pas interrompu (52) (117) (122) (123).

3.3.2 PRISE EN CHARGE DES IRREGULARITES MENSTRUELLES ET PROTECTION ENDOMETRIALE

Les irrégularités menstruelles sous forme d'oligoménorrhée ou de saignements prolongés et/ou abondants sont fréquents chez les femmes atteintes de SOPK. Outre la contrainte quotidienne que ces irrégularités peuvent présenter, l'absence prolongée de cycle menstruelle expose l'endomètre à un état d'hyperestrogénie qui favorise hyperplasie et cancer de l'endomètre (cf.1.6.3.). Un traitement est donc recommandé pour les femmes ayant des cycles de plus de 90 jours. La prévention de l'hyperplasie endométriale repose alors sur l'administration de COC ou de traitements progestatifs (7) (58) (124).

3.3.2.1 CONTRACEPTION ORALE ESTROPROGESTATIVE

La contraception orale estroprogestative est le traitement de première intention pour la prise en charge des irrégularités menstruelles (7). Elle permet, en effet, d'induire des hémorragies de privation régulières et prévisibles.

Les COC constituent, par ailleurs, un facteur de protection connu du cancer de l'endomètre. Si le mécanisme exact de cette protection reste obscur, il semblerait qu'il soit dû à la composante progestative (125). Cette dernière permettrait de minimiser l'exposition aux estrogènes, inhibant ainsi la prolifération cellulaire qu'ils induisent. De ce fait, les COC contribueraient à la prévention des hyperplasies et cancers de l'endomètre (14) (16) (19) (125).

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les COC présentent également l'avantage d'améliorer les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie, de fournir une couverture contraceptive et d'être très bien tolérés par les patientes. L'ensemble de ces bénéfices en fait le traitement de première intention pour les patientes souffrant de SOPK sans projet de grossesse.

3.3.2.2 PROGESTATIFS SEULS

En cas de contre-indication aux estrogènes, les contraceptifs uniquement progestatifs peuvent être utilisés pour assurer la protection endométriale. Il peut s'agir de contraceptifs oraux ou de dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (12) (14).

Pour les femmes ne souhaitant pas de contraceptifs, un traitement progestatif intermittent peut être prescrit. On peut alors utiliser la dydrogestérone (DUPHASTON®). La posologie est d'un comprimé deux fois par jour pendant 10 jours, soit 20 mg/jour du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle. Une hémorragie de privation arrive généralement à l'issue des 10 jours. Afin de réduire le risque d'hyperplasie endométriale, il est recommandé de provoquer cette hémorragie de privation tous les 3 mois au minimum (au moins 4 épisodes par an) (12) (14) (83).

3.3.3 PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE ANOVULATOIRE

Le SOPK est la cause la plus fréquente d'infertilité par anovulation. Si une prise en charge pharmacologique pour rétablir l'ovulation est possible, il convient d'abord d'établir le bilan d'infécondité du couple. Ce dernier permet d'assurer qu'il n'existe pas d'autres facteurs à l'origine de l'infertilité (perméabilité tubaire, qualité du sperme) susceptible de modifier la prise en charge et d'imposer le recours aux techniques de procréation médicalement assistée (12).

En l'absence de facteur d'infertilité associé, l'induction de l'ovulation constitue le traitement de première intention de l'infertilité chez les femmes présentant un SOPK. L'objectif de ce traitement est de rétablir une ovulation uni-folliculaire régulière et d'obtenir une grossesse unique. Pour ce faire, on utilise des agents pharmacologiques tels que le citrate de clomifène, les gonadotrophines ou encore le létrozole (126). Afin d'illustrer la place de chacune de ces molécules dans la stratégie thérapeutique, un algorithme des traitements de l'infertilité a été placé en annexe (annexe 2).

3.3.3.1 CITRATE DE CLOMIFENE

Le citrate de clomifène (CLOMID®) est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM) utilisé comme agent inducteur de l'ovulation. Par son activité anti-estrogénique, il inhibe de manière compétitive le rétrocontrôle négatif des estrogènes au niveau hypothalamo-hypophysaire. Cela entraîne une augmentation de la sécrétion de gonadotrophines responsable de la maturation folliculaire (FSH) et de l'ovulation. Le citrate de clomifène (CC) permet ainsi d'obtenir une ovulation dans plus de 70% des cas (126) (127).

Ce médicament a longtemps constitué le traitement de première intention pour les SOPK anovulatoires. Si l'utilisation du létrozole lui est aujourd'hui préféré (recommandations internationales pour la prise en charge du SOPK), le CC reste un traitement de référence en France (7) (12).

En effet, cette molécule a prouvé son efficacité et, contrairement au létrozole, elle possède une AMM validant son utilisation comme inducteur d'ovulation. Il s'agit, par ailleurs, d'un traitement simple d'utilisation (voie orale), peu coûteux, et présentant peu d'effets secondaires (128).

Le CC s'administre en brèves séquences de 5 jours généralement initiée entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour d'un cycle spontané (ou après le début d'une hémorragie de privation induite par un progestatif). La posologie initiale est de 50 mg par jour pendant 5 jours consécutifs. La dose pourra être adaptée au cycle suivant et sera fonction de la réponse au traitement sur cette première séquence :

- Absence de réponse ovarienne : 100 mg / j pendant 5 jours ;
- Réponse ovarienne mono-folliculaire : maintien de la dose à 50 mg / j pendant 5 jours ;
- Réponse ovarienne excessive (nombre de follicules dominants >2) : 25mg / j pendant 5 jours (12) (126) (127).

Bien qu'elles aient pu être prescrites par certains cliniciens, les doses ≥ 150 mg / jour ne semblent pas être bénéfiques. Il n'est donc pas recommandé d'augmenter la dose quotidienne au-delà de 100 mg / jour. Si cette posologie ne permet pas d'obtenir une ovulation, l'arrêt du traitement devra être envisagé. La stratégie thérapeutique devra également être

revue si une grossesse n'est pas obtenue après 6 cycles de citrate de clomifène à dose adaptée (126) (127).

La prise de CC s'accompagne d'une évaluation échographique de la croissance folliculaire et de l'épaisseur de l'endomètre (vers le 11-14^{ème} jour du cycle). Cela permet de réduire les risques d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples (environ 10% des grossesses sous CC) mais aussi d'identifier les patientes pour lesquelles le traitement serait inapproprié ou inefficace (épaisseur de l'endomètre inadéquate avec le développement folliculaire par exemple) (12) (126) (128). On peut compléter ce monitoring avec une courbe de température et un dosage de la progestérone plasmatique (entre le 20 et le 26^{ème} jour du cycle). Couplées à l'échographie, ces données permettent de synchroniser les rapports sexuels ou l'insémination à l'ovulation. Elles permettent également d'identifier les femmes résistantes au traitement ou bien d'adapter les doses du médicament sur les prochains cycles (126) (127) (128).

Les effets secondaires du CC comprennent des troubles visuels (nécessitant l'arrêt immédiat du traitement et contre-indiquant son utilisation pour des cures ultérieures), des bouffées de chaleur, une sensibilité mammaire, des vertiges ou encore des nausées. Le CC est également associé à un risque accru de grossesse multiple (126) (127) (128).

Bien que l'ovulation soit rétablie dans plus de 70% des cas, une grossesse n'est obtenue que chez 35 à 40% des patientes recevant le CC. Cela peut s'expliquer par les effets anti-oestrogéniques du traitement sur l'endomètre et le mucus cervical. Le CC serait, en effet, à l'origine d'une insuffisance de la glaire cervicale et d'un retard de maturation endométriale pouvant faire obstacle à la fécondation et/ou à la nidation (126) (128) (129).

La résistance au clomifène désigne l'absence d'ovulation sous traitement. Elle est à différencier de l'absence de grossesse malgré l'ovulation qui constitue d'avantage un échec thérapeutique qu'une résistance. Elle touche environ 20% des patientes et 3 cycles suffisent généralement à les identifier. Les principaux facteurs associés à cette absence de réponse ovarienne sont l'obésité, la résistance à l'insuline et l'hyperandrogénie. Les femmes qui présentent des taux de LH basaux élevés seraient également moins susceptibles de répondre au traitement (126).

La stratégie thérapeutique doit être revue dès les premiers cycles en cas de résistance au traitement. Par ailleurs, la très grande majorité des grossesses sont obtenues lors des trois premières séquences de traitement et quelques-unes seulement après un délai de six mois. Il convient donc d'arrêter le CC après échec de 4 à 6 séquences à dose adaptée et ce même si les cycles sont ovulatoires (126) (128).

