Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

–

PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE DU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Présenté par Souhaila MOUSTAID

Soutenu le 17 avril 2024 devant le jury constitué de

LESSINGER Jean-Marc, Directeur de thèse

HANDWERK Laurent, Membre du jury

MATZ-WESTPHAL Rachel, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg

Faculté de pharmacie
Université de Strasbourg

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien SIDET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léa FEBBRAIO-KREUTZER

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCAUD	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biopharmacie
Salé	EINHORN	Chimie analytique
Isabelle	EECKMAN	Microbiologie
Philippe	GIORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maryline	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEYER-LIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et biophysique
Jean-Yves	PIRET	Droit économie pharm.
Françoise	ROSS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs praticiens hospitaliers

Julien	SIDET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESTAGGER	Biochimie
Bruno	MACHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉJOURÉ	Pharmacochimique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMBROT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FONROSE	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	KANDE	ingénierie pharmaceutique
Caroline	MILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fereaha	BATZOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elise	BOHRMANN	Biophysique
Aurélie	BOURDEBOUIL	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTAMY	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CAZOT	Toxicologie
Thierry	CHATENGRAU	Pharmacologie
Mariusia	CHIBER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CINDATTI	Pharmacie galénique
Mercedes	DE SIORO	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAM-AUCHAGER	Maitres médicinales
Céline	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KABRENKO	Pharmacochimie
Sonia	LOBSTEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-MESTPHAL	Pharmacologie
Charifa	MEHIAOUI	Chimie
Nathalie	MEDERNACHTER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ MELHORN	Pharmacognosie
Sylvie	ROBICHEY	Parasitologie
Romain	RUETSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRETHELLA	Biostatistiques
Patricia	RAGUIN	Microbiologie
Eléonore	RIAL	Biochimie
Andreas	RUSCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-SALOU	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Vassilios	TZOUANOU	Pharmacognosie
Maria-Viktoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TURBAND	Physiopathologie
Nassera	TOUMI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZHAOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ETIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	MERTA	Biochimie

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Faculté de Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS

Conseil Régional d'Alsace

Je Jure,

en présence des Maitres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mes parents, un grand merci à vous maman et papa de m'avoir permis d'étudier et d'avoir toujours fais en sorte que je sois dans les meilleures conditions pour mener à bien mes projets. Merci à toi maman de t'être toujours battue pour moi et d'avoir fait de ma réussite ta priorité. Merci à toi papa de m'avoir enseignée la discipline et la rigueur.

Merci à mon frère Hamzah, ma sœur Sajida de m'avoir toujours soutenue et d'avoir toujours été respectueux et compréhensifs durant mes études. Merci à mes grands-parents Mouima et Badriss de m'avoir toujours encouragée et de m'avoir couverte de bienveillance et de bons conseils depuis toujours. Merci à vous tous pour le soutien inconditionnel et l'amour que vous me portez, qui sont pour moi un réel moteur dans ma réussite. Votre fierté est pour moi la plus belle récompense que je puisse avoir.

Merci à Marwane, mon mari, qui m'a soutenue tout le long de mes études et qui m'a toujours poussée à donner le meilleur de moi-même. Merci à toi de m'avoir permis de me consacrer à ce travail de thèse dans les meilleures conditions et de partager avec moi ton enthousiasme quant à ma réussite.

J'adresse mes remerciements à mes amies que j'ai rencontrées au début de mes études et qui depuis ce jour ne cessent de m'encourager de me valoriser autant dans la vie privée que professionnelle. Merci à vous toutes, Asmae, Betul, Cheyma, Hajar, Kaoutar, Mariam, Safae et Tesnim d'être celles que vous êtes et de m'apporter autant chaque jour. Merci à vous d'être toujours présentes pour moi.

Merci à ma cousine Yousra qui a partagé les études de pharmacie avec moi, présente dans les moments de doutes comme dans les moments de joie et qui n'a jamais manqué de me motiver dans la réussite de mes projets.

Mes remerciements à tous les membres du jury, Pr. Lessinger, Dr. Matz et Dr.Handwerk de me permettre de soutenir mon mémoire sur ce sujet et de m'avoir portée et encouragée à mener à bien ce travail.
Un grand merci au Dr. Handwerk pour sa patience, son analyse méticuleuse de mon travail et ses conseils qui m'ont fait évoluer tout au long de mon travail de recherche.

Enfin, merci à vous Charlotte et Jean, mes titulaires qui m'ont permis depuis ma 3ème année d'apprendre le métier de pharmacien et m'ont transmis leur savoir-faire. Merci aussi à l'équipe officinale de m'avoir permis de devenir autonome et d'être aujourd'hui réellement passionnée par mon futur métier de pharmacien d'officine.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 12

PARTIE I : DEFINITIONS ET GENERALITES 14

1) Définition 14

2) Épidémiologie 15

3) Rappels sur le cycle sexuel féminin 15

a) Le cycle menstruel et le cycle ovarien 16

b) Contrôle hormonal hypothalamo-hypophysaire 18

c) Synthèse et rôle des androgènes 19

4) Physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) 20

a) Hyperandrogénie ovarienne 20

b) Hyperinsulinémie et insulinorésistance 23

c) AMH, troubles de la maturation folliculaire et anovulation 25

PARTIE II : MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DU SOPK 27

1) Manifestations cliniques les plus fréquentes et diagnostic 27

a) Hyperandrogénie clinique 28

b) Dysfonction ovulatoire 30

c) Bilan hormonal et diagnostics différentiels 31

2) Autres symptômes non spécifiques retrouvés chez les femmes atteintes du SOPK 34

a) Syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) 34

b) Troubles de l'humeur 35

c) Surpoids et obésité 37

3) Risques et complications à moyen et à long terme 37

a) Syndrome métabolique 37

b) Complications cardiovasculaires 39

c) Complications lors de la grossesse 41

d) Cancer de l'endomètre 41

PARTIE III : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 43

1) Prise en charge pharmacologique 43

a) Prise en charge des troubles du cycle menstruel 43

b) Prise en charge de l'infertilité anovulatoire 45

c) Traitements relatifs au risque métabolique 52

d) Traitements des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie 53

2) Prise en charge non pharmacologique 58

a) Mesures hygiéno-diététiques 58

b) Intérêt de la supplémentation nutritionnelle dans le SOPK 60

c) Médecine complémentaire 65

d) Naturopathie : les polyphénols 66

e) Suivi psychologique 66

f) Prise en charge esthétique de l'hirsutisme 67

PARTIE IV : RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI DES FEMMES ATTEINTES DU SOPK 69

1) Matériel et méthodes 70

2) Résultats 69

a) Âge moyen des participantes 69

b) Délai de diagnostic du SOPK 71
c) Symptômes les plus retrouvés 72
d) Complications en lien avec le SOPK 73
e) Complications rencontrées liés à la grossesse 74
f) Pourcentage de femmes traitées et traitements en cours 75
g) Traitements symptomatiques non pharmacologiques 77
h) Place du pharmacien dans le suivi des femmes atteintes du SOPK 78
3) Rôle du pharmacien dans la prise en charge et le suivi du SOPK 80
a) Se former et s'informer a u sujet du SOPK et de sa prise en charge 80
b) S'engager dans le diagnostic, le suivi et le soutien des patientes atteintes du SOPK 81
c) Fiches comptoirs à destination des patientes et des professionnels de santé 84

CONCLUSION 87

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE À DESTINATION DES FEMMES ATTEINTES DU SOPK MEMBRES DE L'ASSOCIATION « ASSO'SOPK » 89

BIBLIOGRAPHIE 92

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

Δ4 : delta-4-androstènedione

ACP : acétate de cyprotérone

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMH : hormone anti-müllerienne

CC : citrate de clomifène

COC : contraception orale combinée

CRAT : centre de référence des agents tératogènes

CYP : cytochrome

DCI : D chiro inositol

DHEA : déhydroépiandrostérone

DHT : dihydrotestostérone

E2 : estradiol

ESHRE : société européenne de reproduction humaine et d'embryologie

FSH: hormone folliculostimulante

FIV: fécondation *in vitro*

GnRH: gonadotropin releasing hormone

hCG: hormone chorionique gonadotrope

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales

HMG : gonadotrophine humaine ménopausique

HOMA : homeostasis model assessment

HSO : hyperstimulation ovarienne

HTA : hypertension artérielle

IA : insémination artificielle

IGF: insulin growth factor

IGF-BP1: insulin-like growth factor binding protein 1

IMC : indice de masse corporelle

IR : insulinorésistance

LH : hormone lutéinisante

MI : myo-inositol

PMA : procréation médicament assistée

RR : risque relatif

SAHOS : syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil

SC : sous-cutané

SFE : société française d'endocrinologie

SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone

SHBG : sex hormone binding globulin

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

T : testostérone

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Dr. Irving Freiler Stein (1887-1976) et Dr. Michael Leo Leventhal (1901-1971)... 12
Figure 2. Évolution des follicules pendant le cycle ovarien 16
Figure 3. Cycles ovarien et utérin 17
Figure 4. Évolution des concentrations hormonales durant le cycle menstruel 18
Figure 5. Contrôle hormonal hypothalamo-hypophysaire 19
Figure 6. Stéroïdogenèse surrénalienne 22
Figure 7. Mécanismes physiopathologiques du SOPK 24
Figure 8. Rôle de l'AMH dans la folliculogénèse 25
Figure 9. Score de Ferriman et Gallwey modifié 28
Figure 10. Échelle de Ludwig 29
Figure 11. Implication de la testostérone dans le mécanisme de l'acné 29
Figure 12. Aspect échographique d'un ovaire sain et « polykystique » 30
Figure 13. Schéma bilan de la démarche diagnostique du SOPK (ESHRE, 2023) 34
Figure 14. Échelle d'évaluation du stress perçu 36
Figure 15. Schéma de la formation d'une plaque d'athérome 39
Figure 16. Facteurs de risque cardiovasculaire chez les femmes ménopausées ayant un SOPK 40
Figure 17. Physiopathologie du cancer de l'endomètre chez les femmes atteintes du SOPK. 42
Figure 18. Les différentes générations de contraceptifs oraux combinés 43
Figure 19. Mécanisme d'action du citrate de clomifène 45
Figure 20. Mécanisme d'action du létrozole 47
Figure 21. Schéma explicatif du protocole agoniste long 49
Figure 22. Schéma explicatif du protocole antagoniste court 50
Figure 23. Schéma récapitulatif des traitements de l'infertilité chez la femme atteinte du SOPK 51
Figure 24. Recommandations de la SFE pour la prise en charge de l'hyperandrogénie chez les femmes atteintes du SOPK 54
Figure 25. Algorithme de prise en charge de l'acné d'après les recommandations de la société française de dermatologie 57
Figure 26. Technique de l'anneau gastrique ajustable 59
Figure 27. Métabolisme de la vitamine D3 60
Figure 28. Effets du rapports MI/DCI en conditions physiologiques 62

Figure 29. Schéma récapitulatif des thérapies complémentaires existantes pour soulager les symptômes du SOPK 69
Figure 30. Âge des participantes par classe d'âge 70
Figure 31. Délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic 71
Figure 32. Âge au moment du diagnostic du SOPK 72
Figure 33. Symptômes les plus retrouvés chez les femmes atteintes du SOPK 72
Figure 34. Complications en lien avec le SOPK 73
Figure 35. Complications liées à la grossesse 73
Figure 36. Pourcentage de femmes traitées ou non 74
Figure 37. Traitements symptomatiques pharmacologiques instaurés 76
Figure 38. Traitements symptomatiques non pharmacologiques instaurés 77
Figure 39. Niveau de satisfaction envers le pharmacien 77
Figure 40. Principales causes de l'insatisfaction des patientes envers leur pharmacien……...78
Figure 41. Intérêt d'un entretien pharmaceutique dans le suivi du SOPK 79
Figure 42. Fiche comptoir à destination de l'équipe officinale 84
Figure 43. Fiche comptoir à destination des patientes 86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Évolution des critères diagnostiques du SOPK 13
Tableau 2. Origine des androgènes sériques chez la femme avant la ménopause 19
Tableau 3. Classification des quatre phénotypes du SOPK 27
Tableau 4. Principaux diagnostics différentiels du SOPK 31
Tableau 5. Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la FID 38
Tableau 6. Gonadotrophines possédant une autorisationd de mise sur le marché dans la prise en charge de l'infertilité anovulatoire 48

OBJECTIF

Ce mémoire a pour objectif d'expliquer ce qu'est le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), comment on en fait le diagnostic et de décrire dans quelle mesure il impacte le quotidien des femmes qui en sont atteintes, car il s'agit d'un syndrome méconnu des professionnels de santé et de la population en générale, ce qui rend le parcours de soin des patientes particulièrement long et difficile. En effet, un retard au diagnostic et une insatisfaction liée à la prise en charge sont souvent rapportés.

La prise en charge thérapeutique du SOPK sera abordée. Nous verrons que son enjeu est double : traiter les effets immédiats de manière à restaurer la fertilité et à améliorer la qualité de vie des patientes et prévenir l'apparition des complications métaboliques, obstétricales et cardiovasculaires. Il n'existe, par ailleurs, que des traitements symptomatiques. Le pharmacien d'officine, expert du médicament, apparaît alors comme un professionnel de santé qualifié pour accompagner les patientes dans leur parcours de soin.

Les femmes atteintes du SOPK étant très demandeuses d'explications sur le syndrome en lui-même ainsi que sur sa prise en charge, j'ai également décidé de mener une enquête de terrain en mettant à disposition des patientes de l'association Asso'SOPK un questionnaire Google Forms (cf. Annexe 1). La contribution de 305 patientes m'a aidée à mieux cerner leur expérience, leur vécu, leurs attentes et l'impact de ce syndrome sur leur qualité de vie au quotidien. [1]

INTRODUCTION

Le SOPK, également appelé dystrophie ovarienne, polykystose ovarienne ou syndrome de Stein-Leventhal du nom des deux médecins américains qui l'ont découvert (Figure 1), est l'un des déséquilibres hormonaux féminins les plus fréquents chez la femme en âge de procréer.

Figure 1. Dr. Irving Freiler Stein (1887-1976) et Dr. Michael Leo Leventhal (1901-1971) [2]

La première description des symptômes d'une femme atteinte du SOPK remonte à 1721. Elle est attribuée à Antonio Vallisneri, un médecin italien, qui avait rapporté des ovaires de taille augmentée, brillants et d'aspect blanc grisâtre chez une femme mariée rencontrant des difficultés à concevoir, sans toutefois pouvoir en élucider le mécanisme physiopathologique. [3]

Mais c'est en 1935 que les docteurs Stein et Leventhal ont décrit pour la première fois ce syndrome après avoir mené une étude sur un groupe de sept femmes présentant des symptômes communs. Chez chacune d'elles, il a été observé un hirsutisme, une obésité, des troubles du cycle menstruel (aménorrhées) et une taille anormale des ovaires avec la présence de nombreux follicules ovariens. [3] L'aspect bosselé des ovaires les a fait penser à la présence de kystes, d'où l'appellation ovaires « polykystiques ». Il s'est avéré plus tard qu'il s'agissait en fait de multiples follicules ovariens au développement inachevé. Ces observations ont été faites après une laparotomie qui consiste à ouvrir la cavité abdominale afin d'observer les organes internes.

Stein et Leventhal ont proposé comme traitement à ces femmes, une résection allant du quart à la moitié des ovaires selon l'atteinte. Il a été observé un retour à la normale des cycles menstruels chez 90 % des patientes et 65 % d'entre elles sont tombées enceintes. [3]

Depuis sa découverte, la définition du SOPK n'a cessé d'évoluer. En 1990, elle était basée sur la présence de deux critères instaurés par le NIH (*National Institutes of Health*) : une hyperandrogénie clinique et/ou biologique ainsi qu'une oligo-anovulation. En 2003, la classification dite de Rotterdam établit une nouvelle liste de critères à l'aide d'un groupe d'experts de l'ESHRE (*European Society of Human*

Reproduction and Embryology) et l'ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*) : oligo/anovulation, hyperandrogénie et critères échographiques. En 2006, l'*Androgen Excess Society* évalue le lien entre les différents phénotypes de SOPK et leur morbidité.

En 2018 puis en 2023, ces critères ont été actualisés. [4] L'évolution des définitions et des critères diagnostiques du SOPK depuis 1990 a été résumée dans le tableau 1 :

Définition	**NIH (*National Institute of Health*) 1990**	**Rotterdam (ESHRE/ASRM) 2003**	**Recommandations internationales 2018**	**Recommandations internationales 2023**
Critères	- HA clinique ou biologique - OA	- HA clinique ou biologique - OA - OPK à l'échographie (≥ 12 follicules de 2 à 9 mm et/ou volume ovarien > 10 mL)	- HA clinique et/ou biologique - Dysfonction ovulatoire - OPK à l'échographie (≥ 20 follicules antraux et/ou volume ovarien > 10 mL)	- HA clinique et/ou biologique - Dysfonction ovulatoire - OPK à l'échographie (≥ 20 follicules antraux et/ou volume ovarien > 10 mL) et/ou concentrations élevées de l'AMH
Diagnostic retenu si	2 critères / 2	2 critères / 3	2 critères / 3	2 critères / 3
	⚠ après exclusion des autres diagnostics différentiels			

Tableau 1. Évolution des critères diagnostiques du SOPK

HA : hyperandrogénie ; OA : oligo-anovulation ; OPK : ovaires polykystiques

Cependant, il s'agit encore aujourd'hui d'une pathologie peu diagnostiquée du fait de son expression clinique variable et de la faible coordination des soins entre les nombreux intervenants dans sa prise en charge.

PARTIE I : DEFINITIONS ET GENERALITES

1) Définition

Le SOPK est une endocrinopathie d'origine ovarienne et hypophysaire qui provoque des perturbations hormonales se traduisant par une production anormalement élevée de testostérone entraînant une hyperandrogénie. L'hyperandrogénie provoque l'apparition de symptômes tels que l'acné, une pilosité excessive voire un hirsutisme ou encore une alopécie. [5] Ces symptômes sont variables d'une femme à l'autre, ne sont pas toujours associés et ne sont pas tous ressentis avec la même intensité, ce qui rend le diagnostic du SOPK complexe. Les femmes atteintes du SOPK présentent pour la majorité des troubles de la fertilité mais également un risque accru d'obésité, d'insulinorésistance et de maladies cardiovasculaires. [6]

D'autres symptômes moins spécifiques peuvent survenir mais restent inconstants, tels que :

- des taches foncées sur la peau (sur la nuque, sous les bras et dans la région de l'aine)
- une fatigue
- une humeur dépressive
- une anxiété
- des apnées du sommeil surtout en cas de surpoids

C'est un syndrome encore méconnu du personnel médical, c'est pourquoi il faut compter de nombreuses années d'errance médicale avant d'arriver à un diagnostic. En effet, selon l'Inserm, le diagnostic est souvent tardif (vers l'âge de 25-30 ans), d'autant plus si l'hyperandrogénie est modérée. [6]

Une autre raison pouvant expliquer ce retard de diagnostic est la prescription d'une pilule contraceptive dès l'apparition d'acné ou de dysménorrhées sans établir d'étiologie au préalable. En effet, la pilule contraceptive agit en masquant ces symptômes gênants pour la patiente, cependant elle ne fait que retarder le diagnostic du SOPK. Bien qu'il s'agisse d'un traitement indiqué en cas de SOPK, il est recommandé d'établir un diagnostic différentiel entre SOPK et d'autres pathologies avant de la prescrire (cf. Partie 2, point 1) c) Bilan hormonal et diagnostic différentiels). [7]

Selon les critères de Rotterdam (2003), revus par l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) et l'*American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) en 2018, puis actualisés en 2023 par un consortium international mené par l'Université australienne Monash, le SOPK est défini lorsqu'on retrouve **au moins deux** des trois critères suivants :

- troubles du cycle menstruel : oligo-ovulation et/ou anovulation
- hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- présence à l'échographie d'au moins 20 follicules antraux (2-9 mm) sur l'un des deux ovaires et/ou volume d'un des deux ovaires augmenté d'au moins 10 mL, avec exclusion des autres étiologies (hyperprolactinémie, hyperplasie congénitale des surrénales, tumeurs sécrétant des androgènes, syndrome de Cushing)

Le seuil de 20 follicules n'est applicable que si l'échographie est réalisée par voie endovaginale et si la fréquence de la sonde endocavitaire est ≥ 8 MHz. Le dosage de l'AMH peut être proposé en alternative à l'échographie chez les adultes. Chez les adolescentes, l'échographie et le dosage de l'AMH ne sont pas recommandés en raison de leur faible spécificité (présence d'ovaires multifolliculaires) et pour éviter des diagnostics par excès. [4]

2) Épidémiologie

Le SOPK touche environ 1 femme en âge de procréer sur 10, ce qui représente 8 à 13 % des femmes. Il est actuellement la 1ère cause d'infertilité féminine par anovulation en France. L'OMS estime que jusqu'à 70 % des femmes touchées ne sont pas encore diagnostiquées. [8]

3) Rappels sur le cycle sexuel féminin

Le cycle sexuel féminin correspond à l'ensemble des phénomènes physiologiques survenant chez la femme afin de préparer son organisme à une éventuelle fécondation. Il comprend 2 cycles distincts mais coordonnés : le cycle ovarien, qui correspond aux évènements survenant dans l'ovaire, avant et après la maturation de l'ovocyte, et le cycle menstruel, qui correspond aux modifications de l'endomètre afin de le préparer à la nidation de l'ovule fécondé.