3.3.3.2 LETROZOLE

Le létrozole (FEMARA®) est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (IA) ; enzyme catalysant la conversion des androgènes en estrogènes. En inhibant la biosynthèse des estrogènes, le létrozole lève le rétro-contrôle négatif de ces stéroïdes sur l'axe gonadotrope. Cela entraîne une augmentation de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires responsables de la croissance folliculaire (FSH) et de l'ovulation (12) (126) (128).

Les effets du létrozole sur l'axe gonadotrope sont donc très proches de ceux du citrate de clomifène mais, contrairement à celui-ci, le létrozole n'affecte pas directement les récepteurs aux estrogènes au niveau central et périphérique. Par conséquent, il ne présente pas les effets anti-estrogéniques délétères du CC sur l'endomètre et la glaire cervicale. Par ailleurs, le létrozole réduit la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les estrogènes mais préserve le rétrocontrôle estrogénique sur cet axe. Le risque de développement de follicules multiples serait donc réduit par rapport au CC (12) (126) (128).

Différentes études, dont la méta-analyse de la Cochrane Database (130), ont conclu à une supériorité du létrozole par rapport au CC pour le traitement de l'infertilité chez les femmes atteintes de SOPK. Le létrozole est en effet associé à des taux d'ovulation, de grossesses et de naissances vivantes plus élevés que le CC (7) (130) (131). Ces études révèlent, par ailleurs, une absence de différences significatives entre ces deux molécules concernant les taux de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO³ : complication toutefois peu fréquente avec les anti-estrogènes), les taux de fausses couches ou de grossesses multiples.

³ Complication iatrogène et potentiellement mortelle de la stimulation ovarienne. Elle est caractérisée par une augmentation du volume des ovaires et, à des degrés divers, par une fuite du sérum du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel, principalement dans le péritoine et la plèvre et, dans une moindre mesure, dans les cavités péricardiques.

Une récente méta-analyse IPD (méta-analyse sur les données individuelles des participants) a confirmé les résultats précédents concernant les taux de grossesse et de naissances vivantes. Elle ajoute que le létrozole permettrait de réduire le délai avant une grossesse et suggère que les avantages thérapeutiques de cette molécule seraient plus importants chez les femmes présentant des taux élevés de testostérone sérique (132).

Cette supériorité modérée mais significative du létrozole par rapport au CC a conduit à réévaluer son positionnement dans la stratégie thérapeutique. Ainsi, selon les dernières recommandations internationales de 2018, le létrozole devrait être le traitement de première intention pour l'induction de l'ovulation chez les femmes présentant un SOPK. Le CC serait à proposer plutôt dans les situations suivantes : létrozole non disponible, utilisation non autorisée ou considérée comme trop onéreuse (7).

En France, le létrozole est utilisé dans le traitement du cancer du sein mais ne possède pas d'AMM pour l'induction de l'ovulation. Malgré les recommandations internationales, le CC y reste donc le traitement de référence pour prendre en charge l'infertilité anovulatoire.

L'administration et le suivi thérapeutique du létrozole sont très semblables à ceux du CC. Le traitement est initié en début de cycle à une dose de 2,5 mg / jour pendant 5 jours. Comme pour le CC, un monitoring échographique est nécessaire et la posologie sera adaptée en fonction de la réponse ovarienne (la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 7,5 mg / jour) (12) (126) (128).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la prise de létrozole sont les troubles gastro-intestinaux, l'asthénie, les vertiges, les bouffées de chaleur, les maux de tête et les douleurs dorsales (126) (133).

Enfin, les données disponibles concernant un éventuel risque tératogène lié à l'utilisation du létrozole comme inducteur d'ovulation sont à ce jour très rassurantes. En effet, le recours au létrozole pour la prise en charge de l'infertilité ne semble pas augmenter le risque d'anomalies congénitales (134) (135) (136).

3.3.3.3 GONADOTROPHINES

L'induction de l'ovulation par gonadotrophines constituent, le plus souvent, un traitement de deuxième ligne dans la prise en charge de l'infertilité anovulatoire. Celui-ci est envisagé après échec ou résistance aux thérapies orales (CC et/ou létrozole) (7).

Le principe de ce traitement est de restaurer le recrutement et la maturation folliculaire, étapes souvent perturbées dans le SOPK, via une administration parentérale de FSH (128) (137). Pour ce faire, on a recours à différentes gonadotrophines. Elles sont soit d'origines humaines (hMG : extraites des urines purifiées de femmes ménopausées), soit produites par recombinaison génétique.

Les gonadotrophines possédant une AMM dans la prise en charge des anovulations associées au SOPK ont été reportées dans le tableau ci-dessous. Pour l'heure, aucune différence d'efficacité clinique n'a pu être établie entre les différentes préparations de FSH et d'hMG (7) (138).

TABLEAU 9 : LES GONADOTROPHINES UTILISEES POUR L'INDUCTION DE L'OVULATION CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES DE SOPK

Activité hormonale	DCI	Spécialité	Origine	Voie d'administration
FSH (hormone folliculo-stimulante)	Follitropine alfa	GONAL-F® BEMFOLA® OVALEAP®	recombinante	SC
	Follitropine beta	PUREGON®	recombinante	SC
	Urofollitropine	FOSTIMONKIT®	humaine (urinaire)	SC
hMG (gonadotrophine ménopausique humaine) : FSH / LH	Ménotropine	MENOPUR®	humaine (urinaire)	SC ou IM
hCG (gonadotrophine chorionique humaine)	Choriogonadotropine alfa ⁴	OVITRELLE®	recombinante	SC

⁴ Gonadotrophine utilisée éventuellement pour déclencher l'ovulation après stimulation de la croissance folliculaire

La difficulté chez les patientes SOPK consiste à atteindre le seuil minimal efficace de FSH permettant un recrutement mono-folliculaire tout en restant en dessous du seuil d'hyper-réponse ovarienne (ces deux seuils étant souvent très proches chez ces patientes). De ce fait, l'usage des gonadotrophines comporte un risque important de grossesse multiple et d'hyperstimulation ovarienne (SHSO). Leur administration nécessite donc des protocoles très codifiés et un monitoring soigneux (examens échographiques et dosage d'estradiol) afin de cibler finement le seuil de recrutement mono-folliculaire (12) (128).

Parmi les différents schémas d'administration des gonadotrophines, le protocole « step-up chronic low-dose » (figure 8) est aujourd'hui le plus prescrit chez les patientes atteintes de SOPK.

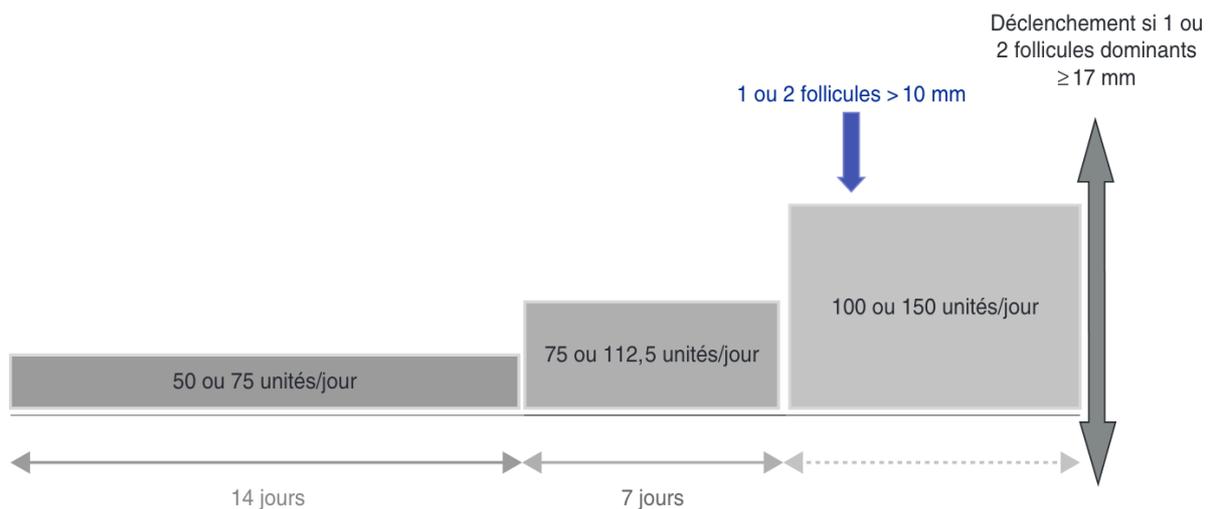


FIGURE 8 : PROTOCOLE D'INDUCTION D'OVULATION "STEP-UP CHRONIC LOW-DOSE" PAR FSH (12)

Ce protocole comprend une dose initiale de 50 à 75 UI par jour pendant 14 jours. Puis, à l'issue de ce délai, la dose est augmentée de moitié (25 à 37,5 UI) tous les 7 jours jusqu'à obtention d'une réponse ovarienne (follicule de plus de 10 mm et/ou estradiolémie ≥ 100 pg/ml). La dose quotidienne est alors maintenue jusqu'à ce que le follicule dominant atteigne un diamètre d'au moins 17 mm (12) (126).