Les ovaires, dont le fonctionnement est cyclique, sont les glandes de l'appareil reproducteur féminin situées sous chaque trompe, de chaque côté de l'utérus et mesurant environ 4 cm de long et 2 cm de large. Ce sont des organes pairs et symétriques de forme grossièrement ovoïde. Ils possèdent à la fois une fonction exocrine et endocrine [9] :

- la fonction exocrine permet la croissance, la maturation et la libération d'un ovocyte prêt à être fécondé
- la fonction endocrine permet la sécrétion de stéroïdes sexuels nécessaires à l'imprégnation hormonale de l'organe reproducteur et au bon déroulement de la fécondation et du début de grossesse s'il y a fécondation

a) Le cycle menstruel et le cycle ovarien

Les cycles menstruel et ovarien durent 28 jours en moyenne. Ces cycles débutent lors de la ménarche qui a généralement lieu autour de 12 ans. Ils marquent le début de la période de fécondité chez la femme. Cette période s'achève au moment de la ménopause qui est définie par une absence de règles depuis plus d'1 an chez une femme entre 45 et 55 ans. [10]

Au cours du cycle menstruel, des changements histologiques de l'endomètre, qui tapisse le corps de l'utérus, ont lieu afin de le préparer à l'implantation d'un embryon. En l'absence de fécondation, il y a un écoulement de sang appelé « règles » ou « menstruations » qui correspond à la desquamation de l'endomètre. Ces menstruations marquent le début d'un nouveau cycle. Autrement dit, le 1er jour du cycle correspond au 1er jour des règles. [11]

Au cours du cycle ovarien, différentes phases aboutissent à la production et à l'excrétion d'un ovule mature par l'ovaire. Ces différentes phases sont :

- la phase folliculaire (du 1er jour du cycle au 14ème jour)
- la phase ovulatoire (J14) : libération d'un ovocyte fécondable
- la phase lutéale (du 15ème jour du cycle au 28ème jour)

La phase folliculaire correspond à la période pendant laquelle des follicules primordiaux vont se développer et mûrir. Le développement des follicules passe par 5 stades (Figure 2) :

- follicule primordial
- follicule primaire
- follicule secondaire ou pré-antral
- follicule tertiaire ou cavitaire ou antral
- follicule dominant ou pré-ovulatoire, appelé follicule de De Graaf

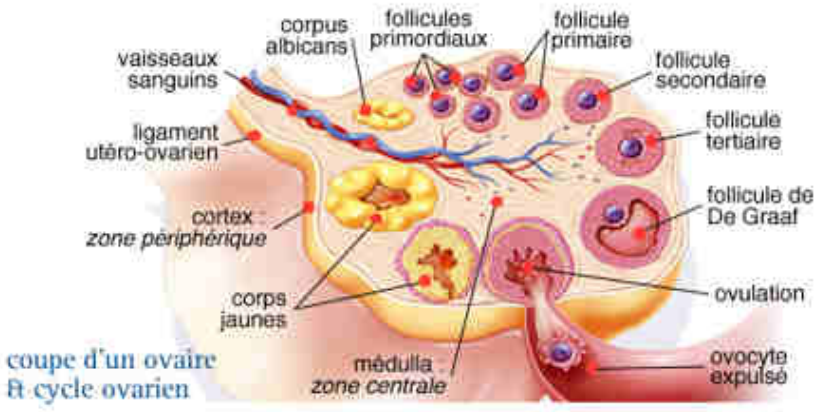


Figure 2. Évolution des follicules pendant le cycle ovarien

A partir de la puberté et de façon cyclique, un certain nombre de follicules primordiaux sortent du pool de réserve ovarienne qui s'est constitué lors de la vie intra-utérine et vont entrer dans un processus de croissance dénommé folliculogénèse. On estime ce pool à 6 à 7 millions au 7ème mois de vie fœtale, pool qui ne cessera de s'épuiser jusqu'à la ménopause. A la naissance, on estime que la réserve se situe entre 200 000 et 2 millions follicules primordiaux. Par un phénomène d'atrésie folliculaire, on estime que seulement 40 000 follicules primordiaux seront présents à la puberté et que seulement 400 d'entre eux se développeront jusqu'à l'ovulation.

Au cours de la folliculogénèse, il va y avoir une augmentation progressive du volume folliculaire liée aux divisions successives des cellules folliculeuses constituant ce follicule. Ce follicule sera dit primaire, puis secondaire (ou pré-antral), puis tertiaire (ou cavitaire ou antral), cependant un seul follicule compétent sera sélectionné selon sa capacité à acquérir les récepteurs de l'hormone lutéinisante (LH) plus rapidement que le reste de la cohorte qui sera alors éliminée. [12] Le follicule dominant sera donc celui qui expulsera l'ovocyte au moment de l'ovulation à J14 lors du pic de LH. [13] Parallèlement, l'œstradiol sécrété pendant la phase folliculaire va entraîner la prolifération des cellules de la muqueuse utérine à partir du 6ème jour (phase proliférative). À J14, le follicule de De Graaf expulse l'ovocyte vers les trompes de Fallope sous l'effet de la pression du liquide contenu dans le follicule. L'ovulation est provoquée par un pic de LH.

Une fois l'ovocyte expulsé, le cycle se poursuit par la phase lutéale qui se déroule du 15ème au 28ème jour en moyenne. Durant la phase lutéale, le follicule de De Graaf ayant expulsé l'ovocyte va se transformer en corps jaune ou corps lutéal dont la fonction sera de sécréter des hormones stéroïdes et notamment de la progestérone en 2ème partie de cycle. Dans le même temps, l'endomètre va entrer en phase sécrétoire sous l'effet de la progestérone. Pendant cette phase, l'endomètre s'épaissit et atteint entre 12 et 14 mm d'épaisseur. Cet épaississement est rendu possible par la production d'un mucus épais et de glycogène par les glandes endométriales. [14] (Figure 3)

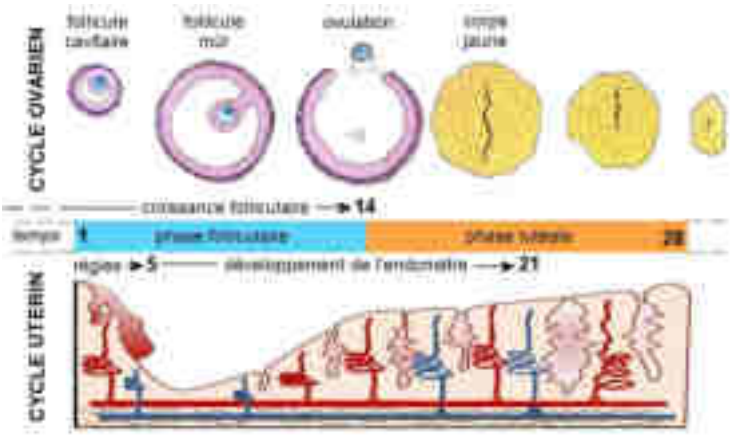


Figure 3. Cycles ovarien et utérin

b) Contrôle hormonal hypothalamo-hypophysaire

Le fonctionnement cyclique de l'ovaire débute à la puberté. Il fait intervenir la gonade féminine (l'ovaire), l'hypophyse et l'hypothalamus, formant le tractus hypothalamo-hypophyso-gonadique ou hypothalamo-hypophyso-ovarien. Il existe une communication entre les ovaires et le cerveau pendant toute la durée du cycle : l'hypothalamus produit la GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone* ou gonadolibérine), une neurohormone peptidique pulsatile qui permet la libération des gonadotrophines FSH (hormone folliculostimulante) et LH (hormone lutéinisante) par l'antéhypophyse qui elles-mêmes vont agir au niveau de l'ovaire.

Pendant la phase folliculaire, les concentrations de FSH et de LH augmentent progressivement. La FSH stimule la croissance des follicules ovariens. Leur développement s'accompagne d'une production d'œstradiol, en faible quantité au départ, et d'inhibine. Aux alentours du 14ème jour, le follicule dominant va produire un pic d'œstradiol (> 200 pg/mL) qui va exercer un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et engendrer un pic de LH et de FSH. Le pic de LH est plus important que le pic de FSH et initiera dans les 24 à 36 h suivantes le début de l'ovulation (Figure 4).

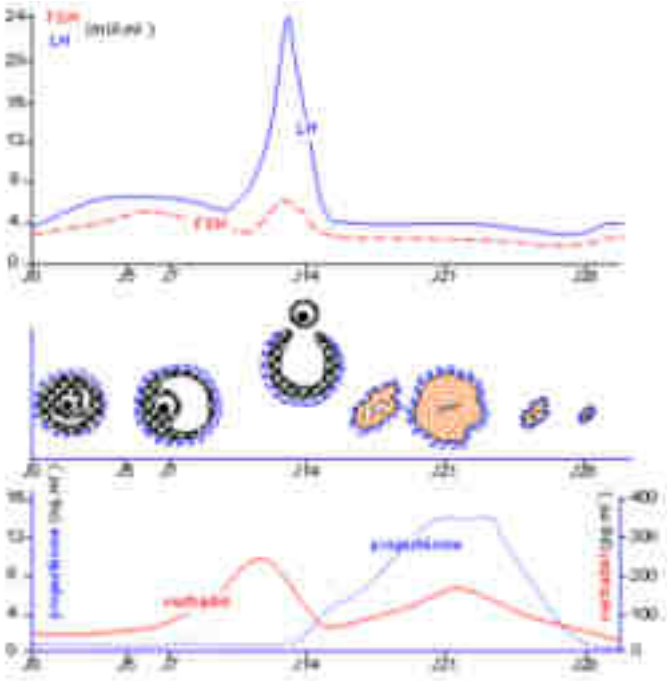


Figure 4. Évolution des concentrations hormonales durant le cycle menstruel [15]

Une fois l'ovocyte expulsé, le follicule de De Graaf va devenir le corps jaune et produire des concentrations croissantes en progestérone qui atteindront un pic à J21 et des concentrations faibles en œstradiol qui vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce rétrocontrôle négatif maintient des concentrations basses de LH et de FSH jusqu'à la fin du cycle qui sera marqué par les menstruations si l'ovocyte n'est pas fécondé. [16] (Figure 5).

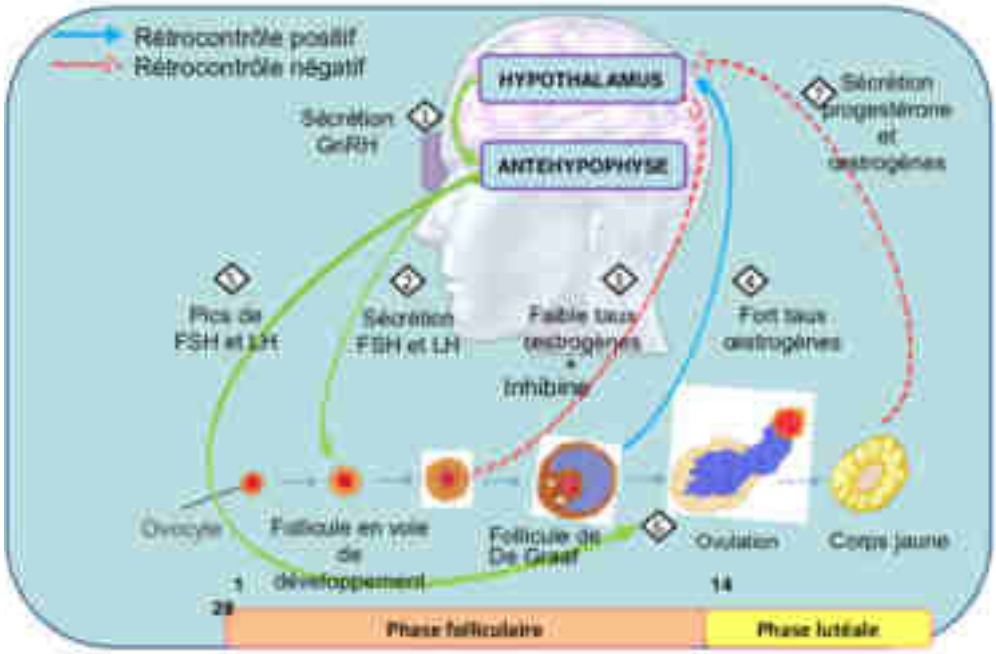


Figure 5. Contrôle hormonal hypothalamo-hypophysaire [17]

c) Synthèse et rôle des androgènes

D'autres hormones ayant pour substrat le cholestérol, les androgènes (hormones sexuelles mâles), sont produites en faible concentration par les cellules de la thèque interne des follicules ovariens sous le contrôle de LH. Les principaux androgènes chez les femmes sont, selon un ordre décroissant de concentration sérique : le sulfate de déhydroépiandrostérone (sDHEA), la déhydroépiandrostérone (DHEA), la delta-4-androstènedione (Δ4), la testostérone (T) et la dihydrotestostérone (DHT).

La production des androgènes n'a pas exclusivement lieu dans les cellules de la thèque interne des follicules ovariens mais également dans les cellules réticulées des glandes surrénales. Ils sont aussi produits par conversion de précurseurs androgéniques au niveau du tissu adipeux, du foie et du tissu cutané. Leur répartition entre l'ovaire, la surrénale et les tissus périphériques est variable selon le type d'androgène (Tableau 2). [18]

	sDHEA	**DHEA**	**Δ4**	**T**
Ovaires		20 %	50 %	25 %
Surrénales	≈ 100 %	50 %	50 %	25 %
Tissus périphériques (tissu adipeux, foie, peau)		30 %		50 %

Tableau 2. Origine des androgènes sériques chez la femme avant la ménopause [18]

Chez la femme, les androgènes ont un rôle primordial dans le développement et la maturation des follicules ovariens car ce sont les précurseurs des œstrogènes.

Ils jouent aussi un rôle dans le développement du tissu musculaire, dans le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires et dans le désir et la réponse sexuels. [18][19]

4) Physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

La physiopathologie exacte du SOPK reste à ce jour non élucidée, cependant nous savons qu'elle est complexe et que son origine est multifactorielle (effets combinés de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux).

Deux éléments fondateurs semblent expliquer la physiopathologie de ce syndrome :

- une hyperandrogénie primitivement ovarienne
- un trouble de la folliculogénèse conduisant :
    - à un excès de follicules en croissance
    - à un défaut de sélection du follicule dominant (*follicular arrest*)

a) Hyperandrogénie ovarienne

Chez la femme, l'hyperandrogénie correspond à une production excessive d'androgènes et plus particulièrement de testostérone. [6] En effet, la synthèse ovarienne des androgènes aboutit à la formation de testostérone à partir de précurseurs, la déhydroépiandrostérone (DHEA) et la delta-4-androstènedione (Δ4), qui seront convertis en testostérone au niveau des ovaires, des surrénales ou des tissus périphériques pour être actifs. Ces précurseurs sont également produits par les surrénales. Seul le sulfate de déhydroépiandrostérone (sDHEA), forme sulfatée de la DHEA, est d'origine exclusivement surrénalienne (cf. Tableau 1).

En réponse à la LH, les cellules de la thèque interne des ovaires sécrètent des androgènes. Or, chez les femmes atteintes du SOPK, les concentrations basales de LH sont élevées tout au long du cycle et supérieures à celles de FSH. On parle d'inversion du rapport FSH/LH. Lorsque ce rapport est supérieur à 2, on parle alors d'hypertonie de la LH.

Pendant longtemps, cette hypertonie de la LH observée dans le SOPK a été considérée comme primitive. Cependant, elle pourrait résulter d'une altération du rétrocontrôle négatif, probablement secondaire à l'action des androgènes en excès, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. [20]

Actuellement, il n'existe pas de consensus autour d'une valeur limite à partir de laquelle on parle d'hyperandrogénie.

Dans la littérature, nous avons trouvé qu'une concentration en testostérone totale supérieure à 0,6 ng/mL dosée au 2ème ou au 3ème jour du cycle évoquait une hyperandrogénie. [21] La testostérone totale correspond à la somme des concentrations en testostérone libre, liée à l'albumine et liée à la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*). [22]

Afin de comprendre le mécanisme physiopathologique de la surproduction de testostérone par les cellules de la thèque interne des follicules ovariens, les étapes physiologiques de la biosynthèse des androgènes ont été récapitulées ci-dessous (Figure 6). La biosynthèse des androgènes commence au niveau surrénalien à partir du cholestérol. Celui-ci est converti en Δ5-prégnénolone par le cytochrome P450 scc (*side chain clivage*).

La Δ5-prégnénolone peut ensuite emprunter deux voies :

- la voie Δ5, voie préférentielle dans les surrénales, requiert le cytochrome P450c17 aux activités 17α-hydroxylase et 17-20 lyase. Elle conduit à la synthèse de 17-hydroxyprégnénolone, de DHEA et de sa forme sulfatée le sDHEA
- la voie Δ4, voie préférentielle dans les ovaires, conduit successivement à la synthèse de 17-hydroxyprogestérone puis de delta-4-androstènedione qui sera :
    - soit aromatisée par l'aromatase (cytochrome P450arom) pour former l'estrone (étape non représentée sur le schéma)
    - soit convertie en testostérone par la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase
- lors de chaque étape de la biosynthèse, la 3β-hydroxystéroïde-déshydrogénase permet le passage de la voie Δ5 à la voie Δ4

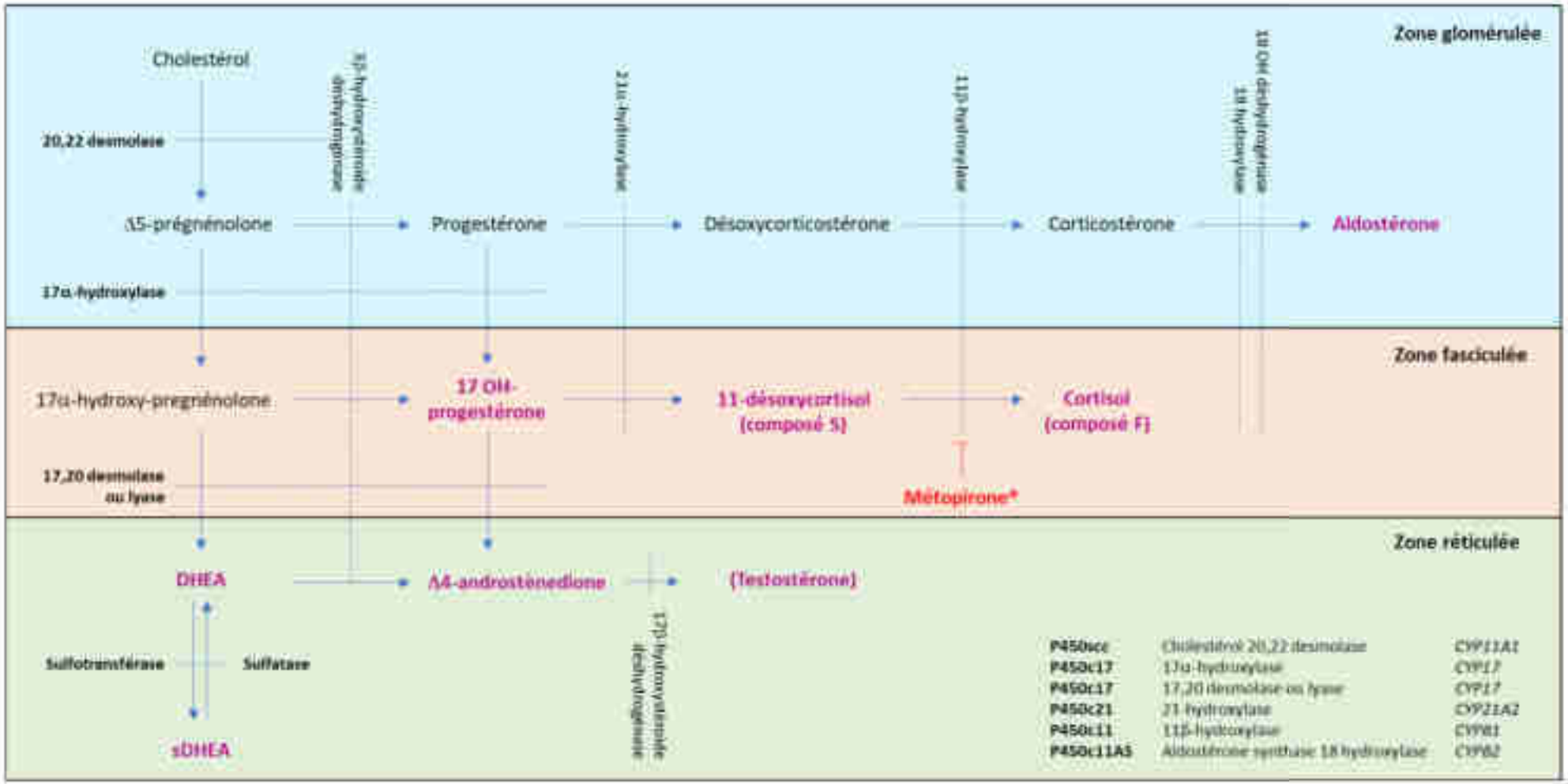


Figure 6. Stéroïdogenèse surrénalienne – adapté de « Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives (2ème édition) » [23]

Les 17β-hydroxystéroïde déshydrogénases (17ß-HSD) sont un groupe de 15 enzymes connues avant tout pour leur rôle dans le métabolisme des hormones sexuelles. Une étude publiée en juillet 2022 a étudié l'expression de la 17ß-HSD (isoformes I à V) dans des cultures de cellules de la thèque interne et de la granulosa isolées à partir d'ovaires de femmes atteintes du SOPK et de femmes non atteintes du SOPK. [24] Les analyses par RT-PCR (PCR en temps réel) ont montré que les isoformes I, II et IV de l'enzyme 17ß-HSD étaient majoritairement exprimées dans les cellules de la granulosa tandis que l'isoforme V était exprimée dans les cellules de la thèque ovarienne. L'isoforme III, qui participe à la dernière étape de la synthèse de testostérone, est quant à elle une isoforme testiculaire non retrouvée chez la femme. [24]

À partir de ces résultats, l'activité des différentes isoformes selon leur localisation (soit dans les cellules de la thèque, soit dans les cellules de la granulosa) a été étudiée. Il a été observé que l'activité de l'isoforme V de la 17β-HSD n'était pas significativement augmentée dans les cellules thécales du SOPK par rapport aux cellules thécales saines, contrairement aux activités de la 17α-hydroxylase et de la 17-20 lyase, ce qui pourrait expliquer que chez les femmes atteintes du SOPK, la sécrétion accrue de testostérone soit liée à une augmentation de la synthèse de ses précurseurs. [24]

b) Hyperinsulinémie et insulinorésistance

L'insulinorésistance se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline. Elle entraîne une hyperinsulinémie réactionnelle. Souvent associée à un surpoids voire à une obésité androïde, elle est retrouvée chez près de 50 à 70 % des femmes atteintes du SOPK. [25] L'hypersécrétion d'androgènes par l'ovaire favorise en effet le développement d'une adiposité qui prédispose à l'insulinorésistance. Elle peut cependant être présente chez des femmes de morphotype mince.

En situation physiologique, l'insuline agit sur un récepteur à activité tyrosine kinase (RTK). Ce récepteur est composé de deux dimères /β reliés entre eux par des ponts disulfures :

- les sous-unités α sont extracellulaires et contiennent le domaine de liaison à l'insuline
- les sous-unités β sont transmembranaires et portent dans leur portion intracytoplasmique l'activité tyrosine kinase nécessaire à l'autophosphorylation du récepteur sur des résidus tyrosine après liaison de l'insuline

Le récepteur ainsi activé est capable de phosphoryler des substrats intracellulaires spécifiques à l'origine de la transduction du signal insulinique. À l'inverse, la phosphorylation du récepteur sur des résidus sérines portés par les sous-unités β diminue son activité tyrosine kinase.

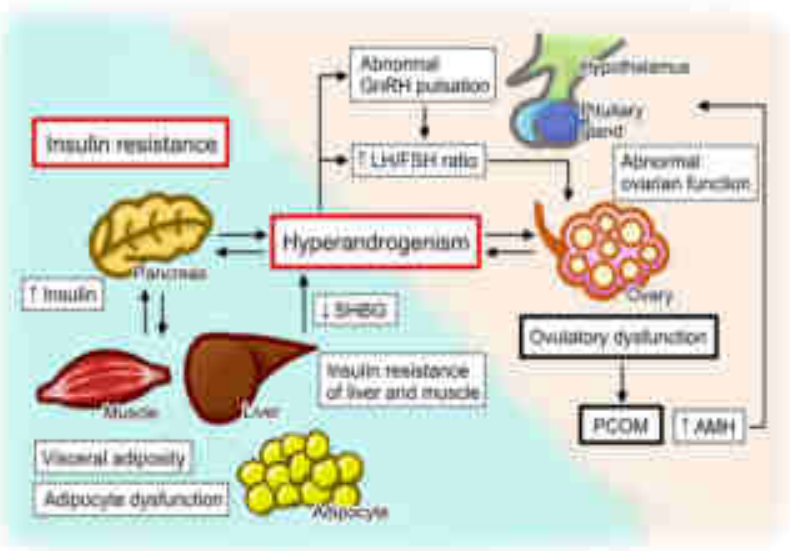
Des études *in vitro* réalisées sur des fibroblastes cutanés de patientes atteintes du SOPK ont montré une diminution de l'autophosphorylation du récepteur sur les résidus tyrosine associée à une augmentation de celle-ci sur les sérines. L'existence d'une insulinorésistance chez ces patientes pourrait donc être secondaire à un défaut de transduction du signal de l'insuline via une anomalie de phosphorylation de son récepteur. [26]

L'hyperinsulinémie retrouvée chez certaines femmes atteintes du SOPK, particulièrement celles en surpoids ou obèses, aggrave également l'hyperandrogénie par des effets ovariens et extra-ovariens :

- effets ovariens : l'insuline augmente la concentration intrafolliculaire d'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) qui est un puissant stimulateur de la synthèse ovarienne d'androgènes, via notamment une augmentation des récepteurs de la LH sur les cellules thécales. L'insuline pourrait également augmenter la synthèse et/ou l'activité de la 17α-hydroxylase et de la 17-20 lyase [24][26]
- effets extra-ovariens : au niveau hépatique, l'insuline inhibe la synthèse de la SHBG qui a pour fonction de fixer et de transporter les hormones sexuelles afin d'en limiter les effets. Cette inhibition va provoquer une augmentation de la disponibilité de la testostérone au niveau des tissus cibles. De plus, elle inhibe la production hépatique d'IGFBP-1 conduisant à l'augmentation des formes libres et actives d'IGF-1 [27]

L'hyperinsulinémie potentialise également l'aldo-cétoréductase de type 1C3 (AKR1C3), une enzyme retrouvée au niveau des tissus adipeux. Cette dernière catalyse la conversion de la DHEA et de la delta-4-androstènedione en T et DHT. [28]

Ainsi, l'hyperandrogénie résulte de multiples facteurs qui se potentialisent (Figure 7). [29]



Dans le SOPK, il existe des anomalies de l'amplitude et de la fréquence des pulses de GnRH augmentant la libération de LH au détriment de la FSH, ce qui conduit à une augmentation de la synthèse d'androgènes ovariens au sein des cellules de la thèque. L'excès d'androgènes favorise le développement d'une adiposité abdominale et viscérale qui conduit à une insulinorésistance avec hyperinsulinémie compensatoire. L'hyperinsulinémie va contribuer de manière directe et indirecte à l'hyperandrogénie. L'hyperandrogénie va entraîner un excès de petits follicules en croissance, donnant une morphologie d'ovaires polykystiques (PCOM).

Figure 7. Mécanismes physiopathologiques du SOPK [29]

La résistance à l'insuline du SOPK semble s'accompagner d'un plus grand risque d'intolérance au glucose, de diabète de type 2, d'anomalies lipidiques et peut entraîner le développement de maladies cardiovasculaires (cf. 3) b) Complications cardiovasculaires). Pour l'évaluer, le clamp euglycémique hyperinsulinémique est la méthode de référence mais sa mise en place est trop complexe pour la pratique clinique. Pour surmonter cette difficulté, de nombreux indices comme le HOMA-IR ont été proposés à partir des valeurs de la glycémie et de l'insulinémie à jeun ou au cours d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale). Un indice HOMA-IR supérieur à 2,4 met en évidence une insulinorésistance.

c) AMH, troubles de la maturation folliculaire et anovulation

Comme énoncé précédemment, la folliculogénèse est un processus de croissance folliculaire stimulé par les gonadotrophines. Or, toutes les étapes de ce processus ne sont pas dépendantes de la LH et de la FSH. En effet, l'hormone anti-müllérienne ou AMH, glycoprotéine dimérique de 140 kDa appartenant à la famille du TGF-ß, participe aux premières phases de la folliculogénèse, c'est-à-dire au recrutement du follicule primordial et à la croissance vers le stade primaire puis secondaire. Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules ovariens primaires, secondaires, pré-antraux et antraux précoces inférieurs à 9 mm à partir de la 36ème semaine de vie intra-utérine jusqu'à la ménopause. Les phases suivantes, notamment celle de la sélection du follicule dominant, sont sous le contrôle de la FSH.

Physiologiquement, le rôle de l'AMH est de limiter le recrutement précoce des follicules primordiaux afin de ne pas épuiser le stock de follicules en un seul cycle (Figure 8). Elle agit en inhibant la croissance folliculaire stimulée par la FSH et en réduisant l'expression de l'aromatase ovarienne et du nombre de récepteurs de la LH. Des follicules ayant des concentrations importantes d'AMH vont donc entrer en dégénérescence. [30][31]

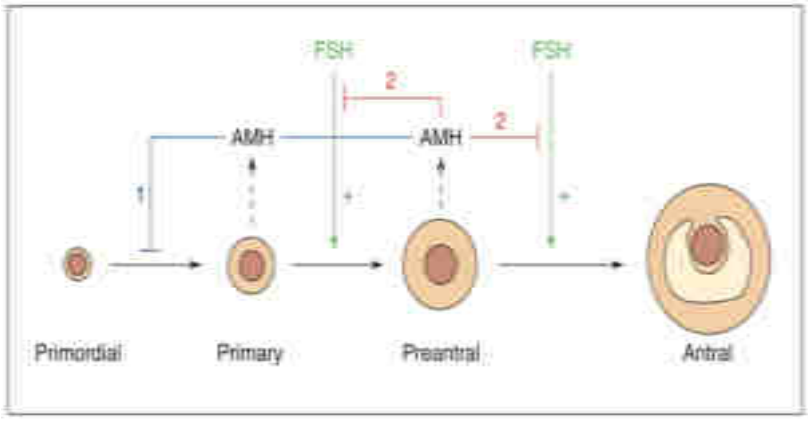


Figure 8. Rôle de l'AMH dans la folliculogénèse [31]

→ passage d'un stade folliculaire à un autre ; → stimulation de la maturation folliculaire par la FSH ; ⊥ inhibition de la maturation folliculaire par l'AMH ; ⊥ inhibition de la FSH pendant le recrutement cyclique des follicules pré-antraux ; ⇢ production d'AMH (1 : recrutement initial par l'AMH ; 2 : recrutement cyclique par la FSH)

Différentes causes pourraient expliquer l'augmentation des concentrations sériques et folliculaires d'AMH observée chez les femmes souffrant du SOPK. La première est l'accumulation au sein des ovaires de nombreux follicules en croissance (follicules préantraux et petits follicules antraux) qui produisent de l'AMH, secondaire à l'excès d'androgènes intra-ovariens. Le passage du stade de follicules antraux à follicule dominant est FSH dépendant, or les grandes quantités d'AMH sécrétées vont d'une part inhiber l'action de la FSH, entraînant ainsi un arrêt de la folliculogénèse, et d'autre part diminuer la sensibilité des follicules en croissance à la FSH. La sécrétion de FSH étant inhibée, les follicules au stade antral restent dans l'ovaire ce qui donne cet aspect d'ovaires polykystiques. [6] Cette inhibition du recrutement folliculaire cyclique FSH dépendant est appelé *follicular arrest*.

Par ailleurs, l'AMH se lie à des récepteurs spécifiques de type II (AMHR2) au niveau de l'hypothalamus où sont localisés les corps cellulaires des neurones à GnRH. Des études chez la souris ont montré que des concentrations élevées en AMH entraînent une amplification des pulses de GnRH augmentant la sécrétion pulsatile de la LH. Ce phénomène serait aussi retrouvé chez la femme atteinte du SOPK chez qui les concentrations en AMH sont 2 à 3 fois plus élevées, ce qui impacterait l'équilibre entre FSH et LH en faveur de la LH. [32][33] La concentration basale élevée en LH retrouvée chez la femme atteinte du SOPK provoquerait ainsi une perturbation du cycle en entraînant une absence d'ovulation.

PARTIE II : MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DU SOPK

1) Manifestations cliniques les plus fréquentes et diagnostic

Comme énoncé précédemment, selon les critères de Rotterdam (2003) revus par l'ESHRE et l'ASRM en 2018, puis actualisés en 2023 par un consortium international mené par l'Université australienne Monash, le SOPK est défini lorsqu'on retrouve **au moins deux** des trois critères suivants :

- troubles du cycle menstruel : oligo-ovulation et/ou anovulation
- hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- présence à l'échographie d'ovaires d'aspect polykystiques et/ou concentrations élevées de l'hormone anti-müllérienne (AMH)

Le diagnostic repose en premier lieu sur l'anamnèse (ou histoire de la maladie) qui déterminera l'ancienneté des troubles menstruels et leur éventuel début péri-pubertaire. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion qui ne sera posé qu'après élimination des autres étiologies de troubles du cycle menstruel et d'hyperandrogénie (cf. c) Bilan hormonal et diagnostics différentiels).

Quatre phénotypes du SOPK (A, B, C et D) peuvent être distingués en fonction de la présence ou non de ces 3 critères (Tableau 3) :

- A : hyperandrogénie, dysfonction ovulatoire, ovaires d'aspect polykystique
- B : hyperandrogénie et dysfonction ovulatoire
- C : hyperandrogénie et ovaires d'aspect polykystique
- D : dysfonction ovulatoire et ovaires d'aspect polykystique

Parameter	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D
PCOS features	HA/OD/PCOM	HA/OD	HA/PCOM	OD/PCOM
HA	+	+	+	–
OD	+	+	–	+
PCOM	+	–	+	+

Tableau 3. Classification des quatre phénotypes du SOPK [34]

HA : hyperandrogénie clinique ou biologique ; OD : dysfonction ovulatoire ; PCOM : ovaires d'aspect polykystiques.

Ces phénotypes se recouvrent. En effet, le SOPK est un syndrome hétérogène à expression clinique variable qui peut aller de la caricature de la femme obèse, hirsute en aménorrhée à la femme de poids normal sans hyperpilosité et avec des cycles plus ou moins réguliers.

Autrement dit, pour un même phénotype, chaque femme peut présenter une symptomatologie plus ou moins sévère. Il est à noter que les phénotypes du SOPK « classique » (A et B) semblent être les plus fréquents dans la population de femmes atteintes. [34]

a) Hyperandrogénie clinique

En présence d'un SOPK, les ovaires secrètent des androgènes en excès et particulièrement de la testostérone. Dès la puberté, cette perturbation peut être responsable :

- d'un hirsutisme
- d'une acné qui persiste après l'âge de 20 ans
- d'une alopécie sur le sommet du crâne et au niveau des golfes frontaux

a.1) Hirsutisme

L'hirsutisme se définit par l'apparition d'une pilosité dans des zones masculines normalement glabres chez la femme. On observe chez les femmes atteintes du SOPK une pilosité excessive particulièrement épaisse et drue notamment au niveau du visage, de la poitrine, du dos, de la face antérieure des cuisses et des fessiers. L'hirsutisme est évalué par le score de Ferriman et Gallwey qui calcule le degré d'hirsutisme selon la région du corps et selon le type de poil retrouvé dans ces zones (Figure 9). Pour les régions prises en compte par ce score, 9 au total, un score un score allant de 0 à 4 est attribué, 0 correspondant à une absence de poils dans la zone considérée et 4 signifiant la présence de poils testoïdes. Le diagnostic et la sévérité de l'hirsutisme sont posés à partir d'un score supérieur ou égal à 8/36. [35][36]

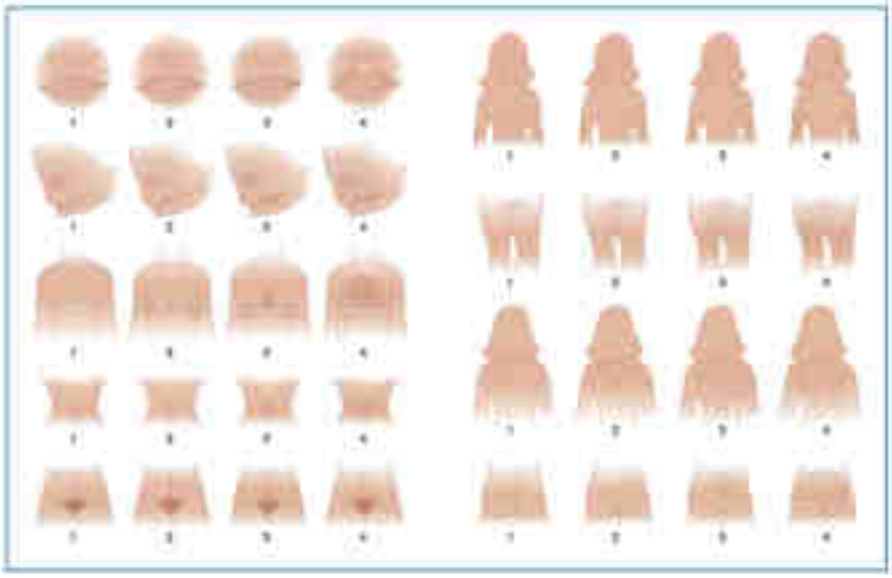


Figure 9. Score de Ferriman et Gallwey modifié [36]

Score de 8 à 15 : hirsutisme léger ; Score de 15 à 25 : hirsutisme modéré ; Score > 25 : hirsutisme sévère

Son interprétation reste néanmoins difficile et subjective, car il s'agit d'une échelle visuelle qui peut être prise en défaut chez les patientes blondes ou ayant recours à des traitements contre l'hyperpilosité. Par ailleurs, ce score dépend de l'origine ethnique et géographique de la patiente.

a.2) Alopécie androgénique

L'excès d'androgènes est responsable d'un dégarnissement des cheveux localisé sur le sommet du crâne au niveau de la ligne médiane qui s'éclaircit petit à petit ainsi qu'au niveau des zones temporales. Selon les recommandations internationales pour l'évaluation et la prise en charge du SOPK, la progression de l'alopécie féminine devrait être évaluée avec l'échelle de Ludwig (Figure 10) [37]. Cette dernière est graduée de I à III selon la largeur croissante de la zone médiane du cuir chevelu.

Figure 10. Échelle de Ludwig [38]

a.3) Acné

L'acné est une dermatose inflammatoire chronique du follicule pilosébacé qui survient lors de modifications hormonales, souvent à l'adolescence. Elle touche environ 30 % des femmes atteintes du SOPK. En effet, un excès de testostérone est capable de stimuler les glandes sébacées localisées dans le derme moyen avec comme conséquence une augmentation de la sécrétion de sébum, une sécrétion grasse colonisée de manière physiologique par *C. acnes* (Figure 11). Les quantités importantes de sébum provoquent au niveau du follicule pileux une obstruction mécanique ainsi qu'une inflammation. [39][40]

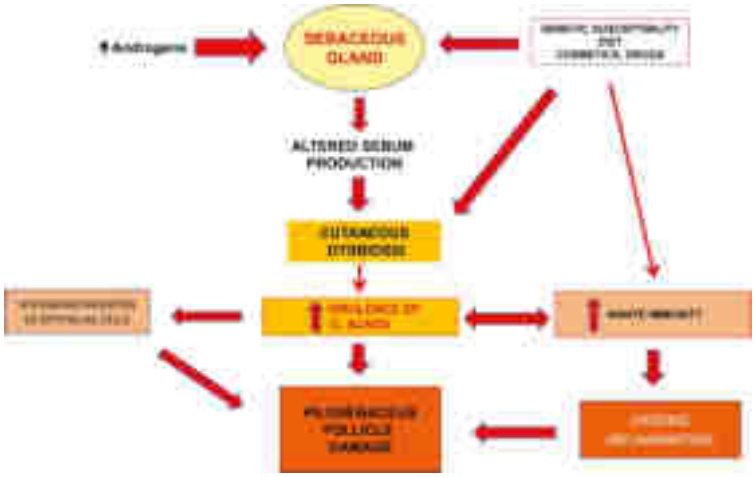


Figure 11. Implication de la testostérone dans le mécanisme de l'acné [39]

b) Dysfonction ovulatoire

La dysfonction ovulatoire, à savoir l'oligo-anovulation et/ou l'anovulation, est un critère diagnostique clé du SOPK. En raison de l'excès d'androgènes, les follicules ovariens n'arrivent pas à maturité et restent bloqués dans l'ovaire ce qui donne donc l'aspect d'ovaires « polykystiques » (Figure 12).

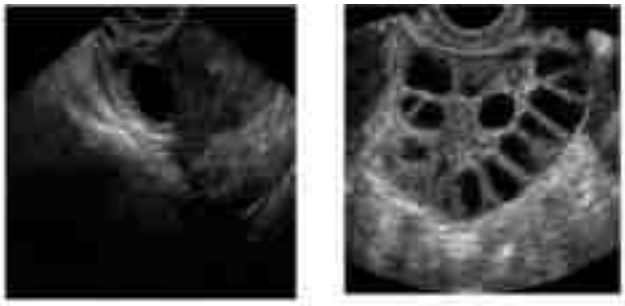


Figure 12. Aspect échographique d'un ovaire sain (à gauche) et « polykystique » (à droite) [41]

Ce défaut de maturation des follicules ovariens se manifeste par des troubles du cycle menstruel. Il s'agit le plus souvent de cycles longs (35 à 45 jours) ou de spanioménorrhée (espacement des cycles de plus de 6 à 8 semaines), voire d'aménorrhée secondaire (absence de menstruations > 3 mois en cas de cycle régulier et > 6 mois en cas de cycle irrégulier). [42]

Comme la régularité des cycles se met en place sur un laps de temps assez long, pouvant aller jusqu'à 2 ans après la ménarche (= apparition des premières règles), une définition des cycles menstruels irréguliers en fonction du temps écoulé depuis la ménarche a été établie par l'ESHRE [4] :

- 1 à 2 ans post-ménarche : durée < 21 jours ou > 45 jours
- > 1 an post-ménarche : tout cycle > 90 jours
- > 3 ans post-ménarche jusqu'à la périménopause : durée < 21 jours ou > 35 jours ou < 8 cycles/an
- aménorrhée primaire à 15 ans ou plus de 3 ans post-thélarche (= apparition des seins)

Ces troubles du cycle menstruel et de l'ovulation provoquent une infertilité chez 50 % des patientes présentant un SOPK. [43] Devant des cycles irréguliers, le diagnostic de SOPK doit donc être évoqué, même si des cycles réguliers n'éliminent pas une dysfonction ovulatoire.

À ces périodes d'aménorrhées peuvent s'ajouter des dysménorrhées qui ne sont pas spécifiques du SOPK. Les dysménorrhées sont des douleurs survenant au moment des règles ou lors du syndrome prémenstruel qui correspond à la période qui précède les règles et qui peut survenir un à plusieurs jours avant l'écoulement menstruel. Ces douleurs sont ressenties au niveau du bas ventre, elles sont décrites comme des crampes de périodicité constante ou aiguë. Elles peuvent notamment irradier au niveau du dos ou des jambes avec un pic de douleurs atteint 24 h après les écoulements menstruels. [44]

L'examen par imagerie repose sur une échographie par voie endovaginale. Chez les adolescentes, elle n'est pas recommandée en raison de la présence d'ovaires multi-folliculaires durant les 8 ans post-ménarche et car elle est inappropriée chez les femmes non encore actives sexuellement. [45] Chez une femme atteinte du SOPK, elle mettra en évidence un nombre important de follicules antraux (≥ 20) avec un diamètre compris entre 2 et 9 mm ou un volume ovarien augmenté supérieur à 10 mL. Elle n'est cependant pas nécessaire chez les patientes présentant des signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie et de dysfonction ovulatoire qui répondent déjà aux critères diagnostiques du SOPK. Cette découverte devra s'accompagner d'un bilan hormonal afin d'éliminer les autres diagnostics. [46]

c) Bilan hormonal et diagnostics différentiels

Le diagnostic du SOPK est un diagnostic d'élimination. Un bilan hormonal doit être réalisé, quelque soit la sévérité de l'hirsutisme et des troubles menstruels, afin de déterminer l'étiologie dont les conséquences en termes de traitement, de fertilité, voire de conseil génétique dans le cas d'une hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) sont importantes (Tableau 4).

Diagnostics différentiels principaux	**Eléments diagnostiques du bilan hormonal**
Grossesse	- hCG élevée
HCS par déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive	- 17-OHP élevée et/ou test au Synacthène®* perturbé
Syndrome de Cushing (SC)	- cortisol libre urinaire élevé à 2 à 3 reprises et/ou test de freinage minute à la DXM** et/ou cortisol salivaire à minuit élevé à 2 à 3 reprises - ACTH (ACTH-dépendant si ↘ ou indépendant si ↗)
Tumeur ovarienne androgénosécrétante	- testostéronémie totale très élevée
Tumeur surrénalienne androgénosécrétante	- sDHEA très élevé
Hyperprolactinémie	- prolactine élevée
Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle	- FSH N ou ↘, LH N ou ↘, E2 ↘, androgènes N ou ↘

Tableau 4. Principaux diagnostics différentiels du SOPK, adapté de Robin G. *et al.* [46]

*Test au Synacthène® : exploration du fonctionnement des surrénales à la recherche d'un bloc en 21-hydroxylase. Si on observe un pic de 17-OHP supérieur à 100 ng/mL (303 nmol/L), alors le résultat est en faveur d'un déficit en 21-hydroxylase (forme classique). Si la 17-OHP est comprise entre 12 et 100 ng/mL (35 et 303 nmol/L), un déficit en 21-hydroxylase est possible et peut motiver une étude en biologie moléculaire du gène *CYP21A2*. [47]

**Test de freinage minute à la dexaméthasone (DXM) : exploration des hypercorticismes. Si on observe une cortisolémie > 50 nmol/l (18 µg/l) après freinage, le résultat est en faveur d'un syndrome de Cushing. [48]

En présence de cycles menstruels, les dosages hormonaux doivent être pratiqués entre le 3ème et le 5ème jour du cycle ; chez une femme en aménorrhée, les dosages peuvent être pratiqués soit indifféremment, soit entre 3 et 5 jours après une hémorragie de privation induite par un progestatif. Notons que ces dosages ne doivent pas être effectués chez des femmes qui prennent une contraception hormonale. En effet, elle entraîne une augmentation des concentrations de SHBG et altère la production d'androgènes par son action anti-gonadotrope. Il est donc recommandé d'arrêter la contraception 3 mois avant de réaliser les dosages. [49][50][51]

- Exclusion d'une grossesse

Devant une aménorrhée secondaire, la première étape du bilan hormonal consiste en un dosage sanguin de l'hCG qui indique la présence ou non d'une grossesse. En effet, au début de la grossesse, l'hCG augmente progressivement jusqu'à atteindre un pic autour de la 12ème semaine de grossesse. Elle possède un rôle dans le maintien du corps jaune qui produira lui-même de la progestérone nécessaire au processus de nidation et à la survie de l'embryon. [52]

- Recherche d'une hyperandrogénie biologique

L'hyperandrogénie biologique est définie par une augmentation de la testostérone totale et/ou de la testostérone libre ou biodisponible. La testostérone totale correspond à la somme des concentrations en testostérone libre (2 %), liée à l'albumine (58 %) et liée à la SHBG (40 %). Le total des fractions libres et liées à l'albumine correspond à la testostérone biodisponible.