L'ovulation est ensuite déclenchée au moyen d'une dose unique de 250 µg de choriogonadotropine alfa recombinante (hCG, OVITRELLE®). Il est recommandé d'avoir un rapport sexuel le jour même et le lendemain de l'injection d'OVITRELLE®. Cette injection n'est pas toujours nécessaire ; il arrive que l'ovulation se déclenche spontanément (139).

Afin de réduire les risques de grossesse multiple et de SHSO, l'ovulation ne sera déclenchée que si moins de 3 follicules matures (follicules > 14 mm) se sont développés. Dans le cas contraire (cycles surstimulés), l'hCG n'est pas administrée et il est conseillé à la patiente d'éviter les rapports sexuels non protégés (7) (126).

Si une patiente n'obtient pas de réponse folliculaire adéquate après 4 semaines de traitement, il convient d'interrompre le cycle en cours. Une nouvelle stimulation avec une dose initiale plus élevée sera alors envisagée.

Ce protocole « step-up chornic low-dose » permet de réduire le risque de croissance folliculaire multiple. En effet, l'augmentation très progressive des doses permet de cibler plus finement la valeur seuil de FSH nécessaire à un développement mono-folliculaire (valeur variable d'une femme à l'autre et d'un cycle à l'autre chez une même patiente). Les cycles de traitement sont cependant plus longs qu'avec d'autres protocoles (step-up classique ou step-down) (7) (126).

Lorsque six cycles (délai permettant d'obtenir une grossesse chez un peu plus de 50% des patientes résistantes au CC) n'ont pas permis d'obtenir une grossesse, il convient de réévaluer la stratégie thérapeutique (7) (126) (137).

Comme explicité précédemment, les gonadotrophines sont des traitements qu'il convient de manipuler avec prudence dans le cadre de soins spécialisés. En effet, la thérapie doit être initiée et suivie par un clinicien ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité. De ce fait, la prescription des gonadotrophines est réservée à certains spécialistes et, notamment, aux gynécologues (médicaux/obstétriciens) et endocrinologues (140).

La thérapie par gonadotrophines permet d'obtenir de meilleurs résultats en termes de grossesses et de naissances vivantes que les anti-estrogènes oraux (CC et létrozole) (7). Avant toute prescription, il convient toutefois de porter une attention particulière aux risques et contraintes suivantes : l'implication d'une éventuelle grossesse multiple, le risque de SHSO, l'expertise requise pour ce type de stimulation ovarienne et la surveillance intensive que celle-ci exige. La contrainte des injections quotidiennes ainsi que les coûts de médication plus élevés que ceux des agents oraux doivent aussi être pris en compte (7) (126).

3.3.3.4 METFORMINE

Comme pour le traitement de l'hyperandrogénie, l'efficacité de la metformine dans la prise en charge de l'infertilité anovulatoire est modeste et sous-tendue par l'amélioration de l'insulino-résistance. Ces éléments ont donc été développés dans la partie 2.3.4. Prise en charge du risque métabolique.

3.3.3.5 AUTRES TRAITEMENTS

La prise en charge de l'infertilité chez les patientes souffrant de SOPK comprend également d'autres thérapies telles que le drilling ovarien (aussi appelée chirurgie laparoscopique des ovaires et éventuellement discutée en traitement de seconde ligne) ou les techniques de fécondation in vitro (traitement de troisième intention). Ces prises en charge non pharmacologiques ne sont pas développées dans ce manuscrit.

3.3.4 PRISE EN CHARGE DU RISQUE METABOLIQUE

L'insulino-résistance est une affection fréquente chez les patientes atteintes de SOPK, et ce quel que soit leur IMC. Outre les complications métaboliques auxquelles elle est associée, l'insulino-résistance constitue un facteur aggravant les mécanismes physiopathologiques du syndrome. En effet, l'hyperinsulinisme qui lui est secondaire favorise l'hyperandrogénie (cf. 1.3.).

Le traitement de l'insulino-résistance chez les femmes souffrant de SOPK permettrait donc d'agir à deux niveaux :

- La prévention et la prise en charge des complications métaboliques du syndrome ;
- Mais aussi, en théorie, l'amélioration des symptômes d'hyperandrogénie, des irrégularités menstruelles et des troubles de l'ovulation.

La metformine est l'agent insulino-sensibilisant le plus étudié dans le SOPK. Elle est surtout recommandée pour la prévention et la prise en charge de ses complications métaboliques. Nous verrons, qu'en pratique, son efficacité est très modeste sur l'infertilité anovulatoire, les symptômes d'hyperandrogénie et les irrégularités menstruelles.

L'inositol constitue également un agent insulino-sensibilisant prometteur dans la prise en charge du SOPK. Contrairement à la metformine, il n'a pas le statut de médicament mais de complément alimentaire.

3.3.4.1 METFORMINE

L'insulino-résistance est une affection fréquente chez les patientes atteintes de SOPK, y compris lorsqu'elles sont minces. La prise en charge de cette caractéristique métabolique a conduit à utiliser la metformine (GLUCOPHAGE®) dans cette population.

Cette molécule est un anti-diabétique oral appartenant à la famille des Biguanides. Elle agit en diminuant la néoglucogénèse hépatique et améliore la sensibilité périphérique à l'insuline au niveau du foie, des muscles squelettiques, du tissu adipeux et des ovaires (141) (142).

L'utilisation de la metformine est également associée à une stabilité pondérale voire à une modeste perte de poids. Enfin, elle permet de prévenir / traiter le diabète de type 2 et réduit les complications micro et macro-vasculaires qui lui sont associées (141) (142).

Les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du SOPK ont réévalué la position de la metformine dans la stratégie thérapeutique. Celle-ci est dorénavant proposée, en complément des mesures hygiéno-diététiques, chez toutes les femmes ayant un SOPK avec un IMC ≥ 25 kg/m² et /ou avec un risque métabolique important (facteur de risque de diabète, intolérance au glucose, groupe ethnique à haut risque). En effet, il existe des preuves que la metformine améliore le poids, l'IMC, le rapport taille-hanche, les taux de testostérone et les taux de triglycérides chez ces patientes (7).

Il convient de noter qu'en France la metformine ne dispose pas d'AMM pour les patients non diabétiques. Toutefois, les bénéfices apportés par cette molécule dans le SOPK, son faible coût, sa disponibilité et son faible profil d'effets indésirables soutiennent son utilisation dans cette population (7) (27).

Bien qu'elle soit responsable d'effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit, etc.), la metformine est généralement bien tolérée et ne provoque pas d'hypoglycémie (27) (142).

Les effets gastro-intestinaux sont généralement dose-dépendants. Ils surviennent le plus souvent à l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la grande majorité des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'augmenter progressivement la dose (augmentation de 500 mg une à deux fois par semaine) et de les fractionner en 2 ou 3 prises quotidiennes. Lors de la délivrance, le pharmacien pourra également conseiller une administration au cours ou à la fin des repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Ces éléments doivent impérativement être discutés avec les patientes afin d'assurer l'adhésion au traitement (7) (142).

L'utilisation à long terme de la metformine peut également réduire les taux sériques de vitamine B12. Une surveillance régulière peut donc être nécessaire chez les patientes à risque de carence et un traitement correctif peut être prescrit selon les besoins (7) (142).

Par ailleurs, en diminuant l'insulino-résistance et donc l'hyperinsulinémie, la metformine permettrait de réduire l'hyperandrogénie et notamment l'hyperandrogénie intra-ovarienne (facteur impliqué dans l'altération de la folliculogénèse du SOPK). De ce fait, la metformine est également proposée pour la prise en charge des infertilités anovulatoires (cf. annexe 2) et des symptômes d'hyperandrogénie et irrégularités menstruelles (cf. annexe 1) (7) (128).

En ce qui concerne l'infertilité anovulatoire ; une revue Cochrane a montré une supériorité modeste de la metformine par rapport au placebo sur les taux d'ovulation, les taux de grossesses et de naissances vivantes chez les femmes atteintes de SOPK (143). Il existe cependant des agents inducteurs d'ovulation plus efficaces que la metformine (cf. 2.3.3). Cette dernière peut toutefois convenir à des femmes jeunes qui souhaiteraient éviter un monitoring contraignant et/ou qui ne souhaitent pas prendre le risque d'une grossesse multiple (7) (128). La metformine peut aussi être utilisée en adjonction au CC chez les patientes obèses et/ou résistantes au CC seul pour améliorer les taux d'ovulation et de grossesse (7) (128). De la même façon, la metformine peut être associée aux gonadotrophines chez les femmes résistantes au CC pour améliorer les résultats en termes d'ovulation, de grossesse mais aussi de naissances vivantes (7).

Pour les symptômes d'hyperandrogénie et irrégularités menstruelles ; la metformine n'exerce que des changements légers à modérés et son efficacité a été rapportée comme étant inférieure au traitement par COC. Les dernières directives pour la prise en charge du SOPK propose cependant l'adjonction de la metformine aux COC et mesures hygiéno-diététiques lorsque cette première association n'a pas permis d'atteindre les objectifs escomptés. Cette recommandation est valable pour les femmes en surpoids ou obèses et s'applique également aux adolescentes (7) (27).

3.3.4.2 MYO-INOSITOL

Les inositols sont des polyols cycliques (C₆H₁₂O₆) présents chez tous les êtres vivants et participant à de nombreuses voies métaboliques. Ces composés existent sous la forme de neuf stéréo-isomères différents. Le myo-inositol est le plus important et le plus largement répandu dans la nature. S'il peut être synthétisé par le corps humain, on le retrouve aussi couramment dans l'alimentation notamment dans les céréales, les noix, les légumineuses, certains fruits et dans la viande (144) (145).

Le myo-inositol est un second messager de l'insuline principalement impliqué dans l'absorption cellulaire du glucose. Il agirait également au niveau de l'ovaire comme un second messager de la FSH. Par ailleurs, il semblerait que le métabolisme de l'inositol soit souvent altéré chez les femmes atteintes de SOPK. En effet, un déséquilibre entre myo-inositol et D-chiro-inositol ovarien serait responsable d'effets délétères sur le métabolisme du glucose et la santé reproductive de ces femmes (144) (145).

Au cours de la dernière décennie, un certain nombre d'études ont rapporté qu'une supplémentation orale en myo-inositol permet une amélioration des perturbations métaboliques (insulino-résistance), hormonales (hyperandrogénie) et ovulatoires (régularité et fréquence des cycles ovulatoires, meilleure qualité et maturation des ovocytes) chez les patientes présentant un SOPK (144) (145) (146) (147). Certaines données suggèrent également une amélioration des taux de grossesse et un bénéfice potentiel pour diminuer le risque de diabète gestationnel (144) (146) (148).

Ces résultats prometteurs restent cependant de faible niveau de preuve et de nombreuses questions demeurent (149) (150). De plus larges études sont donc nécessaires pour valider les bénéfices du myo-inositol chez les patientes présentant un SOPK.

En France, le myo-inositol est essentiellement retrouvé en association avec l'acide folique dans des produits destinés aux femmes désirant une grossesse. Il est ainsi disponible dans Gametix F[®], Gynositol[®] ou encore Zytolia[®]. Ces trois produits comportent la même dose

journalière de myo-inositol (4000 mg) et d'acide folique (400 µg⁵) mais différent par leur composition en oligo-éléments et autres vitamines.

Si Gametix F[®] a un statut de complément alimentaire, Gynositol[®] et Zytolia[®] correspondent à des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS). Ces deux produits comportent donc des allégations visant spécifiquement les besoins nutritionnels des femmes atteintes de SOPK (151) (152) .

D'après les recommandations internationales pour la prise en charge de ce syndrome, les patientes peuvent utiliser ces compléments alimentaires ou DADFMS. En effet, les preuves émergentes de l'intérêt du myo-inositol dans le SOPK, son excellente tolérance clinique, sa disponibilité et son coût faible à modéré sont autant d'arguments qui favorisent son utilisation (7).

Les guidelines internationales rappellent toutefois que l'inositol doit être considéré comme une thérapie expérimentale dans le SOPK. Elles spécifient également que les données actuelles sont insuffisantes pour formuler une recommandation fondée sur des preuves (7).

Comme pour toute supplémentation ou thérapie complémentaire, les femmes qui prennent ces produits sont encouragées à en informer leur équipe soignante.

⁵ Dose recommandée en période pré-conceptionnelle et jusqu'à 8 semaines de grossesse pour la prévention des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural.

4 PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SOPK

La prise en charge du SOPK est complexe et pluridisciplinaire. Elle peut nécessiter l'intervention de divers professionnels qu'ils soient médicaux, paramédicaux ou que leur travail soit centré sur l'activité physique. Il peut s'agir de médecins généralistes, gynécologues, endocrinologues, dermatologues, psychiatres, mais aussi de diététiciens, psychologues ou coachs sportifs. Le pharmacien, par sa place centrale et régulière auprès des patientes, tient une place de choix pour les accompagner dans ce parcours de soin complexe. Il centralise l'ensemble des ordonnances, les analyse conjointement et peut repérer les symptômes évocateurs de la pathologie. Ainsi, il peut orienter la patiente vers un professionnel de santé qualifié pour examiner ces symptômes et établir un diagnostic.

Le contact régulier du pharmacien avec les patientes en fait, par ailleurs, un professionnel de santé privilégié pour relayer et encourager les interventions sur le mode de vie. Il est primordial de rappeler aux patientes que les mesures hygiéno-diététiques constituent le premier traitement du SOPK. Le pharmacien doit donc les inviter à adopter un régime alimentaire équilibré et pratiquer une activité physique régulière.

Outre les règles hygiéno-diététiques, la prise en charge du SOPK est symptomatique et essentiellement pharmacologique. Le pharmacien, spécialiste du médicament, a donc toute sa place auprès des patientes pour répondre à leurs éventuelles interrogations et assurer le bon usage des traitements qui leur seront prescrits. Cela est d'autant plus vrai que la plupart des médicaments utilisés dans la prise en charge du SOPK correspondent à des prescriptions hors AMM. L'information concernant les traitements est donc plus difficile d'accès. En effet, les patientes ne pourront pas se référer aux notices ou RCP des médicaments pour trouver les réponses à leurs interrogations.

Le pharmacien peut également sensibiliser les patientes aux complications qui peuvent survenir avec le SOPK. Les informer qu'elles ont un risque plus élevé de complications métaboliques (surpoids, dyslipidémie, hypertension, diabète, etc.) peut, par exemple, motiver l'adoption des mesures hygiéno-diététiques. Les complications liées à la reproduction, si elles sont amenées par la patiente, peuvent aussi être discutées. Ces complications peuvent, encore

une fois, motiver l'adoption d'un mode de vie plus sain, voire une perte de poids lorsqu'elle est nécessaire. Elles peuvent aussi permettre d'anticiper un projet de grossesse potentiellement plus compliqué chez les patientes souffrant du SOPK.

Les traitements permettant la prévention de l'hyperplasie endométriale peuvent également être abordés. Il n'est, par exemple, pas conseillé de suspendre sa contraception en l'absence d'un désir de grossesse. Outre le risque d'une grossesse spontanée imprévisible malgré les irrégularités menstruelles, la contraception hormonale permet de protéger l'endomètre d'un risque plus élevé de cancer (surtout chez les femmes ayant des cycles de plus de 90 jours). Si la patiente souhaite suspendre sa contraception, il conviendra donc de l'orienter vers son médecin pour en discuter.

D'une manière générale, la connaissance de la pathologie et de ses différentes complications permet de rendre les patientes plus autonomes, plus investies et pro-actives dans leur prise en charge. Cet engagement accru est, par ailleurs, associé à une meilleure qualité de vie. Le pharmacien peut donc contribuer à informer les patientes sur leur pathologie et les stratégies thérapeutiques qui permettent de la prendre en charge. La délivrance de ces informations doit s'accompagner d'une invitation à consulter régulièrement leur médecin généraliste et/ou leurs spécialistes. En effet, une réévaluation du traitement et un contrôle régulier des facteurs de risques cardio-métaboliques sont essentiels (mesure de la tension artérielle, profils glucidiques/lipidiques etc.) pour leur prise en charge.

Lorsque des complications ou comorbidités sont déjà présentes, le pharmacien est souvent d'autant plus mobilisé. En effet, qu'elles soient métaboliques, reproductives ou psychologiques, la prise en charge de ces complications peut nécessiter l'administration de médicaments supplémentaires. Ces dernières ainsi que les conseils relatifs à leur bon usage seront nécessairement dispensés par le pharmacien. Si plusieurs traitements sont prescrits à la patiente, une analyse des potentielles interactions médicamenteuses sera également nécessaire.