Il est recommandé de doser la testostérone totale en 1ère intention avec une technique performante comme la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (LC-MS/MS), ou, si elle n'est pas disponible, avec une technique radio-immunologique après traitement préalable de l'échantillon (par extraction ou chromatographie). Le dosage de la testostérone libre n'est pas recommandé du fait de son manque de précision, mais il peut être calculé à l'aide de la formule de Vermeulen qui est couramment utilisée, tout comme l'indice d'androgènes libres (ou FAI pour *Free Androgen Index* : [FAI = 100 x (T/SHBG)]). [4]

Si les valeurs obtenues ne sont pas informatives, il est recommandé de doser la Δ4 et le sDHEA. Leur dosage est surtout utilisé pour exclure d'autres causes d'hyperandrogénie telles qu'une tumeur ovarienne ou surrénalienne androgénosécrétante ou une HCS à révélation tardive (cf. Tableau 4). Classiquement,

le bilan hormonal d'une femme atteinte de SOPK montrera une testostérone totale élevée (comprise entre 0,8 et 1,5 ng/mL), une testostérone libre/biodisponible élevée et une Δ4 élevée. En cas de testostéronémie totale très élevée (supérieure à 1,5 ng/mL), il faudra suspecter une tumeur ovarienne androgénosécrétante. [46]

❖ Hyperprolactinémie

Tout comme le SOPK, l'hyperprolactinémie est l'une des étiologies les plus fréquentes des troubles du cycle menstruel chez la femme. La mise en évidence d'une hyperprolactinémie associée à un tableau clinique, hormonal et échographique de SOPK n'est pas exceptionnelle. Cependant, le lien physiopathologique entre ces deux entités reste à démontrer et il semblerait qu'il s'agisse en fait d'une association fortuite de deux pathologies fréquentes. [53]

❖ Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle

Elle survient lors d'un déséquilibre de la balance énergétique, notamment lors d'une perte de poids importante, d'une restriction calorique ou d'une activité physique excessive.

❖ Dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH)

Depuis 2023, l'ESHRE recommande le dosage de l'AMH comme alternative à l'échographie endovaginale chez les patientes qui ne peuvent pas en bénéficier (exemple : patientes vierges) ou quand l'un des deux autres critères (troubles du cycles menstruel et hyperandrogénie) est absent. Cependant, il ne constitue pas à lui seul une preuve suffisante de SOPK. Ses concentrations sont corrélées avec le Compte de Follicules Antraux (CFA), ce qui en fait un bon marqueur de la réserve ovarienne. L'AMH connaît très peu de variations au cours du cycle menstruel. [4]

Les valeurs biologiques de l'AMH sont à interpréter en prenant en compte plusieurs facteurs :

- entre 20 et 25 ans, il y a un pic d'AMH, sans forcément que cela ne soit pathologique
- chez les femmes ayant un IMC élevé, les valeurs d'AMH sont diminuées
- il en est de même chez les femmes sous contraception hormonale pour lesquelles les concentrations d'AMH sont très diminuées voir nulles

Classiquement, le bilan hormonal d'une femme atteinte du SOPK montrera une AMH 2 à 3 fois supérieure à la limite haute des valeurs usuelles. Actuellement, il n'existe pas de seuil consensuel d'AMH pouvant prédire le diagnostic du SOPK.

En conclusion, les autres maladies pouvant causer une symptomatologie identique à celle du SOPK doivent être exclues (Figure 13).

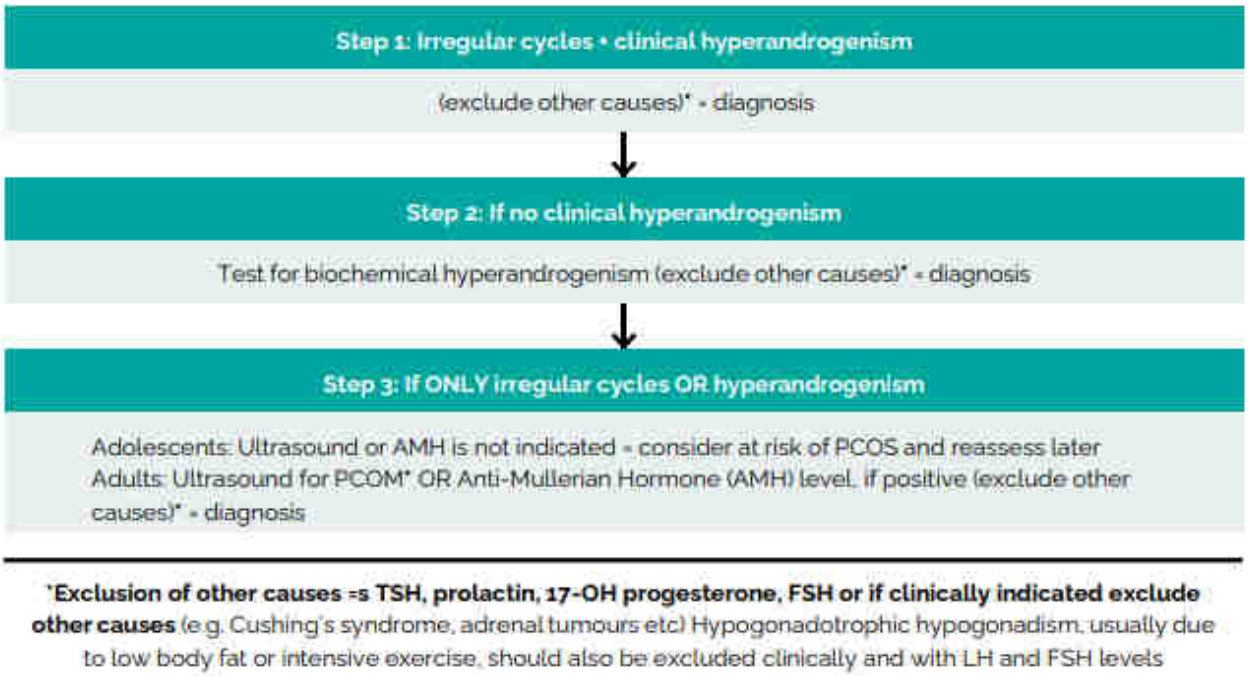


Figure 13. Schéma bilan de la démarche diagnostique du SOPK (ESHRE, 2023) [4]

2) Autres symptômes non spécifiques retrouvés chez les femmes atteintes du SOPK

a) Syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS)

Le syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) se définit comme « *un trouble de la ventilation nocturne dû à la survenue anormalement fréquente de pauses respiratoires. Ce syndrome est dû à des épisodes répétés d'obstruction des conduits respiratoires de l'arrière-gorge* ». En France, le SAHOS touche 4 % de la population [54]. Sa prévalence pourrait être plus importante chez les patientes atteintes du SOPK, en particulier chez celles présentant une obésité abdominale.

A titre d'exemple, une étude a comparé 18 femmes atteintes du SOPK en surpoids à 18 femmes non atteintes du SOPK mais aussi en situation de surpoids. Les 2 échantillons de femmes avaient un âge compris entre 18 et 45 ans. Les femmes atteintes du SOPK avaient un indice d'apnée-hypopnée (IAH), qui sert à évaluer la gravité du SAHOS, plus élevé que les contrôles. Elles étaient également plus susceptibles de souffrir d'un SAHOS symptomatique (somnolence de jour inexpliquée, nycturie, trouble

de la concentration, fatigue diurne, ronflements bruyants, sentiment d'étouffer pendant le sommeil) par rapport aux contrôles (44,4 % vs 5,5 %). [55] Dans une autre cohorte de 23 femmes obèses atteintes du SOPK, la prévalence du SAHOS était de 70 %. [56]
Les causes de cette augmentation ne sont pas totalement élucidées. Certaines études tendent à dire que le SAHOS serait indépendant de l'IMC mais plutôt corrélé au niveau d'insulinorésistance, tandis que d'autres imputent l'obésité androïde. L'hyperandrogénie pourrait également jouer un rôle, ce qui expliquerait pourquoi le SAHOS est plus fréquent chez les hommes. [55][56][57]

b) Troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont des troubles mentaux impliquant des troubles émotionnels consistant en de longues périodes de tristesse excessive (dépression) ou de gaieté excessive ou exaltation (manie), ou les deux.

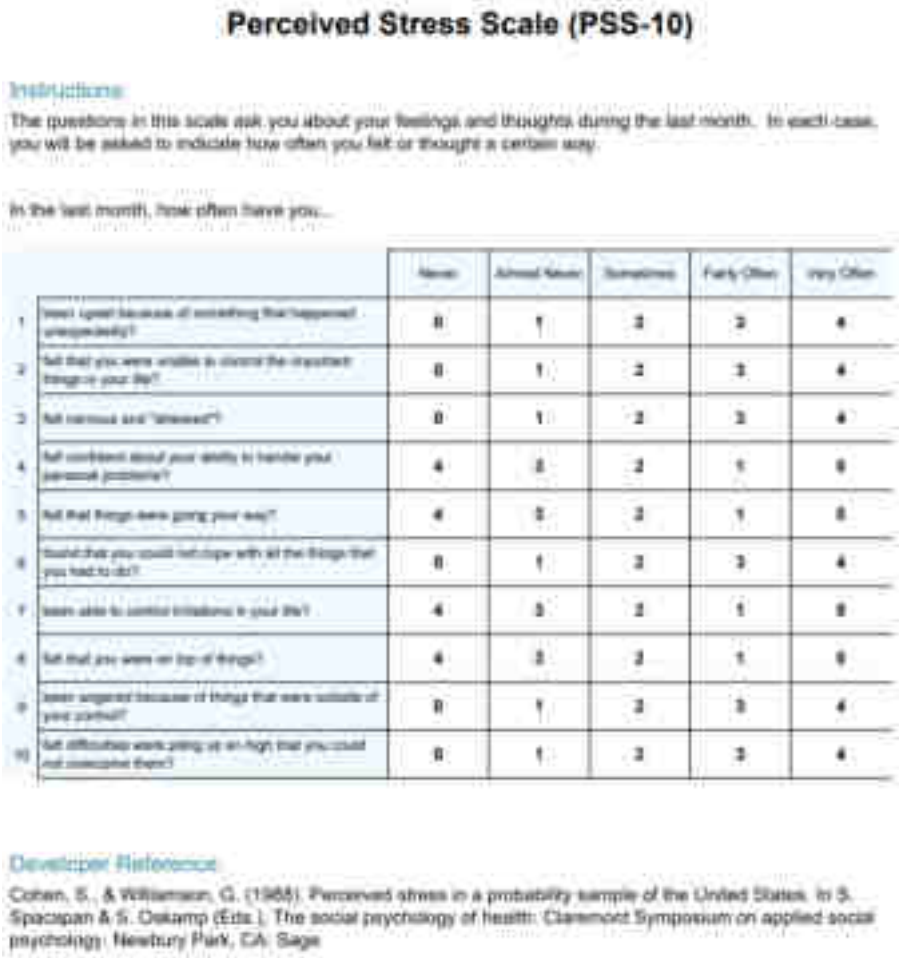
D'après la section « Troubles dépressifs » du DSM-V, la caractéristique commune de ces troubles est la présence « *d'une humeur triste, vide ou irritable, accompagnée de modifications somatiques et cognitives qui perturbent significativement les capacités de fonctionnement de l'individu. Ces troubles se différencient entre eux par leur durée, leur chronologie et leurs étiologies présumées* ». [58]

D'une manière générale, on peut aisément comprendre que les symptômes dont souffrent les femmes atteintes du SOPK peuvent avoir un retentissement psychologique fort et favoriser la survenue de symptômes dépressifs et anxieux, car ils altèrent l'image que ces femmes ont d'elles-mêmes, créent des complexes et des difficultés à se sentir bien dans leur corps.

A titre d'exemple, l'ESHRE a mené une méta-analyse de 80 études portant sur les troubles dépressifs et anxieux chez les femmes atteintes du SOPK. Les résultats ont montré que 80 % des femmes atteintes du SOPK présentaient des troubles dépressifs et une tendance plus élevée à en développer et que 76,7 % d'entre elles étaient atteintes de troubles anxieux. Ce risque de développer des troubles anxieux est majoré en comparaison à des femmes non atteintes. [4]

Une autre méta-analyse menée en 2017 a évalué la prévalence des symptômes d'anxiété et de dépression chez les femmes atteintes du SOPK. 18 études ont évalué les symptômes dépressifs et 9 études ont évalué les symptômes anxieux. Il a été observé une prévalence médiane des symptômes dépressifs de 36,6 % contre 14,2 % chez des femmes non atteintes et une prévalence médiane des symptômes anxieux de 41,9 % contre 8,5 % chez des femmes non atteintes [59].

La survenue de troubles anxieux peut être évaluée par un questionnaire nommé PSS-10 « *perceived stress scale* » (= échelle de stress perçu) utilisé dans de nombreuses études (Figure 14).



Perceived Stress Scale (PSS-10)

Instructions

The questions in this scale ask you about your feelings and thoughts during the last month. In each case, you will be asked to indicate how often you felt or thought a certain way.

In the last month, how often have you...

1	[illegible]	0	1	2	3	4
2	[illegible]	0	1	2	3	4
3	[illegible]	0	1	2	3	4
4	[illegible]	4	3	2	1	0
5	[illegible]	4	3	2	1	0
6	[illegible]	0	1	2	3	4
7	[illegible]	4	3	2	1	0
8	[illegible]	4	3	2	1	0
9	[illegible]	0	1	2	3	4
10	[illegible]	0	1	2	3	4

Developer Reference

Cohen, S., & Williamson, G. (1988). Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.), The social psychology of health: Claremont Symposium on applied social psychology. Newbury Park, CA: Sage

Figure 14. Échelle d'évaluation du stress perçu [60]

Il se compose de 10 questions pour lesquelles 5 niveaux de réponses allant de 0 à 4 sont possibles. Le 0 correspond à une absence de stress et le 4 à un stress ressenti très fréquemment. Les scores obtenus au questionnaire peuvent être compris entre 0 et 40 et indiquent le niveau de stress perçu. Le maximum étant de 40 points, plus on approche de ce score, plus le stress perçu est élevé.

Selon le score obtenu, le niveau de stress ne sera pas de la même intensité :

- score allant de 0 à 13 : niveau bas de stress
- score allant de 14 à 24 : niveau modéré de stress
- score allant de 25 à 40 : niveau élevé de stress

Les facteurs sous-jacents qui pourraient prédisposer les femmes atteintes du SOPK à un risque accru de dépression ou d'anxiété ne sont pas clairs. Cependant, nous savons que les manifestations cutanées liées

à l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné), l'alopécie et l'obésité peuvent constituer une source de souffrance morale majeure. S'y ajoute l'angoisse de ne pas pouvoir tomber enceinte ou encore de ne pas être prises en charge correctement par le corps médical et de rester incomprises. [61]
Les professionnels de la santé doivent donc être conscients de la forte prévalence des symptômes dépressifs et anxieux chez les femmes atteintes du SOPK et devraient les dépister en utilisant des outils de dépistage validés. [4]

c) Surpoids et obésité

Un IMC normal est compris entre 18,5 et 25 kg/m². On parle de surpoids lorsque l'IMC se trouve entre 25 et 29,9 kg/m² et d'obésité lorsqu'il est supérieur à 30 kg/m². Le surpoids, voire l'obésité, sont souvent mais inconstamment et non obligatoirement associés au SOPK et à l'insulinorésistance. En effet, on estime que 30 à 40 % des patientes avec un SOPK ont un poids normal alors que 35 à 50 % d'entre elles sont réellement obèses (IMC > 30 kg/m²). Ces chiffres restent supérieurs à ceux de la population générale, même si ces derniers sont en constante augmentation. [62][63]

L'obésité n'a pas de rôle causal dans le développement du syndrome. Elle serait plutôt la conséquence de l'insulinorésistance. L'excès d'adiposité pourrait d'ailleurs aggraver les troubles reproductifs et métaboliques associés au SOPK.

3) Risques et complications à moyen et à long terme

a) Syndrome métabolique

Élément fondamental et incontournable de l'obésité, l'insulinorésistance se traduit sur le plan clinico-biologique par le syndrome métabolique. Le syndrome métabolique désigne un état particulier de morbidité caractérisé par l'association de plusieurs anomalies métaboliques. L'association d'anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques expose les sujets atteints à un risque élevé de complications notamment cardiovasculaires. [64]

Plusieurs définitions du syndrome métabolique dont celles de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), du *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) et de la Fédération Internationale du Diabète (FID) coexistent. [65] La dernière est une adaptation du NCEP ATP III focalisée sur l'obésité abdominale.

Lorsque sont présents conjointement une obésité abdominale et au moins 2 des critères cités ci-dessous, le diagnostic de syndrome métabolique est posé (Tableau 5).

Obésité abdominale : tour de taille propre au groupe ethnique* :	
Europoïdes	Hommes ≥ 94 cm ; Femmes ≥ 80 cm
Etats-Unis	Hommes ≥ 102 cm ; Femmes ≥ 88 cm
Sud-Asiatiques	Hommes ≥ 90 cm ; Femmes ≥ 80 cm
Chinois	Hommes ≥ 90 cm ; Femmes ≥ 80 cm
Japonais	Hommes ≥ 90 cm ; Femmes ≥ 80 cm

**Pour les populations ethniques d'Amérique du Sud et Centrale, les recommandations relatives aux populations Sud-Asiatiques doivent être appliquées.*
Pour les populations d'origine sub-saharienne et les populations de la méditerranée orientale et arabe, les données des populations européennes doivent être appliquées

+ au moins 2 des critères suivants :	
Triglycérides	≥ 1,50 g/l (1,70 mmol/l)
HDL-c	Hommes < 1,03 mmol/l (0,40 g/l) ; Femmes < 1,29 mmol/l (0,50 g/l)
HTA	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	> 1,0 g/l (5,6 mmol/l) ou traitement d'un diabète de type 2 diagnostiqué

Tableau 5. Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la FID [66]

A titre d'exemple, dans un essai multicentrique portant sur 394 femmes atteintes du SOPK, 26 sont diabétiques (6,5 %) et sur les non-diabétiques, on retrouve une adiposité androïde chez 80 % d'entre elles, une concentration anormalement faible de HDL-cholestérol (< 0,50 g/l) chez 66 %, une hypertriglycéridémie (> 1,50 g/l) chez 32 %, une HTA (> 130/85 mmHg) chez 21 % et une intolérance au glucose (glycémie à jeun > 1,10 g/l) chez 5 %. [67]

On estime que 43 % des femmes adultes et près d'un tiers des adolescentes atteintes du SOPK souffrent d'un syndrome métabolique. [68] La prévalence serait 3 fois plus élevée par rapport aux témoins du même âge. [69] Si l'évolution du syndrome métabolique n'est pas contrôlée, elle les expose à un risque accru de complications s'ajoutant à celles du SOPK :

- syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS)
- stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et stéatohépatite non alcoolique (NASH)
- complications cardiovasculaires

Comme l'insulinorésistance et l'hyperandrogénie potentialisent le climat athérogène du profil lipidique et aggravent les symptômes du SOPK, la recherche d'une insulinorésistance, voire d'un véritable syndrome métabolique, devrait concerner toutes les patientes atteintes, *a fortiori* lorsque l'IMC est supérieur à 25 kg/m². [4][67]

b) Complications cardiovasculaires

Les complications cardiovasculaires regroupent un ensemble de pathologies cardiovasculaires dont l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque chronique et d'autres cardiopathies.

Comme le syndrome métabolique, le SOPK expose les femmes qui en sont atteintes à un risque accru de complications cardiovasculaires. Cela n'est pas étonnant puisque l'insulinorésistance est la pierre angulaire de la physiopathologie de ces deux syndromes. En effet, l'insulinorésistance provoque une modification de la répartition du tissu adipeux dans l'organisme favorisant la formation de plaques d'athérosclérose. L'athérosclérose, qui se définit par le dépôt d'une plaque lipidique sur la paroi des artères, est due à un dysfonctionnement endothélial qui entraîne une diminution de la plasticité des artères par augmentation de l'épaisseur des couches nommées intima et média, favorisant la formation d'une plaque d'athérome (Figure 15). [70]

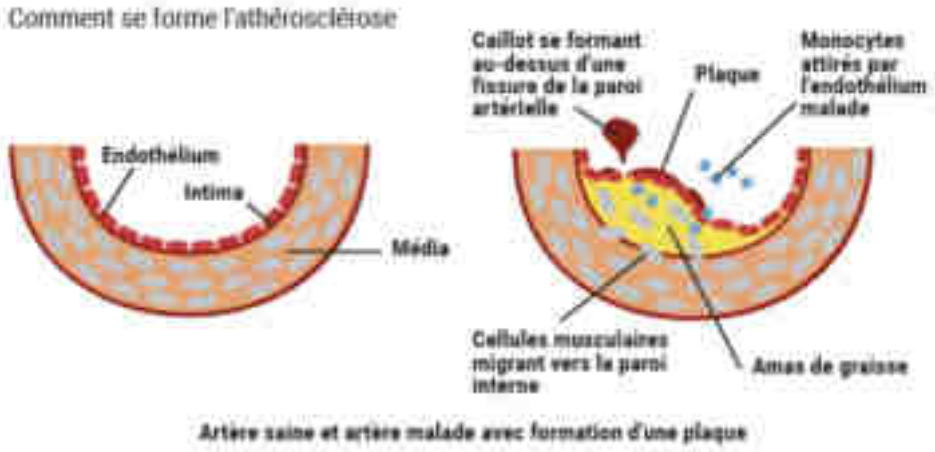


Figure 15. Schéma de la formation d'une plaque d'athérome [71]

Plusieurs études rapportent que les patientes atteintes du SOPK courent un risque élevé de maladies cardiovasculaires, d'athérosclérose et d'HTA, et que ce risque serait associé à un état inflammatoire chronique de bas grade.

En effet, selon certaines études, des concentrations plus élevées de marqueurs biologiques de l'inflammation sont retrouvées chez les patientes atteintes du SOPK par rapport à des témoins pour l'âge et l'IMC. Cet état inflammatoire chronique est aggravé par l'obésité, l'hyperinsulinémie et l'hyperandrogénie. [72]

Plusieurs études ont également comparé la survenue de complications cardiovasculaires chez les femmes atteintes du SOPK par rapport à des contrôles. A titre d'exemple, une méta-analyse de 2020 reprenant 23 études de cohorte relève une augmentation du risque d'HTA et de maladies cérébrovasculaires non fatales chez les femmes atteintes du SOPK (RR de 1,75 et de 1,4 respectivement). Aucune différence significative n'a été trouvée pour les maladies coronariennes. La survenue d'événements cardiovasculaires mortels n'a pas pu être évaluée en raison d'un manque de données. [73]

Il est à noter que ces études sont souvent effectuées sur des échantillons de petite taille, ce qui limite l'interprétation des résultats. De plus, le risque de survenue de complications cardiovasculaires chez les jeunes femmes est difficilement évaluable. En effet, certaines patientes sont vraisemblablement trop jeunes pour avoir eu le temps de développer une maladie cardiovasculaire pendant la durée d'observation des études. Enfin, les études ne précisent pas le phénotype de SOPK des femmes incluses. [74]

On peut toutefois supposer que les maladies cardiovasculaires ne sont pas retrouvées de façon précoce chez les femmes atteintes du SOPK et qu'elles apparaîtraient plutôt après la ménopause, au même titre que les chez les femmes non atteintes, en raison notamment de l'arrêt du fonctionnement des ovaires qui entraîne une chute importante des concentrations des œstrogènes qui ont un rôle cardioprotecteur. S'y ajoute une persistance de l'hyperandrogénie ainsi qu'un déclin des fonctions métaboliques lié à l'âge. (Figure 16). Actuellement, les données sont insuffisantes pour quantifier la survenue d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes du SOPK après la ménopause. [75]

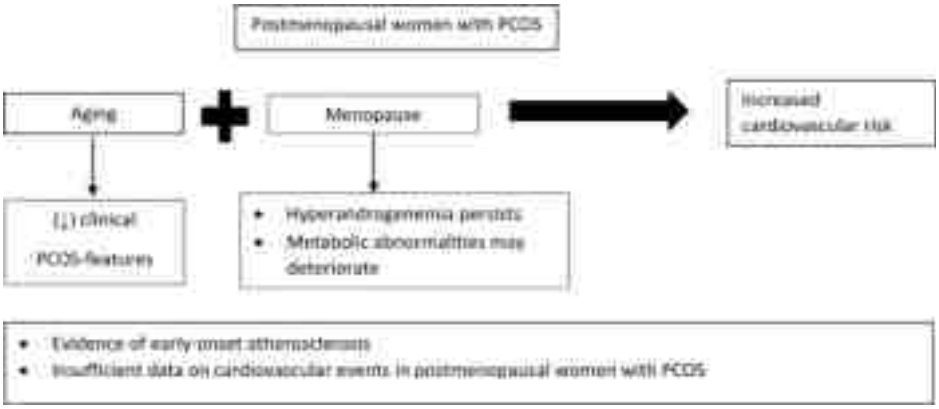


Figure 16. Facteurs de risque cardiovasculaire chez femmes ménopausées ayant un SOPK [75]

c) Complications lors de la grossesse

Les femmes atteintes du SOPK présentent un risque accru de complications lors de la grossesse, qui peut être accentué par le surpoids et l'obésité :

- diabète gestationnel
- hypertension gravidique
- pré-éclampsie
- césarienne
- accouchement prématuré
- grossesses multiples (ce risque est d'autant plus important si la patiente a recours à des traitements d'induction d'ovulation lors d'une stimulation ovarienne)

En raison des désordres métaboliques liés au SOPK, le risque de fausses couches, de grossesse extra-utérine ou de grossesse molaire hydatiforme est également plus élevé. [76]

Chez les femmes atteintes du SOPK, il paraît donc important d'établir un bilan pré-conceptionnel avec évaluation de l'IMC et de la glycémie. Un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) devrait dans l'idéal être effectué avant la conception. Autrement, ce test doit être fait dans les 20 premières semaines de grossesse et renouvelé entre la 24ème et la 28ème semaine de grossesse afin de dépister un diabète gestationnel. [77] Une valeur de glycémie supérieure à 0,92 g/L à jeun, à 1,80 g/L une heure après la charge de glucose ou à 1,52 g/L deux heures après, pose le diagnostic de diabète gestationnel.