Enfin, il apparaît que les femmes atteintes du SOPK sont particulièrement en demande d'informations concernant leur pathologie, ses complications et les traitements médicaux (66). Afin de leur apporter des éléments de réponse et d'aider le pharmacien dans son

accompagnement, une fiche patient sur le SOPK et sa prise en charge a été élaborée (annexe 3. recto et annexe 4. verso de la fiche). Elle permet de synthétiser les deux premières parties théoriques de ce manuscrit en un outil pratique que le pharmacien pourra mettre à disposition des patientes.

CONCLUSION

Le SOPK est la maladie hormonale la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. Bien que la physiopathologie du syndrome soit aujourd'hui mieux comprise, elle reste un enjeu majeur de la recherche en endocrinologie et gynécologie. Il est toutefois admis que l'hyperandrogénie ovarienne constitue l'élément fondateur du syndrome. Elle est responsable des signes cliniques d'hyperandrogénie et induirait secondairement un trouble de la folliculogénèse. La résistance à l'insuline, décrite depuis longtemps dans le SOPK, ne serait donc pas un facteur causal mais plutôt un facteur aggravant l'hyperandrogénie. Les recherches tentent maintenant d'élucider les origines génétiques et épigénétiques de la maladie. En effet, élucider les mécanismes qui sous-tendent l'héritabilité élevée du SOPK reste essentiel.

Les dernières recommandations internationales de 2018 ont permis d'actualiser les critères diagnostiques et d'uniformiser le bilan et la prise en charge du SOPK. Ces lignes directrices guident la pratique clinique et les stratégies thérapeutiques sont aujourd'hui relativement bien codifiées. Le diagnostic repose sur les critères de Rotterdam : irrégularités du cycle menstruel, hyperandrogénie clinique et/ou biologique et ovaires d'aspect polykystique à l'échographie. Deux de ces conditions sont nécessaires pour pouvoir poser le diagnostic. S'il existe un certain nombre d'outils thérapeutiques pour prendre en charge les manifestations du SOPK, ces derniers restent strictement symptomatiques. En effet, il n'existe toujours pas de traitement spécifique et/ou curatif du SOPK. Les recherches en cours, en améliorant la compréhension des mécanismes physiopathologiques du syndrome, pourraient permettre d'y remédier.

La prise en charge du SOPK est complexe et pluridisciplinaire. Comme pour de nombreuses maladies chroniques, le pharmacien pourrait jouer un rôle d'accompagnement, voire orienter les patientes dans leur parcours de soin.

En effet, ce professionnel du médicament a toute sa place auprès des patientes pour s'assurer du bon usage des traitements qui leur seront prescrits. Il peut également leur apporter des renseignements sur la stratégie thérapeutique mise en place par le médecin ou proposer des alternatives lorsque les traitements sont mal tolérés / contre-indiqués. Son

contact régulier auprès des patientes en fait également un professionnel de santé privilégié pour relayer et encourager la mise en place des mesures hygiéno-diététiques. Le pharmacien se doit de rappeler aux patientes que l'optimisation du mode de vie correspond au premier traitement du SOPK. Il peut aussi s'assurer que celles-ci consultent régulièrement leur médecin afin d'évaluer les facteurs de risque cardio-métaboliques inhérents à la pathologie.

Si l'accompagnement du pharmacien semble approprié une fois le diagnostic posé, celui-ci peut également agir en amont de la prise en charge. Il peut repérer les symptômes évocateurs du syndrome et orienter les patientes vers un professionnel de santé qualifié pour les examiner et établir un diagnostic. Cela apparaît d'autant plus important dans un contexte de pénurie générale des professionnels de santé. En effet, les patientes rapportent des consultations de plus en plus courtes au cours desquelles il peut être difficile de discuter des manifestations très hétérogènes du syndrome. Un entretien préalable avec le pharmacien peut donc mettre en lumière les différents symptômes qu'il conviendra de porter à l'attention du médecin.

Un diagnostic précoce dans le SOPK est, par ailleurs, très important pour limiter et/ou retarder la survenue de complications métaboliques (prise de poids, insulino-résistance, diabète, etc). La prévention de ces dernières est primordiale puisqu'elles peuvent aussi aggraver l'hyperandrogénie et la présentation générale du syndrome. Ainsi, un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée, et reposant sur un travail pluridisciplinaire, permet d'améliorer la qualité de vie des patientes.

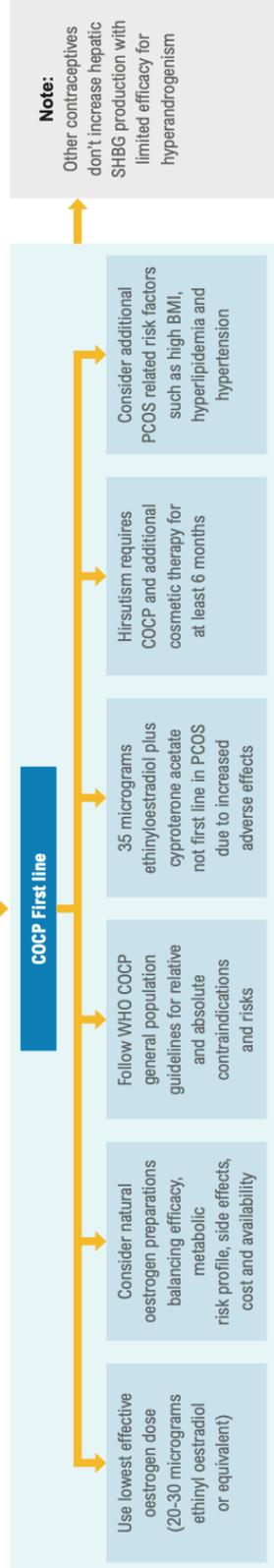
ANNEXE 1 : ALGORITHME DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE L'HYPERANDROGENIE (59)

Algorithm : Pharmacological treatment for non-fertility indications

Off label prescribing: COCPs, metformin and other pharmacological treatments are generally off label in PCOS, as pharmaceutical companies have not applied for approval in PCOS. However, off label use is predominantly evidence-based and is allowed in many countries. Where it is allowed, health professionals should inform women and discuss the evidence, possible concerns and side effects of treatment.

In those with a clear PCOS diagnosis or in adolescents at risk of PCOS (with symptoms)

Education + lifestyle + first line pharmacological therapy for hyperandrogenism and irregular cycles



Second line pharmacological therapies

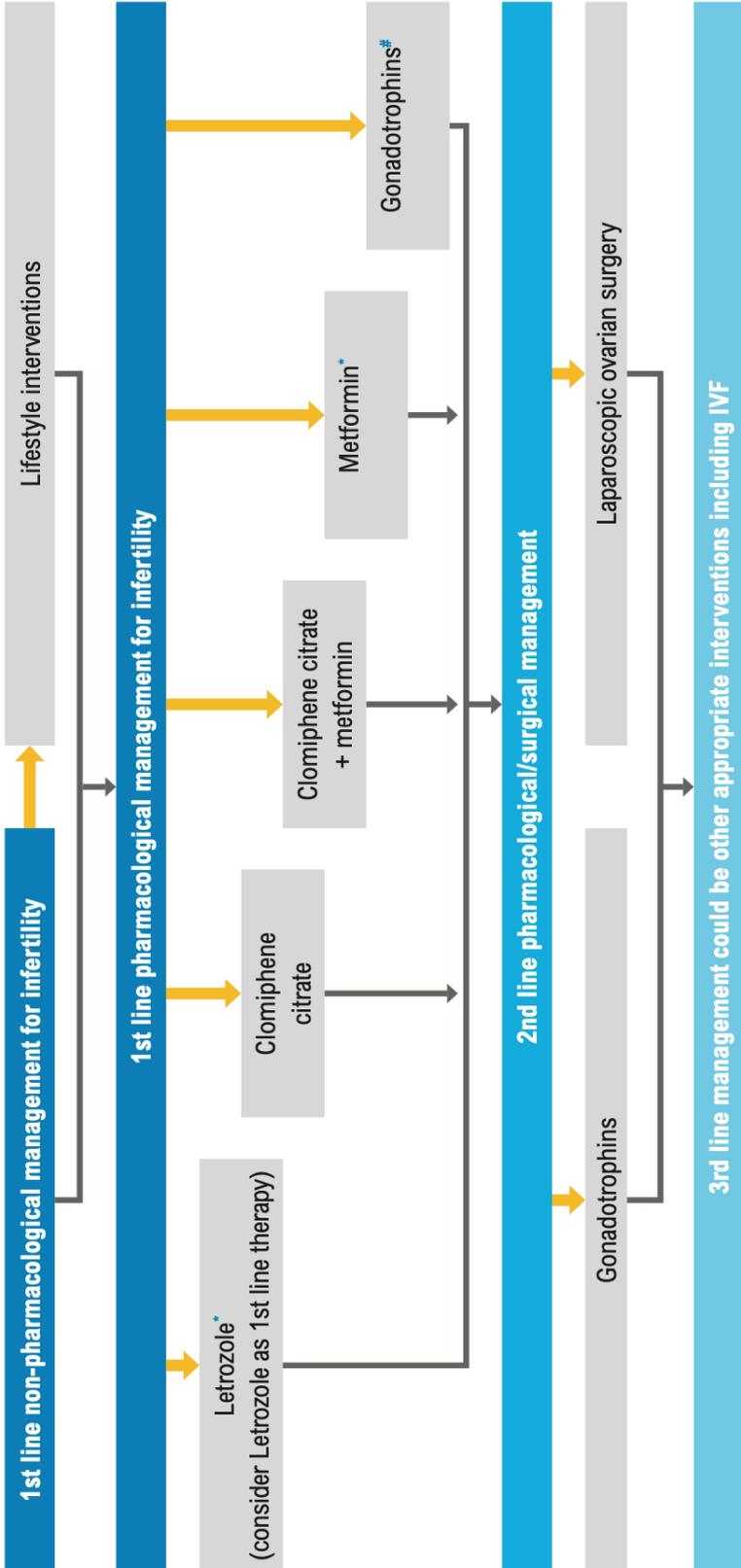
<p>COCP + lifestyle + metformin</p> <p>No COCP preparation is superior in PCOS. Should be considered in women with PCOS for management of metabolic features, where COCP + lifestyle does not achieve goals. Could be considered in adolescents with PCOS and BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ where COCP and lifestyle changes do not achieve desired goals. Most beneficial in high metabolic risk groups including those with diabetes risk factors, impaired glucose tolerance or high-risk ethnic groups.</p>	<p>COCP + anti-androgens</p> <p>Evidence in PCOS relatively limited. Anti-androgens must be used with contraception to prevent male fetal virilisation. Can be considered after 6/12 cosmetic treatment + COCP if they fail to reach hirsutism goals. Can be considered with androgenic alopecia.</p>
<p>Metformin + lifestyle</p> <p>With lifestyle, in adults should be considered for weight, hormonal and metabolic outcomes and could be considered in adolescents. Most useful with BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ and in high risk ethnic groups. Side-effects, including GI effects, are dose related and self-limiting. Consider starting low dose, with 500mg increments 1-2 weekly. Metformin appears safe long-term. Ongoing monitoring required and has been associated with low vitamin B12.</p>	

Anti-obesity medications can be considered with lifestyle as per general population guidelines, considering cost, contraindications, side effects, availability and regulatory status and avoiding pregnancy when on therapy.

Inositol (in any form) should currently be considered experimental in PCOS, with emerging evidence of efficacy highlighting the need for further research.

For more information on PCOS, see the [International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018](http://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchtri/pcos) available at: www.monash.edu/medicine/sphpm/mchtri/pcos
© Monash University

Algorithm : Treatment of infertility

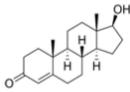


* **Off label prescribing:** Letrozole, COCPs, metformin and other pharmacological treatments are generally off label in PCOS, as pharmaceutical companies have not applied for approval in PCOS. However, off label use is predominantly evidence-based and is allowed in many countries. Where it is allowed, health professionals should inform women and discuss the evidence, possible concerns and side effects of treatment.

Gonadotrophins could be considered as first line treatment, in the presence of ultrasound monitoring, following counselling on cost and potential risk of multiple pregnancy, in women with PCOS with anovulatory infertility and no other infertility factors.

Le Syndrome des Ovaires Polykystiques

Le SOPKoi ?



- ✓ Maladie hormonale la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. On estime qu'elle affecte environ une femme sur dix dans le monde.
- ✓ Dû à un dérèglement hormonal entraînant une production excessive d'androgènes (testostérone notamment). Ce déséquilibre hormonal est responsable des symptômes de la maladie.

Les symptômes
(Apparition et intensité variable)

- Irrégularités menstruelles** (cycles longs >35 jours, absence de règles)
- Pilosité excessive** (visage, thorax, ventre, dos ; etc.) = *hirsutisme*
- Perte de cheveux** (partie supérieure du crâne) = *alopécie*
- Acné** (souvent inflammatoire)
- Taches brunes** (nuque, aisselles, intérieur des cuisses) = *acanthosis nigricans*
- Prise de poids** (ou difficultés à perdre du poids)

Le diagnostic

Seul un **examen gynécologique** et/ou **endocrinologique** permet de confirmer le diagnostic. Celui-ci repose sur la présence variable de **deux critères sur trois parmi les suivants** :

1	2	3
Oligo-anovulation	Hyperandrogénie Clinique et/ou Biologique	Aspect d'ovaires multifolliculaires à l'imagerie
Trouble chronique de l'ovulation. Souvent révélé par des irrégularités menstruelles	Hirsutisme, acné, alopécie, etc. / Taux élevé d'androgènes (testostérone ++ dans le sang)	Non recommandé chez les jeunes femmes / échographie pratiquée seulement si critère 1 OU 2 présent

Les complications (en l'absence de prise en charge)

Difficultés à concevoir (voire infertilité)	Risques cardio-métaboliques (Hypertension, surpoids, diabète, dyslipidémie, etc.)	Syndrome d'apnée du sommeil	Impact sur le bien-être émotionnel / Anxiété	Cancer de l'endomètre
--	--	------------------------------------	---	------------------------------

Le SOPK nécessite un diagnostic et une prise en charge précoce afin d’améliorer votre santé globale. Il est conseillé de consulter régulièrement votre gynécologue et/ou endocrinologue. Votre pharmacien se tient à votre disposition pour accompagner votre prise en charge.

Mesure hygiéno-dététiques

Adoptez un mode de vie sain permet de mieux contrôler la maladie

- ✓ Régime alimentaire équilibré
- ✓ Activité physique régulière
- ✓ Perte de 5 à 10% du poids, si nécessaire

Pour les irrégularités menstruelles

 Contraceptifs oraux Combinés de préférence (COC) Équilibre les niveaux d'hormones et régule les cycles	 Metformine Notamment en cas de surpoids. Améliore les cycles, l'ovulation et les caractéristiques métaboliques	 Si \emptyset contraceptifs et < 4 cycles menstruels / an Une attention particulière et un traitement médical sont requis
---	---	---

Pour les symptômes d'hyperandrogénie

Hirsutisme	Acné	Alopécie
Contraceptifs oraux* *Réévaluation après 6 mois de traitement minimum. Un anti-androgène (spironolactone, acétate de cyprotérone) pourra être prescrit en cas d'échec		
+ Méthodes cosmétiques : Décoloration, épilation, laser, électrolyse	+ Soin lavant doux (type Syndet) +/- traitement spécifique (local ou per os) selon sévérité	+/- Minoxidil 2% (Traitement local)

Pour l'infertilité anovulatoire, si désir de grossesse

 Envisager de planifier votre/vos grossesse(s) avant 35 ans, si possible	 Un accompagnement médical peut vous être proposé en cas de difficultés	1^{ère} intention Inducteur d'ovulation par voie orale (Citrate de clomifène / Létrozole)	2^{ème} intention Inducteur d'ovulation par injections (Gonadotrophines) OU Chirurgie des ovaires	3^{ème} intention Technique de Fécondation In Vitro (FIV)
--	---	---	---	--

Pour limiter les risques cardio-métaboliques

	Mesures hygiéno-dététiques +/- Metformine <ul style="list-style-type: none"> • aide à prévenir la prise de poids • aide à équilibrer les hormones et les triglycérides • aide à réduire le risque de développer un diabète
--	---

Votre conseil :

BIBLIOGRAPHIE

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 janv 1935;29(2):181-91.
2. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1 févr 2016;214(2):247.e1-247.e11.
3. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 30 juin 2017;26(3):555-8.
4. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. janv 2004;81(1):19-25.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2006;91(11):4237-45.
6. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2018;89(3):251-68.
7. Guideline [Internet]. Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI). [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>
8. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 1 déc 2016;31(12):2841-55.
9. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. juill 2016;106(1):6-15.
10. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
11. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 sept 2007;36(5):423-46.