Enfin, ce syndrome serait associé à un risque de complications néonatales plus fréquentes, avec une augmentation de l'admission des nouveau-nés en unité néonatale de soins intensifs. [76][77]

d) Cancer de l'endomètre

Les données actuelles rapportent que les femmes atteintes du SOPK encourent un risque 3 fois plus élevé de développer un cancer de l'endomètre par rapport aux femmes non atteintes du SOPK. [78][79] En France, il s'agit de la 4ème cause de cancer chez la femme. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il touche généralement les femmes après la ménopause ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans. [80]

Un des critères diagnostiques du SOPK est la dysfonction ovulatoire. Chez les femmes qui en sont atteintes, en raison de cycles anovulatoires, les concentrations en progestérone sont très basses pendant

de longues durées. Or, la progestérone est reconnue comme un facteur protecteur du développement d'un cancer de l'endomètre car elle contrebalance l'effet prolifératif provoqué par les œstrogènes sur les cellules endométriales. L'exposition prolongée de l'endomètre à une hyperœstrogénie induit donc un développement continu du tissu endométrial, sans possibilité de régulation par la progestérone, favorisant ainsi l'apparition d'un cancer de l'endomètre.

Chez ces femmes, l'excès de tissu adipeux augmente également le risque de développement d'un cancer de l'endomètre. En effet, les adipocytes, en raison de leur concentration élevée en aromatase, ont la capacité d'augmenter la production d'androgènes et par conséquent d'œstrogènes qui vont contribuer à la cancérisation de l'endomètre.

La résistance à l'insuline est aussi identifiée comme un facteur de risque en raison de l'augmentation de l'aromatisation périphérique des androgènes en œstrogènes. Cette résistance à l'insuline diminue la synthèse hépatique de SHBG, ce qui provoque une augmentation des concentrations en œstrogènes libres dans le sang. Ces derniers vont se fixer sur les récepteurs de l'IGF-1 au niveau des cellules endométriales et participer ainsi à leur prolifération. [81]

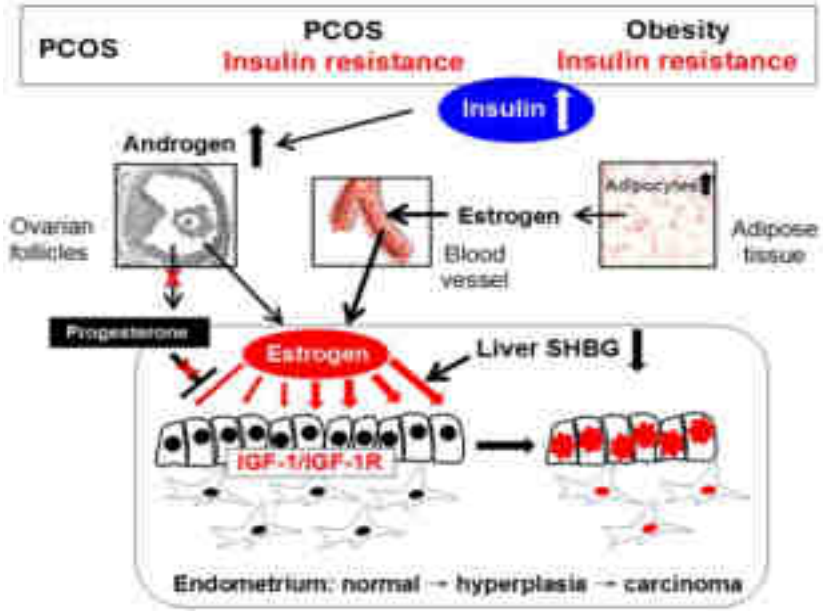


Figure 17. Physiopathologie du cancer de l'endomètre chez les femmes atteintes du SOPK [81]

Il est important de rappeler qu'un cancer de l'endomètre dépisté précocement par des contrôles réguliers chez un gynécologue possède un taux de guérison compris entre 75 et 88 % avec un bon pronostic. [82]

PARTIE III : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1) Prise en charge pharmacologique

a) Prise en charge des troubles du cycle menstruel

❖ Contraception estroprogestative

En l'absence de désir de grossesse, la contraception orale estroprogestative est le traitement de 1ère intention pour la prise en charge des irrégularités menstruelles, car elle permet d'induire des hémorragies de privation régulières et prévisibles. La méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie par et avec elle en fonction de son âge, de ses préférences, de ses habitudes de vie et de son état de santé afin de maximiser sa sécurité d'emploi. Lors de la consultation de première demande contraceptive, la recherche d'antécédents familiaux et personnels d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) ou artériels (AVC, IDM) est menée. Un examen de la poitrine et la recherche d'autres antécédents médicaux gynéco-obstétricaux (notamment IST, grossesse extra-utérine, cancers, pathologie ou chirurgie utérine, trophoblastique ou vaginale) sont réalisés. [83]

Dès lors que le bilan pré-contraceptif est effectué et en l'absence de contre-indications, un contraceptif oral combiné (COC) sera prescrit en 1ère intention. [83] Les COC contiennent à la fois un progestatif et un estrogène tous les deux microdosés. Il existe 4 générations de COC (Figure 18). Le type de progestatif utilisé détermine la génération de la pilule. Les COC de 3ème et 4ème génération à faible activité androgénique, dépourvus d'effets androgéniques et anti-androgéniques sont les plus largement utilisés chez les patientes atteintes du SOPK. De plus, les COC de 4ème génération montrent une meilleure efficacité anti-androgénique par rapport aux autres générations. [84]

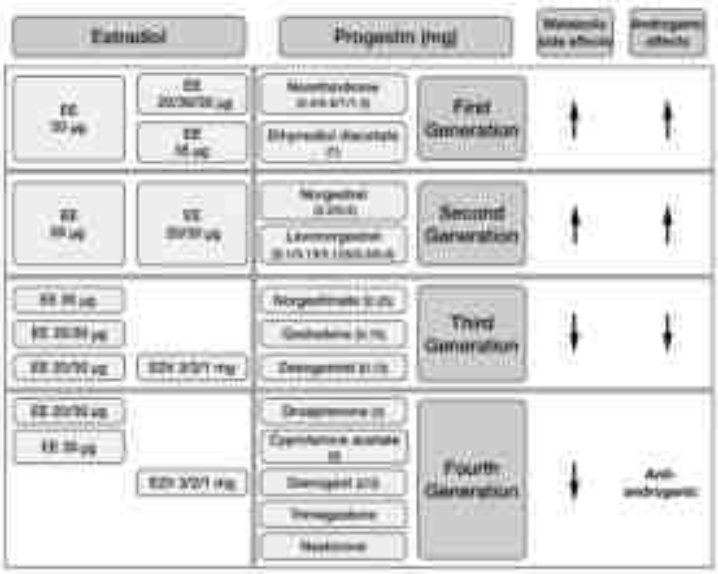


Figure 18. Les différentes générations de contraceptifs oraux combinés [84]

Il est à noter que les pilules de 3ème et de 4ème génération contiennent des progestatifs qui augmentent les risques d'accident vasculaire. Ce risque est 2 fois plus élevé qu'avec les pilules de 2ème génération, c'est pourquoi la HAS recommande de privilégier en 1ère intention, les pilules de 2ème génération chez les femmes non atteintes du SOPK. Si les pilules de 3ème et de 4ème génération sont recommandées chez les femmes atteintes du SOPK, c'est parce qu'elles sont les plus aptes à réduire la symptomatologie. [85]

En empêchant la synthèse de FSH et de LH, les COC ont une action anti-gonadotrope, bloquant ainsi l'ovulation. Le progestatif agit en périphérie en augmentant la viscosité de la glaire cervicale ce qui empêche les spermatozoïdes de pénétrer dans l'utérus. De plus, il agit sur la muqueuse endométriale en diminuant son épaisseur ce qui rend l'environnement défavorable à l'implantation d'un embryon. L'estrogène contenu dans la pilule va potentialiser les effets du progestatif en inhibant la sécrétion de FSH. Il en résulte une absence de sélection et de développement du follicule dominant et un contrôle des saignements et du cycle menstruel. Ce type de contraceptif est pris par période de 21 jours de comprimés actifs avec une interruption de 7 jours par des comprimés placebo ou sans pilule entre 2 plaquettes. [84]

Chez la femme atteinte du SOPK, la prise d'un COC va permettre la régularisation des cycles menstruels et une protection de l'endomètre en maintenant une prolifération stable de ce dernier. Dans les cas où l'hyperandrogénie est légère à modérée, des effets anti-androgéniques sont observés avec notamment une diminution de l'acné, de l'hirsutisme et de l'alopécie androgénique. Cet effet anti-androgénique est permis par la capacité des COC à augmenter la synthèse hépatique de SHBG qui permet de lier la testostérone libre et par la suppression du pic de LH entraînant une diminution la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque (cf. Traitement des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie). [86]

La prise d'un contraceptif oral combiné nécessite une surveillance étroite notamment lors du premier trimestre de traitement. Un contrôle de la glycémie à jeun, des triglycérides et du cholestérol devront être effectués. Si aucune anomalie n'est constatée, un nouveau contrôle sera effectué au bout de 5 ans. Chez les femmes atteintes du SOPK, le risque de désordres métaboliques pouvant être provoqués par la pilule contraceptive est plus élevé, mais il a été démontré que le bénéfice est supérieur au risque. Cependant, il est important d'évaluer la situation au cas par cas et de proposer à ces patientes les solutions les plus adaptées afin de ne pas aggraver leur situation. [83][87]

- ❖ <u>Progestatifs seuls</u>

En cas de contre-indication à l'emploi d'un COC, un progestatif seul sera recommandé. Contrairement aux COC, les comprimés progestatifs sont pris en continu, c'est-à-dire sans période d'interruption. Afin

de ne pas aggraver l'hyperandrogénie clinique, on privilégiera des progestatifs ayant une activité anti-œstrogène et non androgénique (exemples : Triafemi ®, Jasminelle ®).

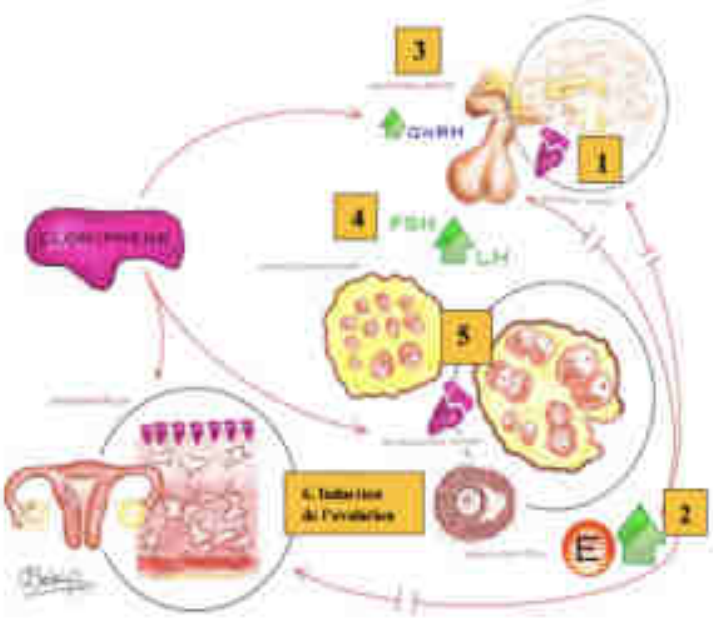
Les contraceptifs non oraux (implant, anneau vaginal) sont aussi une alternative permettant de garantir une protection de l'endomètre au même titre que les contraceptifs progestatifs. Cependant, ce type de contraception n'a pas d'effet sur l'hyperandrogénie ; chez les femmes atteintes du SOPK, il faudra donc y associer un traitement anti-androgénique. [86]

b) Prise en charge de l'infertilité anovulatoire

L'infertilité est une maladie du système reproducteur masculin ou féminin, définie par l'incapacité d'un couple à parvenir à une conception et à mener une grossesse à terme après un an ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés. [49] Plusieurs lignes thérapeutiques sont disponibles pour aider les femmes rencontrant des difficultés de procréation. Dans un premier temps, des changements dans l'hygiène et les habitudes de vie leur seront proposés (cf. 2) Prise en charge non pharmacologique).

❖ Citrate de clomifène (CC)

La prise en charge médicamenteuse repose en 1ère intention sur le citrate de clomifène (Clomid ®), un inducteur de l'ovulation. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM) qui inhibe de manière compétitive le rétrocontrôle négatif des estrogènes au niveau hypothalamo-hypophysaire, ce qui entraîne une augmentation des sécrétions des gonadotrophines (Figure 19).



1.Le CC se fixe aux récepteurs des œstrogènes dans le système reproducteur et de manière plus importante au niveau de l'hypothalamus ce qui entraîne une augmentation des concentrations en récepteurs
2. Inhibition du rétrocontrôle négatif des œstrogènes par interférence avec le CC
3. Sécrétion pulsatile de GnRH depuis l'hypophyse
4. Augmentation des concentrations de FSH et LH
5. Maturation du follicule ovarien
6. Ovulation

Figure 19. Mécanisme d'action du citrate de clomifène [88]

La prise de citrate de clomifène se fait à raison d'1 fois par jour pendant 5 jours avec un dosage initial de 50 mg pouvant être augmenté à 100 mg/jour. Il est à noter que l'administration du comprimé ne peut se faire que sous la surveillance d'une équipe médicale spécialisée. [89]

L'administration est suivie par échographie et dosage de progestérone en milieu de phase lutéale afin de définir le pic ovulatoire et d'éviter une grossesse multiple par hyperstimulation ovarienne (HSO). Une surveillance de l'endomètre ainsi que des mesures de la croissance folliculaire sont effectués par échographie à J11 et à J14 du cycle. [90] En cas d'altération de la vision, le traitement doit être immédiatement arrêté, par ailleurs les patientes doivent être informées de cet effet indésirable avant le début du traitement. [91]

Même si 60 % à 85 % des patientes ovulent après l'administration de CC, seulement la moitié d'entre elles réussiront à tomber enceintes. Les résultats sont différents selon le dosage :

- pour des doses de 50 mg/jour, 50 % des conceptions surviennent
- pour des doses de 100 mg/jour, 20 à 25 % des conceptions surviennent
- pour des doses de 150 mg/j qui ne semblent pas être bénéfiques, 10 % des conceptions surviennent [92]

Différentes études ont testé l'association du CC avec de la metformine comme traitement de l'infertilité. Bien qu'elle possède l'AMM pour le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique, il a été montré que la metformine est efficace pour améliorer les troubles du cycle à la dose de 1500 mg par jour. Cependant les différentes études menées ont montré une absence d'amélioration significative du taux de naissance vivante comparativement au citrate de clomiphène seul. [93]

- ❖ Létrozole

Le létrozole (Femara ®) fait partie des inhibiteurs de l'aromatase qui convertit les androgènes en œstrogènes. Cette inhibition va provoquer un climat hypoœstrogénique qui par rétroaction négative permettra la sécrétion pulsatile des gonadotrophines et donc une maturation folliculaire qui aboutira à une ovulation (Figure 20). [88]

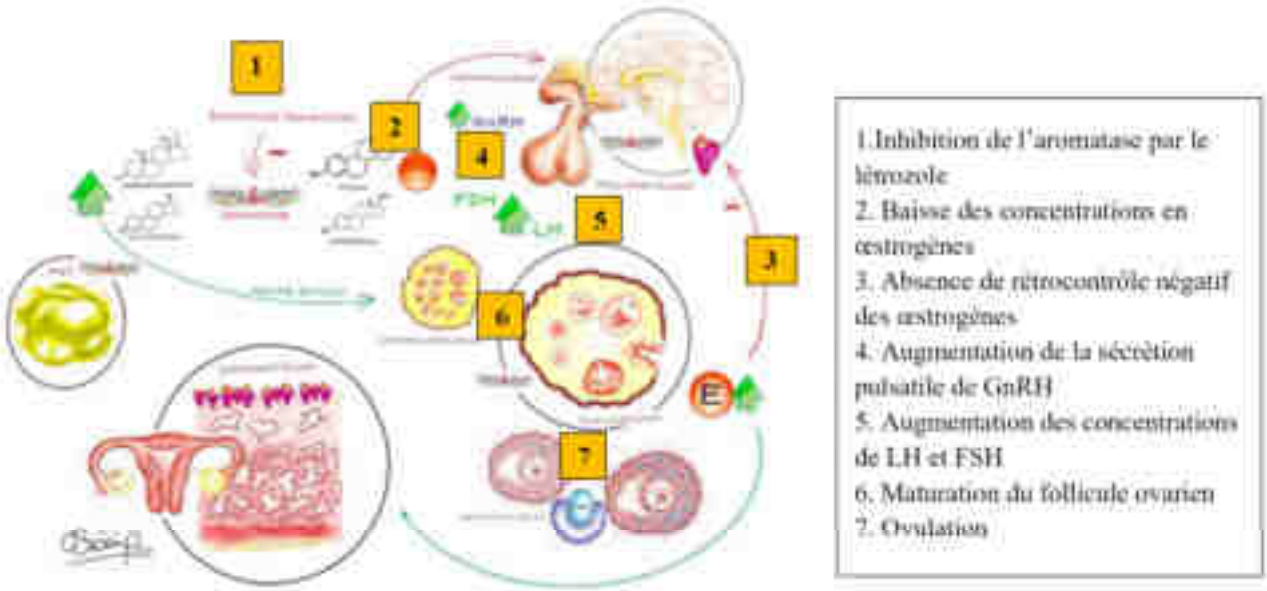


Figure 20. Mécanisme d'action du létrozole [88]

Actuellement, le létrozole ne possède pas l'AMM en France dans le traitement de l'infertilité anovulatoire. Or, plusieurs études ont montré que l'efficacité du létrozole dans l'induction de l'ovulation était supérieure à celle du citrate de clomifène. Le létrozole améliore le taux d'ovulation, le taux de grossesses cliniques ainsi que le taux de naissances vivantes par patientes. Dans les pays où il possède l'AMM dans la prise en charge de l'infertilité anovulatoire, le létrozole est donc recommandé comme traitement de 1ère intention chez les femmes atteintes du SOPK ne présentant aucun autre facteur d'infertilité. [4]

- Gonadotrophines

En cas d'échec ou de résistance aux thérapies orales (CC et/ou létrozole), l'induction de l'ovulation par gonadotrophines peut être proposée comme alternative (Tableau 6).

Afin de rétablir l'ovulation, le seul protocole d'administration de gonadotrophines qui a fait la preuve de son efficacité dans le SOPK est le protocole « step-up low dose ». Il consiste en l'administration de 50 à 75 UI de gonadotrophines (à moduler en fonction de l'IMC de la patiente) pendant 7 à 14 jours suivie d'une augmentation progressive des doses jusqu'à obtention d'une réponse ovarienne. La dose permettant d'obtenir une croissance folliculaire (follicule > 10 mm) sera poursuivie jusqu'à l'ovulation. Ce protocole permet de suivre l'évolution de la réponse ovarienne et d'éviter ainsi un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. [4]

Si l'emploi de gonadotrophines n'est pas efficace, la femme peut entrer dans un protocole de fécondation *in vitro* (FIV).

Gonadotrophine	**DCI**	**Spécialité**	**Origine**	**Voie d'administration**
FSH (hormone folliculo-stimulante)	Urofollitropine	FOSTIMONKIT ®	Humaine (urinaire)	Sous-cutanée
	Follitropine alfa	GONAL-F ® BEMFOLA ®	Recombinante	Sous-cutanée
	Follitropine bêta	PUREGON ®	Recombinante	Sous-cutanée et intra-musculaire
	Corifollitropine alfa	ELONVA ®	Recombinante	Sous-cutanée
Gonadotrophine à activité LH	Lutropine alpha	LUVERIS ®	Humaine recombinante	Sous-cutanée
Gonadotrophine humaine ménopausale à activité FSH prédominante	Ménotropine	MENOPUR ®	Humaine (urinaire)	Sous-cutanée
Hormone chorionique gonadotrope	Choriogonadotropine alfa	OVITRELLE ®	Recombinante	Sous-cutanée

Tableau 6. Gonadotrophines possédant une autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge de l'infertilité anovulatoire

En effet, avec les gonadotrophines utilisées seules, aucune ponction ovarienne en vue d'une FIV n'est effectuée. On laisse l'organisme conduire à lui seul une grossesse.

La FIV est prise en charge par l'Assurance Maladie à 100 % en France sous certaines conditions :

- la ponction ovocytaire en vue d'une FIV ou d'une insémination artificielle (IA) ne peut être effectuée que jusqu'au 43ème anniversaire de la femme (60ème anniversaire chez l'homme pour le recueil de spermatozoïdes)
- la FIV et l'IA ne peuvent être effectuées que jusqu'au 45ème anniversaire de la femme qu'elle soit célibataire ou en couple
- seulement 4 tentatives de FIV et 6 tentatives d'IA sont autorisées. Dans le cas où une grossesse est menée à bien, le compteur est remis à zéro pour une potentielle grossesse suivante

- la prise en charge est octroyée pour une période de 2 années au-delà desquelles un renouvellement est nécessaire pour continuer d'en bénéficier [94]

Les protocoles de FIV combinent plusieurs médicaments : les agonistes ou antagonistes de la GnRH, les gonadotrophines (FSH, gonadotrophine post ménopausique humaine hMG), et l'hormone chorionique gonadotrope (hCG). Chacun de ces médicaments va avoir un rôle bien défini dans le protocole de FIV :

- agonistes (Décapeptyl ®, Suprefact ®, Synarel ®) ou antagonistes de la GnRH (Cétrotide ®, Orgalutran ®) : blocage de l'ovulation spontanée en mettant l'axe hypothalamo-hypophysaire au repos
- gonadotrophines FSH et LH (Gonal-F ®, Puregon ®, Menopur ®, Pergoveris ®, Fostimon ®), hMG : stimulation de la croissance folliculaire et maturation ovocytaire
- hormone chorionique gonadotrope (hCG) (Ovitrelle 250 ®) : déclenchement de l'ovulation

❖ Protocole agoniste long (Figure 21) [95]

Ce protocole commence en phase lutéale du cycle précédent (entre J22-J24) par l'injection quotidienne d'agonistes de la GnRH administrés par voie sous-cutanée. Elle a pour but de bloquer les sécrétions hormonales qui pourraient interférer avec le traitement de la phase de stimulation.