12. Robin G, Peigne M, Rolland AL, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Le syndrome des ovaires polykystiques. In: *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 29 sept 2021]. p. 159-77. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294759659000131>
13. Jonard S, Dewailly D. Physiopathologie du syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) - Pathophysiology of polycystic ovary syndrome.
14. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 7 juill 2016;375(1):54-64.
15. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun*. 12 janv 2016;7(1):10055.
16. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-95.
17. Cédric-Durnerin I. Insulinorésistance, syndrome des ovaires polykystiques et syndrome métabolique [Internet]. *Gynécologie Obstétrique Pratique*. 2011 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.gynecologie-pratique.com/journal/article/insulinoresistance-syndrome-des-ovaires-polykystiques-et-syndrome-metabolique>
18. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril*. août 2004;82(2):421-9.
19. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 22 déc 2016;2(1):16057.
20. Dumont A, Robin G, Dewailly D. Anti-müllerian hormone in the pathophysiology and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. déc 2018;25(6):377-84.
21. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update*. nov 2016;22(6):709-24.
22. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 15 juin 1998;101(12):2622-9.

23. Maciel GAR, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2004;89(11):5321-7.
24. Gourbesville C, Kerlan V, Reznik Y. Le syndrome des ovaires polykystiques : quelles nouveautés en 2019 ? *Annales d'Endocrinologie.* sept 2019;80:S29-37.
25. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 juin 2006;91(6):2100-4.
26. Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ, Laven JSE, Stepto NK, Moran LJ, et al. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *J Clin Med.* 3 oct 2019;8(10):1606.
27. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 mars 2021;106(3):e1071-83.
28. Transmission du SOPK de mère en fille : l'épigénétique en cause · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/transmission-sopk-mere-en-fille-epigenetique-en-cause/>
29. Pugeat M, Dewailly D. Epigenetics suggests new perspectives for the treatment of polycystic ovary syndrome: Transgenerational effect of fetal exposure to Antimüllerian Hormone. *Annales d'Endocrinologie.* 1 avr 2021;82(2):71-3.
30. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 16 juill 2016;14(1):38.
31. Doretto L, Mari FC, Chaves AC. Polycystic Ovary Syndrome and Psychotic Disorder. *Front Psychiatry.* 10 juin 2020;11:543.
32. Yum SK, Kim T, Hwang MY. Polycystic ovaries is a disproportionate signal in pharmacovigilance data mining of second generation antipsychotics. *Schizophrenia Research.* 1 sept 2014;158(1):275-6.
33. Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Research.* 1 nov 2011;97(1):73-82.
34. Fénichel P, Rougier C, Hiéronimus S, Chevalier N. L'origine du syndrome des ovaires micropolykystiques est-elle génétique, environnementale ou développementale ? 2018;20.

35. Corbel T, Gayraud V, Puel S, Lacroix MZ, Berrebi A, Gil S, et al. Bidirectional placental transfer of Bisphenol A and its main metabolite, Bisphenol A-Glucuronide, in the isolated perfused human placenta. *Reprod Toxicol*. août 2014;47:51-8.
36. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect*. sept 2010;118(9):1217-22.
37. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):E480-484.
38. Garad RM, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome: improving policies, awareness, and clinical care. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 1 juin 2020;12:112-8.
39. Droumaguet C, Salenave S, Brailly-Tabard S, Young J. Hyperandrogénie et hirsutisme [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/247867/hyperandrogenie-et-hirsutisme>
40. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*. 1 janv 2010;16(1):51-64.
41. Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1 août 2012;163(2):165-9.
42. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human Reproduction Update*. 1 mars 2012;18(2):146-70.
43. Meczekalski B, Niwczyk O, Kostrzak A, Maciejewska-Jeske M, Bala G, Szeliga A. PCOS in Adolescents—Ongoing Riddles in Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2023;12(3):1221.
44. Peña AS, Codner E, Witchel S. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review. *Diagnostics*. août 2022;12(8):1931.
45. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *La Presse Médicale*. 1 nov 2013;42(11):1487-99.

46. Douik F, Kammoun I, Braham M, Bouyahia M, Khrouf M, Ben Salem L, et al. L'hyperandrogénie clinique durant l'adolescence est-elle prédictive d'un syndrome des ovaires polykystiques à l'âge adulte ? *Annales d'Endocrinologie*. 1 sept 2017;78(4):279.
47. Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K, Ferahbas A, Uludag SZ, Aygen E, et al. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1 avr 2017;211:21-5.
48. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and Sterility*. 1 mai 2001;75(5):889-92.
49. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Kowalczyk K, Biernacka-Bartnik A, Madej P. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. juill 2018;22(14):4411-8.
50. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. oct 2017;6(4):300-12.
51. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 nov 2016;37:98-118.
52. Shapiro J. Hair Loss in Women. *New England Journal of Medicine*. 18 oct 2007;357(16):1620-30.
53. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, et al. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juill 2019;104(7):2875-91.
54. Firooz A, Estarabadi AR, Zartab H, Hasanzadeh H, Dowlati Y. Classification and Scoring of Androgenetic Alopecia (Male and Female Pattern). In: Humbert P, Maibach H, Fanian F, Agache P, éditeurs. *Measuring the Skin* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 25 oct 2021]. p. 1-7. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-26594-0_101-1
55. Guéchet J, Fiet J. Dosage de la testostérone plasmatique : difficultés méthodologiques et intérêt physiopathologique [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/221396/dosage-de-la-testosterone-plasmatique-difficultes->
56. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Medicine*. 24 mars 2020;18(1):72.

57. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 1 avr 2015;
58. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. *Endocrine Practice*. 1 nov 2015;21(11):1291-300.
59. Practice Tools for Health Practitioners [Internet]. Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI). [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/resources/practice-tools-for-health-practitioners>
60. Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, et al. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed? *Human Reproduction*. 1 déc 2010;25(12):3117-22.
61. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertility and Sterility*. 1 févr 2011;95(2):702-706.e2.
62. Chapelière S, Mathiot A, Franchi-Abella S, Adamsbaum C. Comment réaliser une Échographie pelvienne de l'enfant et de l'adolescente ? [Internet]. Elsevier Connect. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/gyneco-sage-femme/comment-realiser-une-Echographie-pelvienne-de-lenfant-et-de-ladolescente->
63. 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. *Reprod Biol Endocrinol*. 21 déc 2015;13:137.
64. Raverot G. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. (Les référentiels des collèges).
65. Bry-Gauillard H. Ovaire polykystique : bien le définir sans en voir partout [Internet]. *Gynécologie Obstétrique Pratique*. 2020 [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.gynecologie-pratique.com/journal/article/005341-ovaire-polykystique-bien-definir-en-voir-partout>
66. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur:

<https://academic.oup.com/jcem/article/102/2/604/2972079>

67. Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, Schulkin J, Cooney L, Teede H. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 1 juin 2017;107(6):1380-1386.e1.
68. Chemerinski A, Cooney L, Shah D, Butts S, Gibson-Helm M, Dokras A. Knowledge of PCOS in physicians-in-training: identifying gaps and educational opportunities. *Gynecological Endocrinology*. 2 oct 2020;36(10):854-9.
69. Pugeat M, Dewailly D. Patient requests for improved diagnosis and information in polycystic ovary syndrome. *Annales d'Endocrinologie*. 1 oct 2020;81(5):473-5.
70. Authier M, Normand C, Jego M, Gaborit B, Boubli L, Courbiere B. Qualitative study of self-reported experiences of infertile women with polycystic ovary syndrome through on-line discussion forums. *Annales d'Endocrinologie*. 1 oct 2020;81(5):487-92.
71. Fu L, Xie N, Qu F, Zhou J, Wang F. The Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Syndrome in Adolescents: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. janv 2023;30(1):28-40.
72. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 25 août 2007;370(9588):685-97.
73. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertility and Sterility*. 1 oct 2018;110(5):794-809.
74. Image: Acanthosis nigricans [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/acanthosis-nigricans>
75. Acanthosis Nigricans in an Adolescent With Metabolic Syndrome [Internet]. *Consultant360*. 2011 [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.consultant360.com/articles/acanthosis-nigricans-adolescent-metabolic-syndrome>
76. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. août 2018;132(2):321-36.
77. Ün B, Dolapçioğlu KS, Güler Okyay A, Şahin H, Beyazit A. Evaluation of hs-CRP and visceral adiposity index in patients with polycystic ovary syndrome by clinical and laboratory findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. sept 2016;204:16-20.

78. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertility and Sterility*. 1 mars 2011;95(3):1048-1058.e2.
79. Consensus statements [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>
80. Mavromati M. Syndrome des ovaires polykystiques : quoi de neuf ? *Rev Med Suisse*. 3 juin 2015;477:1242-5.
81. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/132959/le-syndrome-des>
82. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. oct 2015;21(5):575-92.
83. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. août 2013;78(8):782-5.
84. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2006;91(1):36-42.
85. Andersen ML, Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: Its bidirectional interaction with erectile function. *Sleep Medicine Reviews*. 1 oct 2008;12(5):365-79.
86. Joubert H. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/steatose-hepatique-non-alcoolique-naflDNASH>
87. Falzarano C, Lofton T, Osei-Ntansah A, Oliver T, Southward T, Stewart S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women and Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2022;107(1):258-72.
88. Sarkar M, Terrault N, Chan W, Cedars MI, Huddleston HG, Duwaerts CC, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int*. févr 2020;40(2):355-9.
89. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLOS Medicine*. 28 mars

2018;15(3):e1002542.

90. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 1 mai 2017;32(5):1075-91.

91. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2018;103(6):2116-25.

92. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Öffner AH, Schedlowski M, Mann K, et al. Quality of Life, Psychosocial Well-Being, and Sexual Satisfaction in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 déc 2003;88(12):5801-7.

93. Tay CT, Moran LJ, Wijeyaratne CN, Redman LM, Norman RJ, Teede HJ, et al. Integrated Model of Care for Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med*. janv 2018;36(1):86-94.

94. Dietz de Loos ALP, Jiskoot G, Timman R, Beerthuizen A, Busschbach JJV, Laven JSE. Improvements in PCOS characteristics and phenotype severity during a randomized controlled lifestyle intervention. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 août 2021;43(2):298-309.

95. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary Composition in Restoring Reproductive and Metabolic Physiology in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 févr 2003;88(2):812-9.

96. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011 [cité 12 juin 2022];(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007506.pub3/full>

97. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod*. sept 2003;18(9):1928-32.

98. Romualdi D, Giuliani M, Cristello F, Fulghesu AM, Selvaggi L, Lanzone A, et al. Metformin effects on ovarian ultrasound appearance and steroidogenic function in normal-weight normoinsulinemic women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Fertil Steril*. 1 mai 2010;93(7):2303-10.

99. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a

systematic review. *Human Reproduction Update*. 1 mars 2011;17(2):171-83.

100. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2005;(2):CD003818.

101. Greaves CJ, Sheppard KE, Abraham C, Hardeman W, Roden M, Evans PH, et al. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health*. 18 févr 2011;11(1):119.

102. Dokras A. Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome—risks versus benefits. *Fertility and Sterility*. 1 déc 2016;106(7):1572-9.

103. Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2015;100(3):794-802.

104. Consensus et recommandations de la SFE [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2009 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/consensus-et-recommandations-de-la-sfe/>

105. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2018;103(4):1258-64.

106. ANDROCUR 50 mg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/androcur-50-mg-cp-sec-1072.html>

107. Trémollières F. Contraception orale estro-progestative : quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/690240/contraception-orale-estro-progestative-quelle-diff>

108. Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. Ménopause et risque thromboembolique veineux. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1443741/menopause-et-risque-thromboembolique-veineux-rpc-l>

109. Actualité - Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiome : publication du rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie - ANSM [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-publication-du-rapport-complet-de-letude-de-pharmaco->

epidemiologie

110. Actualité - Acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques) : mesures pour renforcer l'information sur le risque de méningiome - ANSM [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-sous-forme-de-comprimes-doses-a-50-ou-100-mg-androcur-et-ses-generiques-mesures-pour-renforcer-linformation-sur-le-risque-de-meningiome>

111. Broux E, Dewailly D, Catteau-Jonard S. La spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans l'hyperandrogénie féminine. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 févr 2020;48(2):181-6.

112. Liu K, Motan T, Claman P. No 350-Hirsutisme : évaluation et traitement. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 1 nov 2017;39(11):1069-84.

113. Thiede RM, Rastogi S, Nardone B, Sadowsky LM, Rangel SM, West DP, et al. Hyperkalemia in women with acne exposed to oral spironolactone: A retrospective study from the RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports) program. *International Journal of Women's Dermatology*. 1 juill 2019;5(3):155-7.

114. Armanini D, Andrisani A, Bordin L, Sabbadin C. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 1 sept 2016;17(13):1713-5.

115. Searle TN, Al-Niimi F, Ali FR. Spironolactone in dermatology: uses in acne and beyond. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1 déc 2020;45(8):986-93.

116. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2018;103(4):1233-57.

117. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, et al. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juill 2019;104(7):2875-91.

118. Résumé des caractéristiques du produit - CHIBRO-PROSCAR 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67954321&typedoc=R>

119. Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels J. Endocrine evaluation of hirsutism

| Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352647515000325?token=EADDF347D72D9CFC8A4A6ACBC75F89D3FA2D37CFC7C30ABF1F314937B69D3652B496EF01E97863C78FB42763EDF608DC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220527085312>

120. VANIQA 11,5 % crème [Internet]. VIDAL. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vaniqua-11-5-creme-66163.html>

121. Dermatologie SF de. Algorithme de recommandations de prise en charge de l'acné [Internet]. 2020 [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9>

122. Bertoli MJ, Sadoughifar R, Schwartz RA, Lotti TM, Janniger CK. Female pattern hair loss: A comprehensive review. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e14055.

123. ALOPEXY 2 % sol p appl cut [Internet]. VIDAL. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/alopexy-2-sol-p-appl-cut-651.html>

124. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*. 1 janv 2012;97(1):28-38.e25.

125. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 1 sept 2015;16(9):1061-70.

126. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*. 20 nov 2016;22(6):687-708.

127. CLOMID 50 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/clomid-50-mg-cp-4095.html>

128. Bry - Gauillard H. Ovaires polykystiques - Prise en charge de l'infertilité en dehors des indications de FIV [Internet]. *Gynécologie Obstétrique Pratique*. 2021 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.gynecologie-pratique.com/journal/article/006211-ovaires-polykystiques-prise-en-charge-linfertilite-en-dehors-indications-fiv>

129. Merviel P, Bouée S, Ménard M, Le Martelot MT, Roche S, Lelièvre C, et al. Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynécologie Obstétrique Fertilité*

& Sénologie. 1 nov 2017;45(11):623-31.

130. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 mai 2018;2018(5):CD010287.

131. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 10 juill 2014;371(2):119-29.

132. Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 5 nov 2019;25(6):717-32.

133. FEMARA 2,5 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/femara-2-5-mg-cp-pellic-6638.html>

134. Wang R, Kim BV, van Wely M, Johnson NP, Costello MF, Zhang H, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 31 janv 2017;356:j138.

135. Sharma S, Ghosh S, Singh S, Chakravarty A, Ganesh A, Rajani S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One*. 2014;9(10):e108219.

136. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 24 sept 2015;373(13):1230-40.

137. Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique/fichiers?folder=Journes%2Bnationales%252FMAJ%2Ben%2BGO%252F2008%252FGynecologie%2BObstetrique%2B-%2BTome%2BXXXII>

138. Weiss N, Kostova E, Nahuis M, Mol B, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophines pour l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [Internet]. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD010290/MENSTR_gonadotrophines-pour-linduction-de-lovulation-chez-les-femmes-atteintes-du-syndrome-des-ovaires

139. OVITRELLE 250  g sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 16 janv 2023]. Disponible

sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ovitrelle-250-mcg-sol-inj-en-stylo-prerempli-108408.html>

140. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments: 2023. 42e éd. Maloine; 2022.
141. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. mars 2012;122(6):253-70.
142. GLUCOPHAGE 500 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/glucoophage-500-mg-cp-pellic-7615.html>
143. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [cité 30 janv 2023];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013505/full>
144. Facchinetti F, Unfer V, Dewailly D, Kamenov ZA, Diamanti-Kandarakis E, Laganà AS, et al. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2020;31(6):435-47.
145. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Advances in Nutrition*. 1 juill 2022;13(4):1243-66.
146. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1849162.
147. Laganà AS, Rossetti P, Buscema M, La Vignera S, Condorelli RA, Gullo G, et al. Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *International Journal of Endocrinology*. 4 août 2016;2016:e6306410.
148. Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 déc 2015;2015(12):CD011507.
149. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 [cité 19 févr 2023];(11). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003053.pub6/full>
150. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile

women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2018 [cité 19 févr 2023];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012378.pub2/full/fr>

151. GYNOSITOL pdre oral - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/gynositol-pdre-oral-175826.html>

152. ZYTOLIA pdre à diluer - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/zytolia-pdre-a-diluer-212709.html>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.