Puis, le début des menstruations marque un nouveau cycle à partir duquel les gonadotrophines (FSH, LH ou hMG à adapter selon le profil de la patiente) seront injectées quotidiennement jusqu'à J11 tout en continuant les injections de l'agoniste de la GnRH pour éviter une ovulation spontanée. Tout au long de ces injections, la survenue d'une hyperstimulation ovarienne sera surveillée par échographie et dosages hormonaux (LH, œstradiol et progestérone). Le déclenchement ovarien se fera par l'administration d'hCG entre J11 et J12 du cycle. À partir du déclenchement de l'ovulation, une surveillance rapprochée de l'évolution de l'ovulation est effectuée pour déterminer le moment précis où il faut réaliser la ponction ovocytaire. Généralement, celle-ci s'effectue environ 36 h après le déclenchement de l'ovulation et correspond à la moitié du cycle soit à J14. [95]

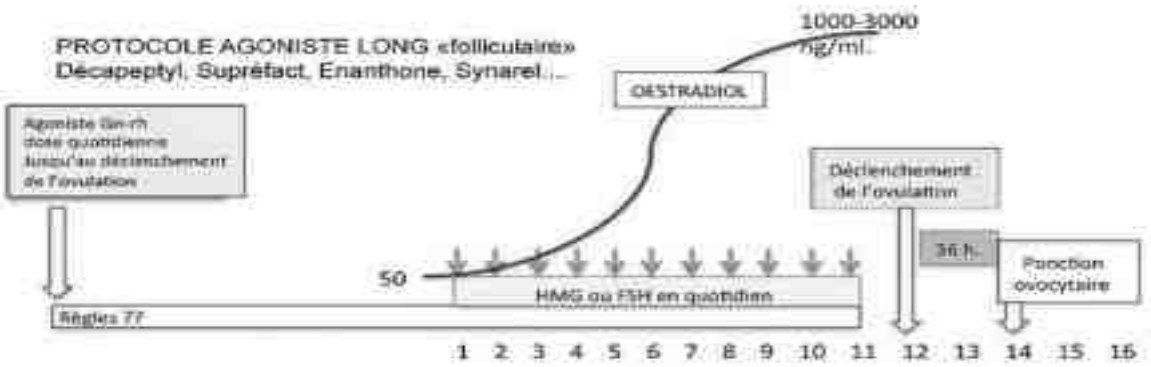


Figure 21. Schéma explicatif du protocole agoniste long [95]

Il existe aussi un protocole agoniste court mais en pratique courante, il est moins utilisé et plutôt indiqué en 2ème intention ou dans les cas de « mauvaise réponse ».

- Protocole antagoniste court (Figure 22) [95]

Ce protocole fait appel à des antagonistes de la GnRH qui possèdent un délai d'action rapide. Il commence au 1er jour des règles par l'administration de gonadotrophines. Les médecins spécialistes de la reproduction décideront du jour d'introduction des antagonistes de la GnRH en fonction des concentrations d'œstradiol. Ce jour se situe en moyenne entre J6 et J7 du cycle. Le déclenchement de l'ovulation se déroule à l'identique du protocole agoniste long.

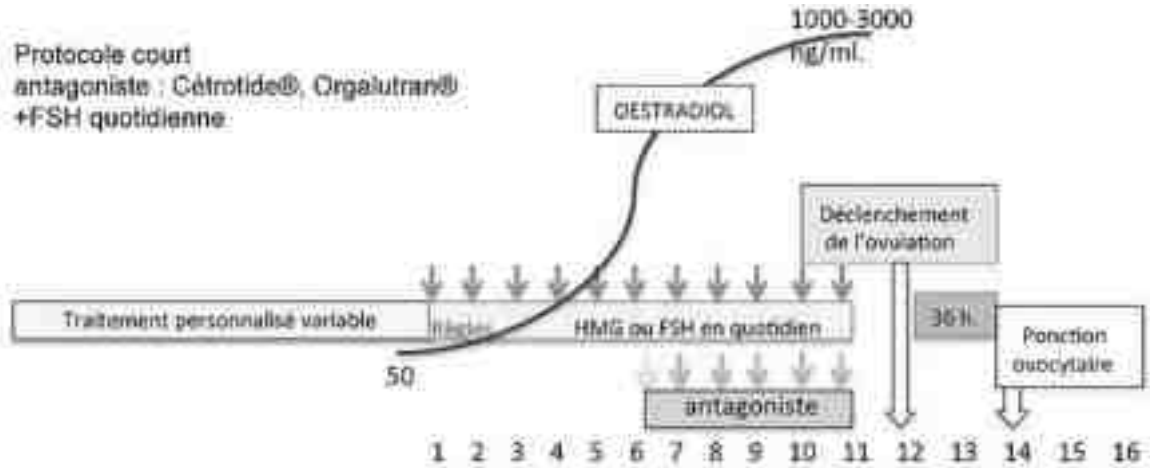


Figure 22. Schéma explicatif du protocole antagoniste court [95]

En 2004, un article a colligé les données d'études menées entre 1990 et 2003 où le taux de grossesses de femmes atteintes du SOPK après une FIV a été comparé à celui de contrôles (femmes non atteintes du SOPK mais souffrant d'autres problèmes de fertilité). Les résultats montrent que le traitement par FIV permet d'obtenir des résultats similaires entre les 2 groupes.

L'article souligne que le SOPK peut avantager le nombre d'ovocytes récupérés ainsi que le nombre d'embryons disponibles en vue d'un transfert ou d'une cryoconservation. Cependant, le SOPK prédispose à un risque d'hyperstimulation ovarienne et donc de grossesse multiple plus élevé. [96] Les symptômes de l'hyperstimulation ovarienne sont des douleurs abdominales d'intensité légère à modérée, des nausées et/ou vomissements dans les formes légères pouvant aller jusqu'à une prise de poids en raison de la formation d'ascite et à un hydrothorax dans les formes sévères. [97] Avant de démarrer un protocole de FIV, la patiente doit être avertie de ce risque.

❖ Forage ou *drilling* ovarien

Enfin, en dernière intention, quand l'hyperandrogénie et l'insulinorésistance sont modérées, le forage ovarien par laparoscopie ou par voie transvaginale peut être réalisé ou non avant un protocole de FIV. Cette opération chirurgicale, aussi appelée diathermie ovarienne ou électrocoagulation, consiste en la micro-perforation du cortex ovarien dans le but de rétablir une ovulation normale aboutissant à une grossesse. Elle remplace la technique de résection cunéiforme des ovaires qui entraîne des risques d'adhérence et de complications chirurgicales. En faisant baisser les concentrations d'androgènes circulants, cette technique semble avoir des effets bénéfiques sur l'hirsutisme, ainsi que sur les cycles ovulatoires car elle aboutit à des grossesses spontanées dans 50 % des cas. Les effets seraient bénéfiques sur le long terme (jusqu'à 20 ans après la chirurgie chez 60 % des patientes). [90][98]

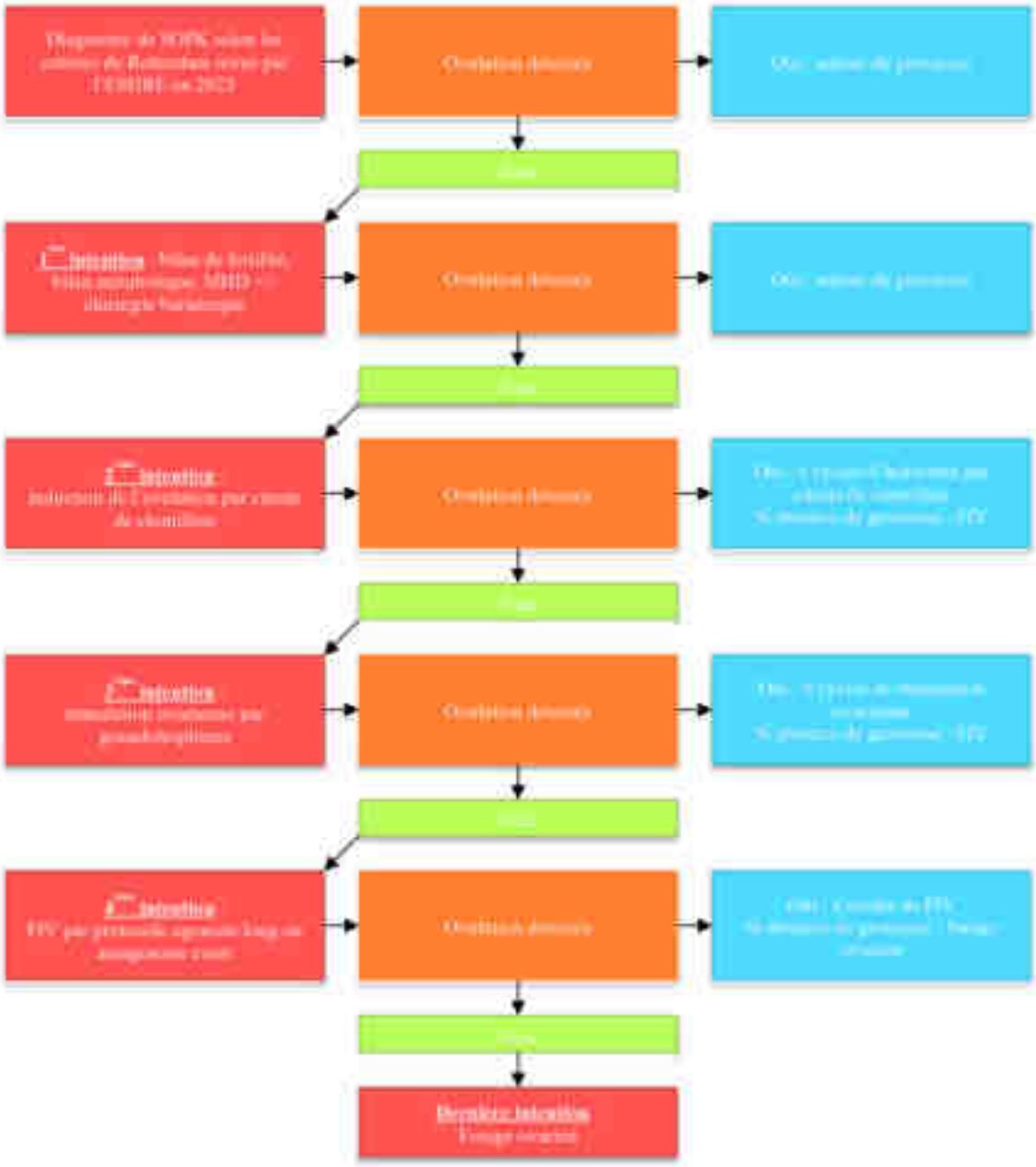


Figure 23. Schéma récapitulatif des traitements de l'infertilité chez la femme atteinte du SOPK

c) Traitements relatifs au risque métabolique

La metformine (Glucophage ®, Stagid ®) est un antidiabétique oral de la famille des biguanides. Elle agit par inhibition de la production hépatique de glucose en augmentant son utilisation dans les tissus périphériques et en diminuant son absorption intestinale. Les doses disponibles (500 mg, 850 mg, 1000 mg avec des cibles quotidiennes situées entre 1500 mg et 2550 mg) et les précautions d'emploi sont les mêmes chez la femme atteinte du SOPK que dans la population générale. Les effets indésirables

provoqués par ce médicament sont majoritairement des troubles gastro-intestinaux et un risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale. [99] C'est pourquoi l'ANSM recommande un suivi annuel de la fonction rénale chez des patients dont la fonction rénale n'est pas altérée et tous les 3 à 6 mois chez des patients insuffisants rénaux. [99]

Différents profils de femmes atteintes du SOPK sont ciblés :

- femmes adultes avec un IMC ≥ 25 kg/m^2 et une insulinorésistance, une hyperglycémie à jeun et un profil lipidique à risque
- adolescentes à risque de développer un SOPK ou étant atteinte du SOPK en cas de dérèglement menstruel en vue d'améliorer les cycles
- femmes adultes avec un IMC < 25 kg/m^2 [4]

La metformine devrait être prescrite chez les femmes avec un SOPK, diabétiques, pour prévenir le risque cardiovasculaire, en seconde intention après les règles hygiénodiététiques. [93]

Son emploi permet non seulement une amélioration de la résistance à l'insuline, une baisse de la glycémie, mais aussi une diminution de la masse graisseuse entraînant une perte de poids. Dans certaines études, la metformine est associée à une diminution des marqueurs d'athérosclérose et de l'inflammation chronique subclinique. Cependant, le recul sur ces études n'est pas assez conséquent pour l'affirmer. [100][101] Les dernières recommandations de l'ESHRE affirment quant à elles l'efficacité de la metformine dans la diminution du risque cardiovasculaire. [4]

Enfin, de part son action insulinosensibilisatrice, la metformine montre des résultats satisfaisants dans la diminution des concentrations des androgènes circulants donc dans l'amélioration des symptômes liés à l'hyperandrogénie. Cependant, l'emploi de la metformine seule dans cette indication ne montre pas de bénéfices supérieurs par rapport à l'utilisation de traitements spécifiques de l'hyperandrogénie. [102]

d) <u>Traitements des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie</u>

Le traitement des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie consiste à réduire les concentrations d'androgènes circulants et/ou à en atténuer les effets. L'utilisation seule de molécules anti-androgènes ne suffit pas à améliorer les signes cliniques et un délai est nécessaire avant l'apparition des premiers bénéfices.
L'association à des traitements locaux est donc nécessaire afin d'obtenir une amélioration plus rapide des symptômes. Les patientes doivent en être informées afin de favoriser l'observance et, de ce fait, l'efficacité du traitement.

d.1) Anti-androgènes

Chez les femmes atteintes du SOPK, l'intensité de l'hirsutisme peut être légère, modérée ou sévère. Pour diminuer les concentrations sanguines d'androgènes, en fonction du niveau d'hirsutisme, différentes lignes thérapeutiques vont être proposées aux patientes et testées sur une période d'au moins 6 mois avant de changer de stratégie en cas d'inefficacité. En cas de survenue d'effets indésirables ou de non tolérance au traitement, cette période de 6 mois sera raccourcie et une autre solution proposée.

Dans le cas d'un hirsutisme modéré et/ou en cas de présence d'une acné chez une femme non-ménopausée, le traitement de première intention sera la mise en place d'une contraception orale combinée. Ce traitement est instauré pour une période minimum de 6 mois. En cas d'efficacité jugée insuffisante, la seconde ligne consistera en l'ajout de spironolactone à la contraception orale combinée. En cas de contre-indication d'emblée à la contraception ou d'effets indésirables graves suite à sa prise ou d'inefficacité clinique, le traitement reposera sur l'administration de spironolactone en monothérapie tout en l'associant à une contraception efficace non contre-indiquée pour la femme y ayant recours.

Dans le cas d'un hirsutisme sévère chez une femme non-ménopausée, l'acétate de cyprotérone sera utilisé en 1ère intention. S'il existe une contre-indication, des effets indésirables, une absence d'efficacité clinique ou un refus de la patiente à initier cette thérapie, le traitement consistera en l'administration de spironolactone en monothérapie [103] (Figure 24).

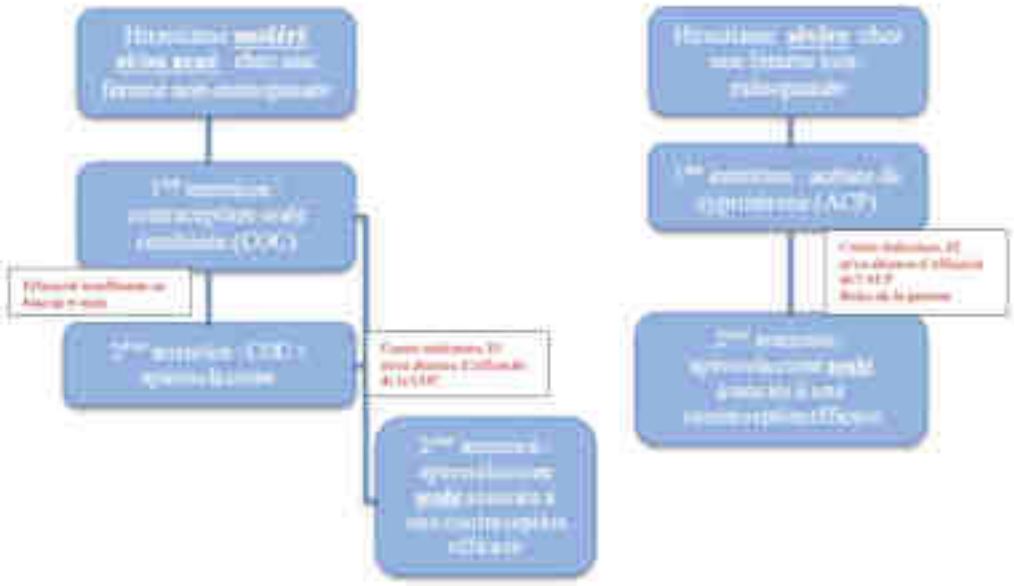


Figure 24. Recommandations de la SFE pour la prise en charge de l'hyperandrogénie chez les femmes atteintes du SOPK

❖ Spironolactone

La spironolactone (Aldactone ®) est un diurétique d'épargne potassique antagoniste compétitif de l'aldostérone. Elle est largement prescrite en tant qu'anti-hypertenseur, indication pour laquelle elle possède l'AMM. La spironolactone possède des propriétés anti-androgènes en agissant comme inhibiteur compétitif de la liaison de la testostérone et de la dihydrotestostérone aux récepteurs des androgènes. Elle provoque une élévation de la SHBG, une réduction de l'activité de la 5-alpha réductase, enzyme catalysant la conversion de testostérone en dihydrotestostérone, et une élévation de la clairance de la testostérone. [104]

La posologie recommandée et efficace est de 100 mg/jour doublée à 200 mg/jour chez des femmes en situation d'obésité. Des doses de 300 mg/jour peuvent être prescrites si les doses inférieures ne montrent pas d'efficacité suffisante sur les symptômes cliniques. Cependant, à ces doses, des effets indésirables risquent de survenir : intolérance digestive, hyperkaliémie, crampes localisées aux membres inférieurs, insuffisance rénale aiguë, somnolence ou troubles du cycle menstruel se traduisant par des saignements menstruels plus abondants ou des « spotting ». [105] Son efficacité sur l'hirsutisme à la dose de 100 mg par jour a été démontrée dans des études randomisées contre placebo et dans d'autres études, soit versus d'autres traitements anti-androgéniques, soit en association [106] [107]

La prise de spironolactone doit être associée à une protection contraceptive efficace en raison de son activité anti-androgénique. Cependant, le CRAT ne signale à ce jour ni effet tératogène ni féminisation chez les fœtus de sexe masculin. [108]

❖ Acétate de cyprotérone (ACP)

L'acétate de cyprotérone (Androcur ®) est un progestatif anti-androgène qui agit par inhibition de l'axe gonadotrope ce qui induit une diminution des concentrations de testostérone et de Δ4-androstènedione. En périphérie, l'ACP empêche la liaison des androgènes à leurs récepteurs. Cette molécule, contrairement à la spironolactone, possède l'AMM pour les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale, lorsque d'autres options de traitement n'ont pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Dans le SOPK, son usage est donc en accord avec l'AMM. [109]

L'ACP est à utiliser en association à un estrogène naturel (estradiol) ou de synthèse (éthinylestradiol) car son utilisation seule expose à des signes de carence œstrogénique qui peuvent altérer la qualité de vie à court terme et majorer le risque osseux à long terme. De plus, l'usage de l'ACP a été identifié à

risque dans l'apparition de méningiomes, c'est pourquoi les conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées depuis 2019, bien que ce risque soit connu depuis 2010. Une étude épidémiologique conduite par l'Assurance Maladie et publiée en 2018 a permis de mesurer ce risque, qui, à forte dose, est multiplié :

- par 7 au-delà de 6 mois de traitement
- par 20 après 5 années de traitement [110]

Les patientes traitées par ACP doivent obligatoirement avoir reçu un document les informant des risques encourus et par la suite de cette information co-signer une attestation annuelle d'information avec le prescripteur. Concernant la délivrance en officine, l'attestation annuelle d'information doit être présentée par la patiente. [111][112] Avant l'instauration du traitement, il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer. Le CRAT nous informe qu'actuellement, aucun risque n'est connu chez le fœtus né d'une mère traitée par ACP, cependant en raison du risque connu de méningiome, il est préférable d'éviter ce traitement durant la grossesse. [113]

Le schéma posologique de l'ACP est cyclique : la patiente doit initialement prendre un comprimé dosé à 50 mg en association à un œstrogène du 1er au 20ème jour du cycle. Du 21ème jour au 28ème jour, la patiente ne prend aucun comprimé. Il est conseillé d'associer une contraception locale lors des deux premiers cycles sous ACP.
En cas d'oubli de prise de plus de 12 h, l'action contraceptive du progestatif n'est plus garantie. La prise du médicament doit être poursuivie mais il est impératif d'y associer une méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à la fin du cycle. Avant la reprise du traitement, en cas d'absence de saignements de privation, un test de grossesse devra être effectué pour en confirmer l'absence. [103][114]

L'efficacité de l'ACP sur l'hirsutisme est satisfaisante. En effet, des études randomisées comparant différentes thérapeutiques dont l'ACP (12,5 ou 25 mg par jour pendant 10 jours), ont montré une réduction significative de l'hirsutisme de 40 à 60 %. [103]

d.2) Traitements spécifiques de l'alopécie androgénique

Chez les femmes atteintes du SOPK, l'alopécie androgénique est l'une des conséquences de l'hyperandrogénie. Comme énoncé précédemment, elle s'observe par une perte de cheveux diffuse sur l'ensemble du dessus du crâne et des tempes. Contrairement à l'alopécie masculine (communément appelée calvitie), tous les cheveux ne disparaissent pas d'une zone.

L’acétate de cyprotérone était auparavant le traitement de référence dans la prise en charge de l’alopécie androgénique féminine. En raison de son impact sur l’incidence des méningiomes chez les femmes traitées, il est maintenant interdit de le prescrire en dehors de son indication autorisée par son AMM. Si l’alopécie survient dans un contexte d’hyperandrogénie liée au SOPK, il est alors possible d’utiliser l’ACP. Le minoxidil, disponible en vente libre, peut également être proposé dans la prise en charge de l’alopécie androgénique. [114]

Ce médicament est indiqué en cas de chute de cheveux modérée de l'adulte, homme ou femme. Il se présente sous forme de lotion pour application cutanée à 2 % et 5 %. Il favorise la pousse des cheveux et stabilise le phénomène de chute. Afin d’obtenir des résultats bénéfiques, le minoxidil doit être appliqué par voie locale pendant une période d’au moins 3 mois. La posologie est de 2 applications quotidiennes d’une dose de 1 mL soit 7 pulvérisations par application puis il faut masser le cuir chevelu à partir du centre de la zone à traiter. [115][116]

Le minoxidil doit être utilisé à une concentration de 2 % chez la femme. En effet, le minoxidil à 5 % est utilisé pour l’alopécie masculine et il contre-indiqué chez la femme en raison d’un risque d’hypertrichose. [116][117]

d.3) Traitements spécifiques de l’acné

Afin de renforcer l’effet de la COC, de la spironolactone ou de l’ACP sur l’acné, l’utilisation d’un traitement spécifique peut s’avérer nécessaire en fonction de son degré de sévérité.

La société française de dermatologie a établi un algorithme de prise en charge des formes les plus légères aux plus sévères d’acné. Bien que cet algorithme n’ait pas été établi pour la prise en charge de l’acné dans le contexte du SOPK, il peut servir de support à la prescription de traitements complémentaires aux traitements anti-androgéniques.

En effet, pour lutter contre l’acné, des traitements topiques (peroxyde de benzoyle, acide azélaïque, rétinoïdes locaux) et systémiques (antibiothérapie par cyclines, isotrétinoïne) sont disponibles (Figure 25). [118]

Figure 25. Algorithme de prise en charge de l'acné d'après les recommandations de la société française de dermatologie [118]

2) Prise en charge non pharmacologique

a) Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques constituent la première ligne d'intervention non pharmacologique du traitement du SOPK. Elles comprennent la pratique d'une activité sportive couplée à un régime alimentaire adapté.

❖ Pratique d'une activité physique

Les recommandations actuelles préconisent une perte de poids chez les femmes en situation de surcharge pondérale. En effet, une perte de 5 à 10 % du poids est conseillée en mettant en place un déficit calorique de 500 à 700 kcal/jour ce qui donne un apport journalier situé entre 1200 et 1500 kcal/jour.

Les recommandations de 2018 suggèrent que les femmes atteintes du SOPK, indépendamment d'une situation d'obésité, devraient effectuer au minimum 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée (exemples : natation, aquagym, vélo, marche rapide à une vitesse de 6 km/h) ou 75 minutes d'activité physique d'intensité élevée (exemples : football, basketball, sports de combat, course à pieds à une vitesse de 10 km/h au minimum) par semaine. L'idéal est de combiner des activités physiques d'intensité modérée et élevée et d'y intégrer des activités de renforcement musculaire de manière bihebdomadaire. [4][119]

Les effets bénéfiques d'une activité physique vont être cliniques (perte de poids, diminution du tour de taille), métaboliques (diminution de l'insulinorésistance, amélioration du profil lipidique), endocrines (diminution de l'hyperandrogénie biologique) et reproductifs (régulation des cycles menstruels et de l'ovulation). [120]

- ❖ Régime alimentaire

L'alimentation joue également un rôle important dans la prise en charge du SOPK. Plusieurs études ont essayé de montrer l'avantage d'un régime par rapport à un autre. En effet, il peut être conseillé aux femmes atteintes du SOPK d'effectuer des régimes à index glycémique bas ou des régimes hyperprotéinés, cependant le niveau de preuve est insuffisant pour les intégrer aux recommandations.

Un régime à index glycémique bas contribue à l'amélioration de la fonction reproductive, du profil lipidique et insulinique ainsi que de la santé cardiovasculaire comparativement à des régimes riches en glucides. Ces effets bénéfiques pourraient également être attribués à l'augmentation de la consommation de protéines. Une méta-analyse publiée en février 2024 a permis d'évaluer l'effet d'un régime riche en protéines sur les facteurs de risques cardiométaboliques et les hormones reproductives chez les femmes atteintes du SOPK en comparaison à un régime isocalorique.

Les résultats ont montré qu'un régime riche en protéines était associé à une amélioration de l'insulinémie à jeun ainsi que de l'insulinorésistance évaluée par l'indice HOMA-IR. Les effets sur le poids, l'obésité abdominale, le métabolisme lipidique et les concentrations en hormones sexuelles sont similaires pour les deux types de régimes. [121]

Les recommandations en termes d'alimentation pour les femmes atteintes du SOPK préconisent de suivre les principes généraux d'une alimentation saine et équilibrée conformément à ceux recommandés pour la population générale. L'assiette idéale se compose à moitié de fruits et de légumes, d'1/3

d'aliments à base de céréales, complètes de préférence car elles ont un impact moindre sur la glycémie et d'1/4 de protéines provenant de viande ou de poisson. Concernant l'apport de graisse, il est recommandé d'utiliser les huiles végétales avec modération et de préférer l'huile d'olive ou de maïs. [122]

La perte de poids peut être suffisante pour rétablir un cycle menstruel et un taux d'ovulation réguliers favorisant ainsi le bon déroulement d'une grossesse. Mais lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont en échec après 1 an, une chirurgie bariatrique peut être proposée aux femmes dont l'IMC est supérieur à 35 kg/m^2. Cette chirurgie consiste à modifier l'anatomie de l'estomac en le rétrécissant à l'aide d'un anneau gastrique afin de diminuer l'apport alimentaire et de favoriser la perte de poids (Figure 26). [90]

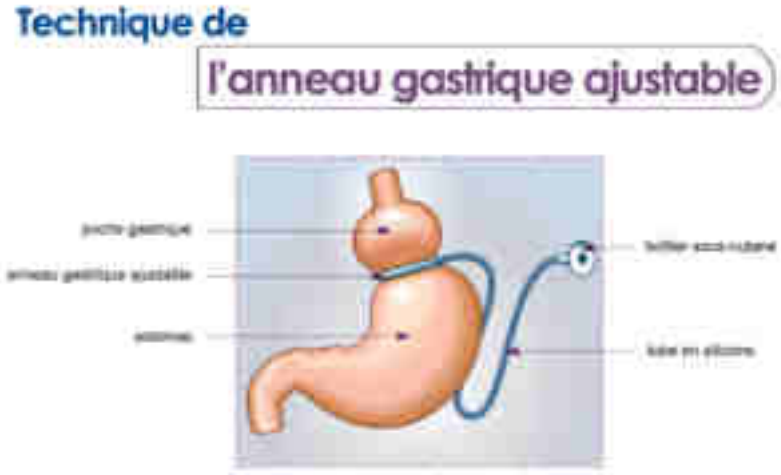


Figure 26. Technique de l'anneau gastrique ajustable [123]

b) Intérêt de la supplémentation nutritionnelle dans le SOPK

En raison du caractère chronique et incurable du SOPK, une grande majorité des patientes atteintes de ce syndrome tendent à se tourner vers des thérapies complémentaires à la médecine traditionnelle. En raison de la multitude de symptômes pouvant être ressentis et du sentiment de manque soulagement apporté par les thérapies conventionnelles, l'orientation vers une prise en charge holistique motive davantage ces patientes. A titre d'exemple, une étude australienne de 2014 portant sur 493 femmes atteintes indique que plus de 70 % d'entre elles ont recours à une supplémentation nutritionnelle, à la phytothérapie et à des médecines complémentaires. De plus, certaines études suggèrent que les femmes atteintes du SOPK auraient tendance à avoir de nombreuses carences en nutriments, vitamines et oligo-éléments. [124][125]

b.1) Vitamine D

Contrairement à ce que son nom indique, la vitamine D3 ou cholécalciférol est le précurseur d'une hormone stéroïde, le calcitriol (1,25(OH)$_2$D3). Lors de l'exposition aux UV, il y a formation au niveau d'une prévitamine D3 par réaction entre le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) et les UVB. Cette prévitamine D3 est ensuite isomérisée par action thermique en vitamine D3 (cholécalciférol). La vitamine D3 n'est pas la forme active, elle doit d'abord être hydroxylée en 25-hydroxyvitamine D3 ou 25(OH)D3 au niveau hépatique. Cette 25(OH)D3 est alors transportée dans les reins où elle sera transformée par le CYP27B1 en vitamine D active (1,25-dihydroxyvitamine D3 ou 1,25(OH)$_2$D3) puis acheminée vers les tissus cibles (intestin, os, rein, peau, cerveau) (Figure 27). La vitamine D3 est également apportée via l'alimentation (aliments d'origine animale : poissons gras, aliments lactés enrichis), cependant cet apport est très faible et insuffisant. [126]

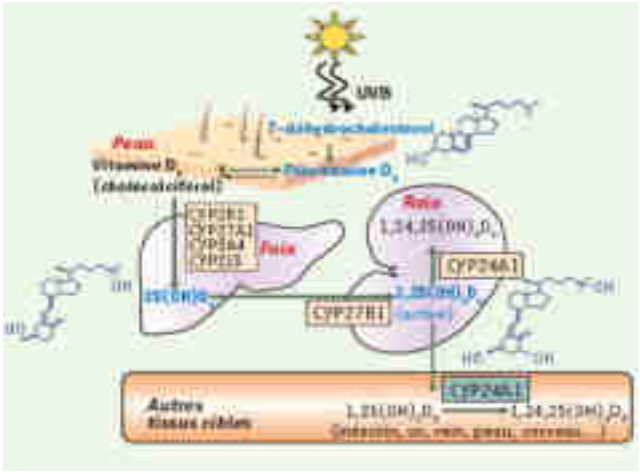


Figure 27. Métabolisme de la vitamine D3 [126]

La vitamine D est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique et osseuse car elle augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Selon certains auteurs, la vitamine D pourrait aussi avoir des effets bénéfiques sur le profil lipidique, notamment des patientes atteintes du SOPK. A titre d'exemple, deux méta-analyses ont montré une réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol chez des femmes atteintes du SOPK supplémentées par de faibles doses quotidiennes en vitamine D. En revanche, les données étaient contradictoires pour les triglycérides et l'amélioration de l'hyperandrogénie. Les effets étaient plus prononcés chez des femmes initialement carencées en vitamine D. [124][127][128]

b.2) Vitamine E

La vitamine E ou tocophérol est une vitamine liposoluble stockée au niveau hépatique. Elle est reconnue pour ses propriétés anticoagulantes et anti-oxydantes qui lui permettant de neutraliser les radicaux libres produits sous l'effet du stress oxydatif.
Les effets d'une supplémentation en vitamine E à court terme ont été analysés par une étude rétrospective portant sur 321 femmes atteintes du SOPK, toutes ayant subi une induction de l'ovulation par citrate de clomifène et hMG. Les résultats n'ont montré aucune différence significative en termes d'ovulation et de grossesse mais ont montré une diminution du stress oxydatif et de la dose d'hMG exogène nécessaire à la stimulation folliculaire. [124]

La vitamine E est souvent coadministrée avec la coenzyme Q10 en raison de leurs actions complémentaires dans le maintien de la fonction et de l'intégrité des mitochondries et de leurs propriétés anti-oxydantes. Il a été montré qu'une cosupplémentation en coenzyme Q10 pendant 8 semaines augmentait la SHBG et réduisait les concentrations de testostérone libre chez les femmes atteintes du SOPK. Dans une autre étude, la supplémentation de 400 UI de vitamine E avec 1 000 mg d'acides gras ω-3 pendant 12 semaines a entraîné des améliorations significatives de l'insulinorésistance et de l'hyperandrogénie. [124]

b.3) Inositols

Les inositols sont des polyols cycliques de formule brute $C_6H_{12}O_6$ appartenant au groupe des vitamines B et dont il existe 9 stéréoisomères. Deux d'entre eux, le myo-inositol (MI) et le D-chiro-inositol (DCI), sont synthétisés par le corps humain et retrouvés en abondance dans l'alimentation. Le MI est un second messager intracellulaire 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 essentielle à la maturation folliculaire. Le MI est transformé par une épimérase insulino-dépendante en DCI qui a pour rôle de stocker le glycogène au niveau hépatique et musculaire. Chez les femmes atteintes du SOPK et résistantes à l'insuline, l'équilibre entre MI et DCI serait perturbé en raison d'une augmentation de l'activité de l'épimérase. [129] Cette perturbation de l'équilibre en faveur du DCI renforcerait l'hyperinsulinémie et l'hyperandrogénie par inhibition de l'aromatase impliquée dans la synthèse d'œstrogènes à partir d'androgènes. La diminution des concentrations en MI provoquerait une baisse de la stimulation des follicules ovariens par la FSH et une augmentation de l'insulinorésistance (Figure 28). [130]

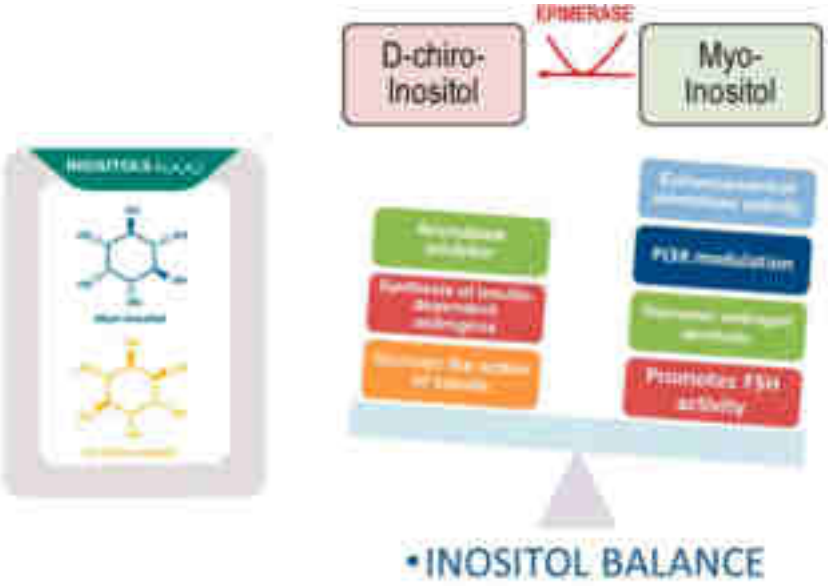


Figure 28. Effets du rapport MI/DCI en conditions physiologiques [131]

Chez les patientes atteintes du SOPK, une supplémentation orale en myo-inositol pourrait donc avoir un intérêt pour améliorer les troubles métaboliques (insulinorésistance), hormonaux (hyperandrogénie) et ovulatoires (amélioration des taux d'ovulation et régulation des cycles menstruels). Par exemple, des études ont montré que la prise de MI seule ou en association au DCI réduisait significativement l'hyperinsulinémie. Une augmentation des concentrations de SHBG a également été observée lorsque le MI était administré pendant au moins 24 semaines. [124][131] Cependant, les bénéfices cliniques sont limités, notamment en matière d'ovulation, d'hirsutisme ou de poids.

Les guidelines internationales indiquent que l'inositol, pris seul ou en association avec d'autres thérapies, devrait être considéré comme un traitement expérimental chez les femmes atteintes du SOPK et infertiles, mais avec des bénéfices et des risques actuellement trop incertains pour recommander leur utilisation. Ils sont donc à utiliser avec précaution. [4]

b.4) Magnésium

Le magnésium, cation essentiellement intracellulaire, intervient dans plus de 300 réactions enzymatiques. Il joue un rôle dans le métabolisme de l'insuline, contribue à la synthèse de l'ADN et l'ARN ainsi qu'à la protection neuronale contre l'apoptose. En raison de son rôle dans la régulation des fonctions glycémiques et neurologiques, le magnésium pourrait avoir des effets bénéfiques sur la dépression, le stress, l'anxiété l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et le diabète. [124][132][133]

L'hypomagnésémie serait associée à la diminution de l'activité de la tyrosine-kinase du récepteur de l'insuline. Cette hypomégnésémie serait à l'origine d'une altération de l'activité de l'insuline et du développement d'une insulinorésistance. Bien que les preuves actuellement disponibles de son efficacité dans le contexte du SOPK soient insuffisantes, on peut supposer que l'utilisation de suppléments de magnésium pourrait améliorer l'état métabolique des patientes atteintes du SOPK, en réduisant l'insulinorésistance et en modulant le profil lipidique, et leur bien-être mental. A titre d'exemple, une étude clinique randomisée en triple aveugle récente a montré des réductions significatives de l'insulinémie sérique et de la résistance à l'insuline dans un groupe de femmes atteintes du SOPK qui recevait un supplément d'oxyde de magnésium (250 mg/jour pendant 2 mois). [134] En revanche, aucune différence significative n'a été trouvée dans les paramètres anthropométriques, ni sur la pression artérielle. Une autre étude parue en 2022 a été menée pendant 10 semaines sur 64 femmes atteintes du SOPK. 32 d'entre elles ont également pris de l'oxyde de magnésium (250 mg/jour), et les autres un placebo. La supplémentation en magnésium a significativement amélioré le bien-être physique et mental des patientes, mais aucun effet significatif n'a été observé sur l'acné, l'alopécie et les saignements utérins. [135]

b.5) Zinc

Tout comme le magnésium, le zinc est un oligo-élément impliqué dans plus de 300 réactions enzymatiques. Il contribue notamment à la synthèse, à la sécrétion, au stockage ainsi qu'au bon fonctionnement de l'insuline. Le zinc est qualifié d'insulino-mimétique car les signaux qu'il induits sont associés à la phosphorylation des tyrosines du récepteur de l'insuline ainsi que l'activation du récepteur de l'IGF-1. [136][137]

Plusieurs études ont montré une carence en zinc chez les femmes atteintes du SOPK. En raison de cette carence, la régulation de la tyrosine phosphatase située au niveau des récepteurs de l'insuline dont le rôle est de moduler l'insulinémie ainsi que la durée de réponse du récepteur se trouverait altérée. Cette altération pourrait participer à l'aggravation de l'insulinorésistance chez les femmes atteintes du SOPK. Une revue de plusieurs études a permis de montrer qu'une supplémentation de 4 à 50 mg de zinc pendant 8 à 12 semaines permettait une amélioration de l'indice HOMA-IR, du profil lipidique, de l'inflammation avec une réduction des concentrations en CRP et une diminution du stress oxydatif chez les patientes atteintes du SOPK. Dans certaines études, une diminution des concentrations de FSH, de sDHEA et de testostérone a été observée. [138] Il est important de noter que les résultats de ces études ont évalué la supplémentation de zinc associée à d'autres oligo-éléments tels que le magnésium, le

calcium ou certaines vitamines comme la vitamine D. Ces effets ne peuvent donc pas être attribués au zinc seul dans l'état des connaissances actuelles. [124][138]

c) Médecine complémentaire

c.1) Acupuncture

L'acupuncture est une pratique issue de la médecine traditionnelle chinoise basée sur la notion de Qi qui signifie énergie vitale pour le corps. Chez les femmes atteintes du SOPK, elle vise à augmenter le flux sanguin vers les ovaires et à normaliser l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. D'après la médecine traditionnelle chinoise, les douleurs sont le reflet d'un blocage du Qi supposé traverser des canaux aussi appelés « méridiens » composant le corps humain faisant communiquer les membres et les viscères.

Le traitement de la douleur selon l'acupuncture repose sur 3 principes fondamentaux : la désobstruction des méridiens, la régularisation et l'expulsion. [139] En détendant le corps et en réduisant le niveau de stress, elle pourrait soulager les douleurs liées au SOPK. Bien que les études sur l'efficacité de l'acupuncture et de l'électroacupuncture (stimulation des aiguilles par un courant électrique dans le but de renforcer l'effet de l'acupuncture) dans le traitement du SOPK soient limitées, certaines d'entre elles suggèrent que l'acupuncture pourrait avoir un impact positif sur l'ovulation et la fertilité, limiter la résistance à l'insuline, les troubles du métabolisme et améliorer l'humeur. [124][140][141][142]

c.2) Yoga

Le yoga, qui signife « unir », est une discipline indienne faisant appel à la connexion entre le corps et l'esprit, via des postures physiques, des pratiques respiratoires et de la méditation.

Plusieurs études ont permis de montrer les effets bénéfiques du yoga sur les symptômes du SOPK. En effet, il a été observé dans 16 études que le yoga améliore la gestion du stress et de l'anxiété, diminue la fatigue et les irrégularités menstruelles. Sur le plan hormonal et biologique, ont été observées des diminutions des concentrations en LH, testostérone ainsi qu'une amélioration du profil lipidique et de l'insulinorésistance.

Les effets bénéfiques du yoga sur les symptômes du SOPK seraient non seulement permis par son impact sur la réduction du poids, son efficacité sur la réduction du stress, la relaxation du corps et de l'esprit, mais aussi par sa capacité à réguler la circulation sanguine et à stimuler le métabolisme. [143]

Les preuves concernant ces bénéfices sur les symptômes du SOPK restent à l'heure actuelle non suffisantes en raison de la petite taille des échantillons, de la qualité méthodologique et de la mauvaise observance des patientes par rapport à la régularité des séances. Il serait donc nécessaire d'envisager des études contrôlées randomisées de plus grande envergure avec une méthodologie plus stricte. [124][143][144]

d) Naturopathie : les polyphénols

Les polyphénols sont des composés naturels ayant un pouvoir anti-oxydant. Ils sont majoritairement retrouvés dans notre alimentation (soja, cacao, fruits et baies, certaines épices comme le curcuma). Les polyphénols sont classés en 4 groupes : les lignanes, les stilbènes, les flavonoïdes et les acides phénoliques. La biodisponibilité de ces composants naturels est faible et variable d'une personne à l'autre, rendant difficile leur étude afin de les intégrer à des spécialités pharmacologiques. [145]

Certains polyphénols ont fait l'objet d'études sur des modèles animaux et humains. Le resvératrol par exemple, un polyphénol largement retrouvé dans le raisin rouge, possèderait une action bénéfique dans la prise en charge des symptômes liés au SOPK. En effet, grâce à son action antioxydante, il permettrait de protéger les tissus ovariens des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Dans des modèles animaux, il a été montré que le resvératrol inhibe le CYP17A1 impliqué dans la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque ovarienne. [146] Dans d'autres études sur des modèles animaux, le resvératrol a permis de réguler les concentrations sériques de LH, de testostérone, de marqueurs inflammatoires comme le TNF-a ainsi que de diminuer les concentrations tissulaires d'AMH. Cette action régulatrice sur le plan hormonal a permis d'observer une folliculogenèse de meilleure qualité avec une augmentation du nombre de follicules secondaires et une diminution du nombre de follicules de De Graaf. [147][148] Une diminution des concentrations d'IGF-1 a aussi été observée après traitement par resvératrol. [149]

Comme le suggère une méta-analyse récente, le resvératrol pourrait donc être une thérapie prometteuse dans la prise en charge des symptômes liés au SOPK, notamment en combinaison avec d'autres traitements. [150]

e) Suivi psychologique

Comme expliqué précédemment, les femmes atteintes du SOPK sont plus à risque de développer des symptômes dépressifs et anxieux.

Cela peut être lié :

- aux manifestations cliniques de l'hyperandrogénie (acné, hyperpilosité voire hirsutisme, alopécie, prise de poids) qui leur renvoient une image négative d'elles-mêmes
- aux douleurs persistantes (pelviennes, abdominales)
- à l'infertilité qui est une source de préoccupation majeure

Comme ces femmes se sentent souvent incomprises et mal accompagnées tant sur le plan thérapeutique que personnel, les guidelines de l'ESHRE recommandent un suivi par thérapie cognitivo-comportementale (TCC) afin de repérer puis de modifier les pensées irrationnelles et négatives qui entraînent un état dépressif. [4]

A titre d'exemple, une étude randomisée contrôlée portant sur 84 femmes atteintes du SOPK a comparé les résultats obtenus sur les troubles dépressifs de femmes suivant une TCC de 8 séances à ceux de femmes ne suivant pas de TCC. Les résultats ont été traduits en score BDI (inventaire de dépression de Beck) qui permet d'évaluer le syndrome dépressif sur une échelle de 0 et 39. Un score situé entre 0 et 29 indique une dépression mineure à modérée, au-delà il s'agit d'une dépression sévère. Les résultats ont montré que les femmes ayant suivi une TCC présentaient des scores de dépression significativement plus faibles par rapport au groupe témoin (BDI moyen de 6,7 points vs 24,4 points). [151][152]

Chez des femmes atteintes du SOPK pour lesquelles la TCC a échoué, un traitement antidépresseur et/ou anxiolytique pourra être introduit. En cas de persistance du syndrome dépressif, d'apparition d'idées suicidaires ou d'anxiété ayant un impact sur la qualité de vie, ces traitements pourront être utilisés en suivant les mêmes recommandations que dans la population générale. Il est important que les troubles de la santé mentale chez les femmes atteintes du SOPK soient bien diagnostiqués ; en effet, les traitements médicamenteux antidépresseurs et anxiolytiques peuvent entraîner une prise de poids qui n'est pas à négliger chez ces femmes. [4]

f) <u>Prise en charge esthétique de l'hirsutisme</u>

Les traitements esthétiques de l'hirsutisme sont recommandés pour soutenir l'efficacité des traitements généraux (COC ou traitements anti-androgènes). Ces mesures esthétiques permettent d'obtenir des résultats rapides alors que les traitements pharmacologiques nécessitent plusieurs mois avant l'apparition des premiers bénéfices. Ils vont avoir pour but de retirer mécaniquement l'excès de poils. Il existe plusieurs techniques qui sont à adapter aux besoins et au degré d'hirsutisme de chaque femme.
L'une des premières solutions consiste en l'extraction des poils à la racine par des moyens d'épilations tels que la cire à épiler (applicable à tous les degrés d'hirsutisme) ou l'emploi de pince à épiler (en cas

d’hirsutisme léger). Le rasage est une technique d’épilation à bannir car son utilisation pourrait provoquer une aggravation de la symptomatologie : en effet, il permet d’obtenir une épilation de très courte durée en coupant le poil à la surface de la peau ce qui peut provoquer l’apparition de poils incarnés ou de folliculites.[153][20]

Des techniques plus récentes telles que l’épilation au laser, l’électrolyse ou encore la thermolyse permettent d’envisager une épilation à long terme par destruction du poil à sa racine. Afin d’obtenir des résultats, plusieurs séances sont nécessaires et elles doivent être effectuées par un dermatologue afin de contrôler le risque de brûlures et d’évaluer l’efficacité du traitement. Le traitement par laser dépilatoire peut bénéficier d’une prise en charge par l'Assurance Maladie après évaluation clinique et biologique de l’hirsutisme.

Enfin, il existe la méthode de décoloration du poil afin de le rendre plus clair et de ce fait moins visible. Les produits décolorants sont pour la plupart composés de peroxyde d’hydrogène communément appelé eau oxygénée. Cette technique n’est efficace que dans les situations d’hirsutisme léger et n'offre qu'un résultat temporaire.[153][154]

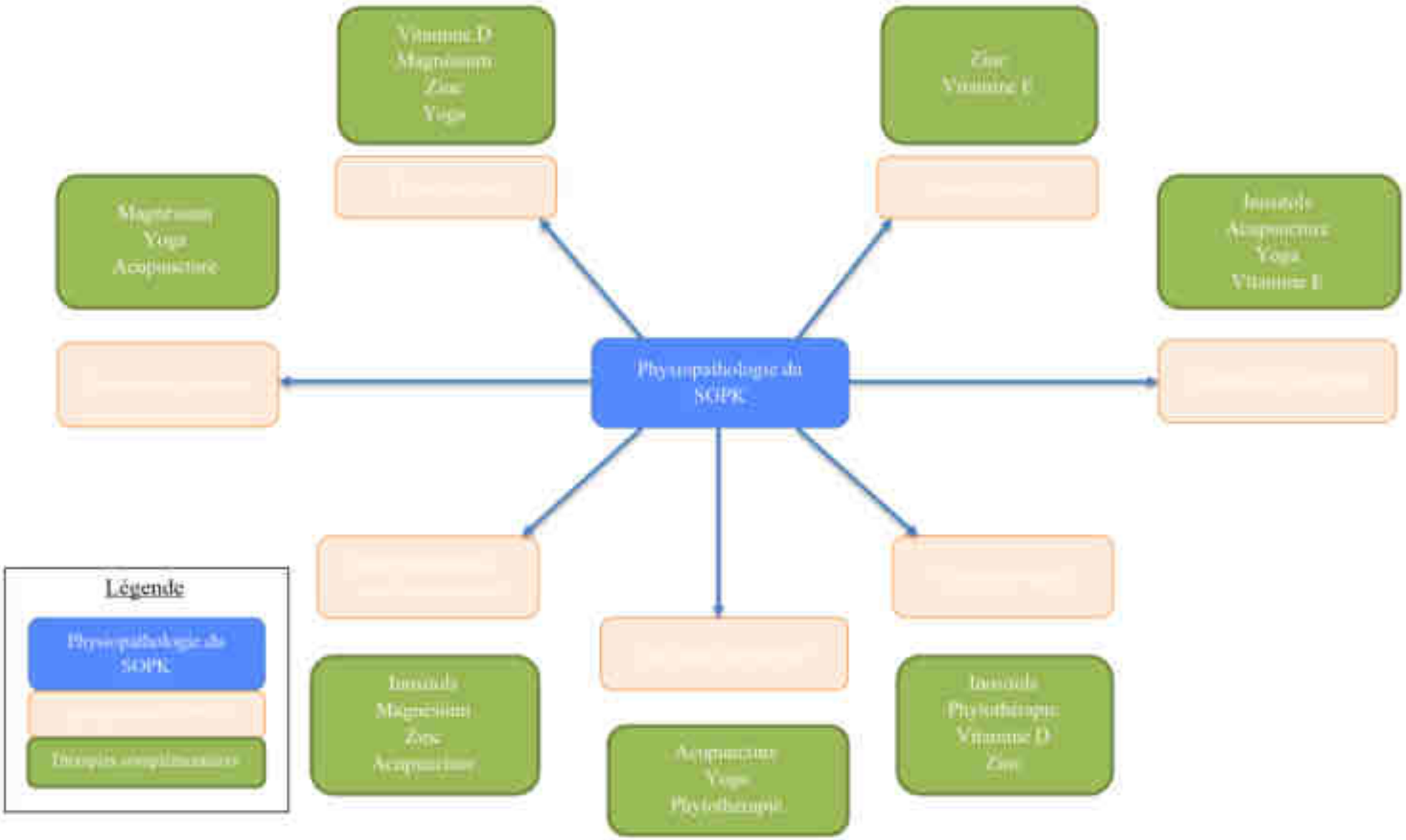


Figure 29. Schéma récapitulatif des thérapies complémentaires existantes pour soulager les symptômes du SOPK adapté de Alesi S *et al.*, 2022 [124]

PARTIE IV : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFCINE DANS LE SUIVI DES FEMMES ATTEINTES DU SOPK

1) Matériel et méthodes

Afin de rédiger ce mémoire sur le SOPK, nous avons tenu à donner la parole aux patientes qui en sont atteintes via un questionnaire afin de prendre conscience de la réalité de ce syndrome qui peut se révéler très handicapant et de son impact au quotidien. Les réponses obtenues ont servi de fil conducteur à la construction du plan de ce mémoire dans le but d'en faire un outil clair reprenant l'essentiel des connaissances à avoir sur ce syndrome, dans le but de mieux appréhender sa prise en charge à l'officine.

Le questionnaire a été construit à partir de l'outil Google Forms. Il est composé de 5 questions à réponse courte et de 6 questions à choix multiples (cf. Annexe 1). Il a été élaboré de sorte à ce qu'une personne ne mette pas plus de 5 minutes à le remplir afin de garantir l'obtention d'un maximum de réponses. Pour obtenir ces réponses, nous avons contacté l'association française Asso'SOPK créée en juin 2021 par Ophélie ZABE et Caroline BERNARD, 2 patientes elles-mêmes atteintes du SOPK. Cette association a pour but d'informer et de mener des actions de sensibilisation tant auprès des patientes que des professionnels de santé afin d'améliorer la prise en charge du SOPK. Le questionnaire a été diffusé du 7 septembre 2023 au 11 septembre 2023 et a obtenu la participation de 305 patientes. De par la spécificité de certaines questions, toutes les patientes n'ont pas eu à répondre à toutes les questions. Le nombre de participantes par questions a donc été indiqué à chaque fois.

2) Résultats

a) Âge moyen des participantes

Figure 30. Âge des participantes par classe d'âge

Nous observons que la classe d'âge la plus représentée est celle des 25-30 ans (n = 108). Il s'agit de la tranche d'âge à laquelle ces femmes sont le plus souvent diagnostiquées.

b) Délai de diagnostic du SOPK

L'objectif principal de cette question est de rendre compte de l'errance médicale autour du SOPK et de l'attente des femmes atteintes avant de pouvoir poser un diagnostic.

La question posée était une question à réponse courte : « *Au bout de combien de temps vous a-t-on diagnostiqué un SOPK ?* ». 302 participantes ont répondu, cependant toutes les réponses ne sont pas exploitables en raison du manque de précision des réponses apportées. Nous avons donc sélectionné 278 réponses pertinentes réparties en 2 histogrammes :

- histogramme 1 : délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic (n = 173)
- histogramme 2 : âge au moment du diagnostic (n = 105)

Nous observons que pour 40,5 % des femmes ayant répondu (n = 70), il a fallu entre 1 et 4 ans avant d'établir un diagnostic.

Figure 31. Délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic

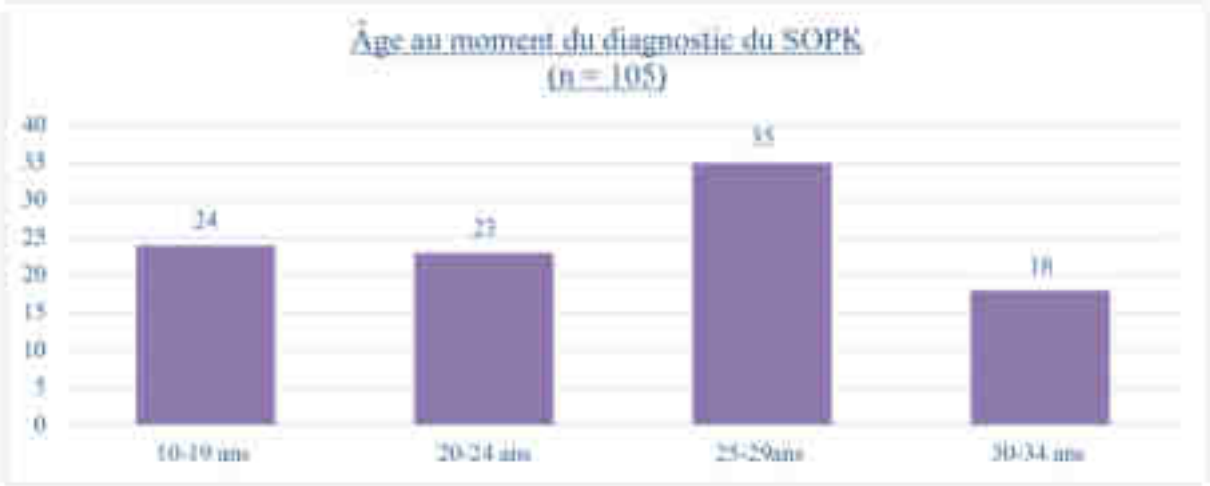


Figure 32. Âge au moment du diagnostic du SOPK

Pour 33,3 % des patientes (n = 35), le diagnostic n'a pu être confirmé qu'entre 25 et 30 ans, alors même qu'une hyperandrogénie marquée, parfois mise à tort sur le compte de l'adolescence, peut se manifester dès la puberté. L'Inserm indique à ce sujet que le SOPK est alors souvent diagnostiqué devant des difficultés à concevoir, entre l'âge de 25 et 30 ans. [6] Ce retard diagnostic peut être imputé à un manque de formation et d'information du corps médical.

c) Symptômes les plus retrouvés

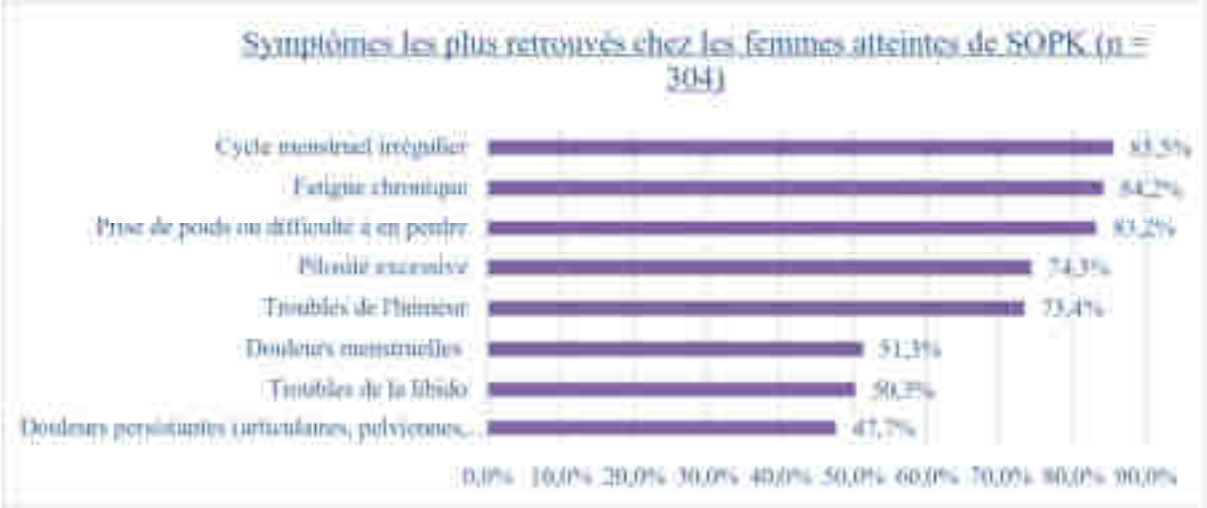


Figure 33. Symptômes les plus retrouvés chez les femmes atteintes du SOPK

Nous rappelons que les symptômes du SOPK sont hétérogènes et qu'ils ne sont pas spécifiques du syndrome, ce qui rend le diagnostic particulièrement complexe. On peut par exemple retrouver certains d'entre eux dans d'autres affections gynécologiques comme l'endométriose. Dans notre échantillon de patientes (n = 304), 85,5 % d'entre elles décrivent des cycles menstruels irréguliers, 51,3 % souffrent de

douleurs menstruelles, 84,2 % décrivent une fatigue chronique et une prise de poids ou une difficulté à en perdre sont retrouvées chez 83,2 % des patientes. Une pilosité excessive est rapportée par 74,3 % des femmes et pour 73,4 % d'entre elles, des troubles de l'humeur sont présents.

d) Complications en lien avec le SOPK

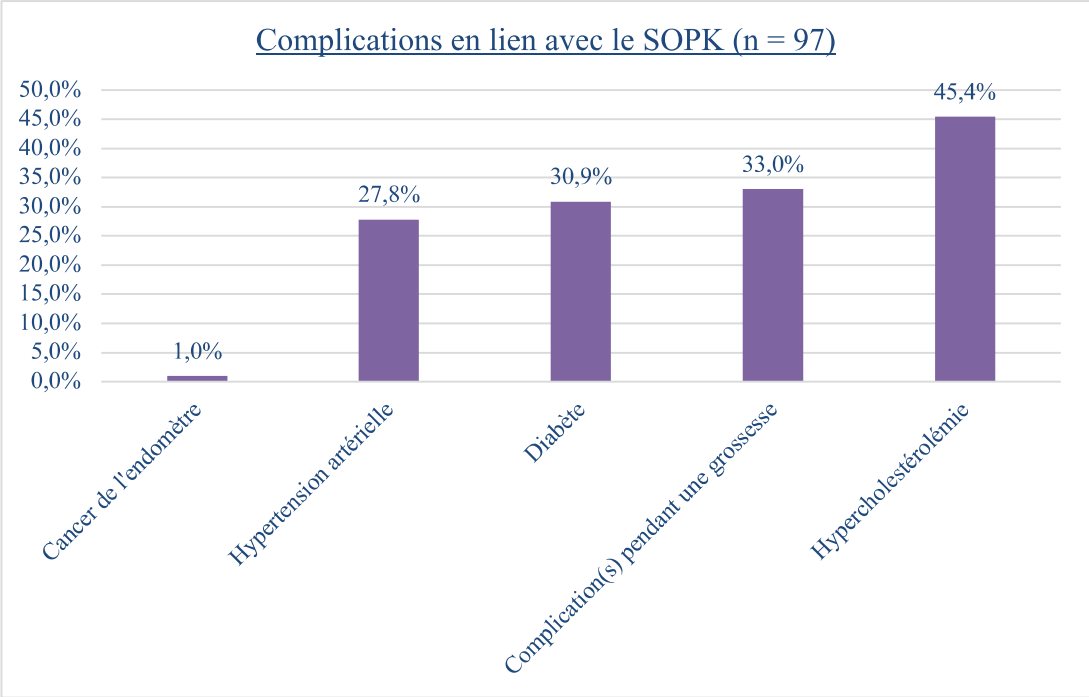


Figure 34. Complications en lien avec le SOPK

Les complications du SOPK peuvent être multiples et il est à noter qu'on ne les retrouve pas systématiquement chez toutes les patientes atteintes. Dans notre échantillon de patientes (n = 97), 45,4 % d'entre-elles présentent une hypercholestérolémie. Plusieurs études ont montré que les dyslipidémies sont l'anomalie métabolique la plus fréquente retrouvée chez les femmes atteintes du SOPK. Celles-ci exposent à un haut risque cardiovasculaire. Comme les patientes atteintes sont plus facilement en surpoids ou obèses, il est difficile de déterminer si le SOPK est la cause directe des dyslipidémies observées. 30,9 % des patientes de notre échantillon sont concernées par l'apparition d'un diabète de type 2 (DT2). Nous rappelons que le SOPK provoque une insulinorésistance pouvant favoriser la survenue d'un DT2 indépendamment de l'IMC.

Une hypertension artérielle est retrouvée chez 27,8 % des patientes. Les données de la littérature relatives à l'association entre l'hypertension artérielle et le SOPK ne sont pas toutes en accord. Cependant, la plupart des études ne montre pas un risque plus élevé d'en développer. [67]

Parmi les patientes ayant répondu, 33 % ont connu des complications lors d'une grossesse (cf. IV.2.e). Il est à noter que la parité ayant mené à ces complications n'est pas connue.

Enfin, un cancer de l'endomètre a été rapporté par 1 % des patientes. Nous avons vu précédemment que les femmes atteintes du SOPK présentaient un risque 3x plus élevé de développer un cancer de l'endomètre par rapport aux femmes non atteintes du SOPK. [75]

e) Complications rencontrées liées à la grossesse

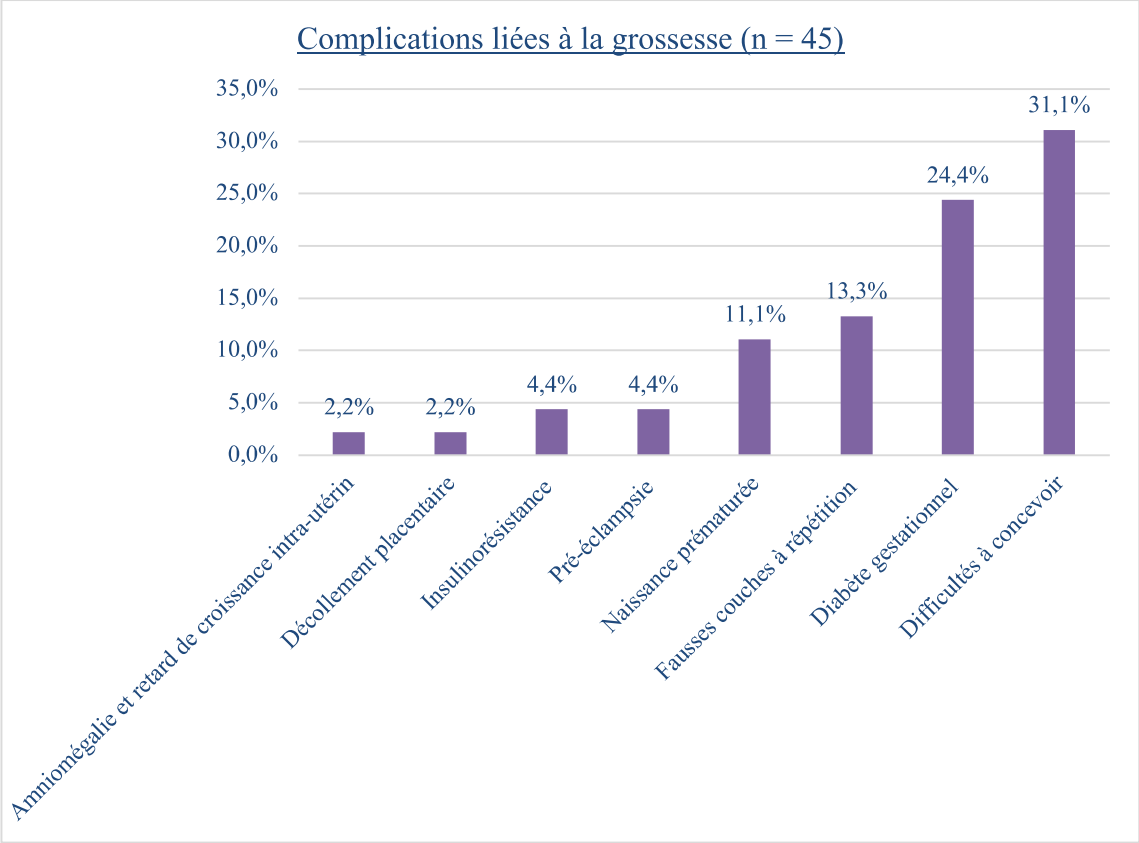


Figure 35. Complications liées à la grossesse

Les résultats obtenus rendent compte du pourcentage de femmes atteintes rencontrant des difficultés à concevoir (31,1 %).

Pour les femmes ayant réussi à tomber enceintes, des complications ont pu être rencontrées lors de la grossesse. Les complications rapportées sont en accord avec celles le plus souvent répertoriées dans la littérature : 24,4 % des participantes ont développé un diabète gestationnel, 13,3 % d'entre elles ont fait des fausses-couches et enfin, des naissances prématurées ont eu lieu chez 11,1 % d'entre elles.

D'après plusieurs méta-analyses menées par l'ESHRE, dans les grossesses avec SOPK par rapport aux grossesses sans :

- l'OR pour le diabète gestationnel est de 2,35 [1,90 – 2,90]
- l'OR pour les fausses couches est de 1,50 [1,20 – 1,87]
- l'OR pour les naissances prématurées est de 1,54 [1,34 – 1,76] [4]

Les autres complications, pré-éclampsie et insulinorésistance, ont été retrouvées chez 4,4 % des participantes, et un décollement placentaire et une amniomégalie chez 2,2 % d'entre elles.

Le SOPK représente donc un réel facteur de risque de survenue de complications durant la grossesse qui nécessite un suivi gynécologique et une surveillance renforcée.

f) Pourcentage de femmes traitées et traitements en cours

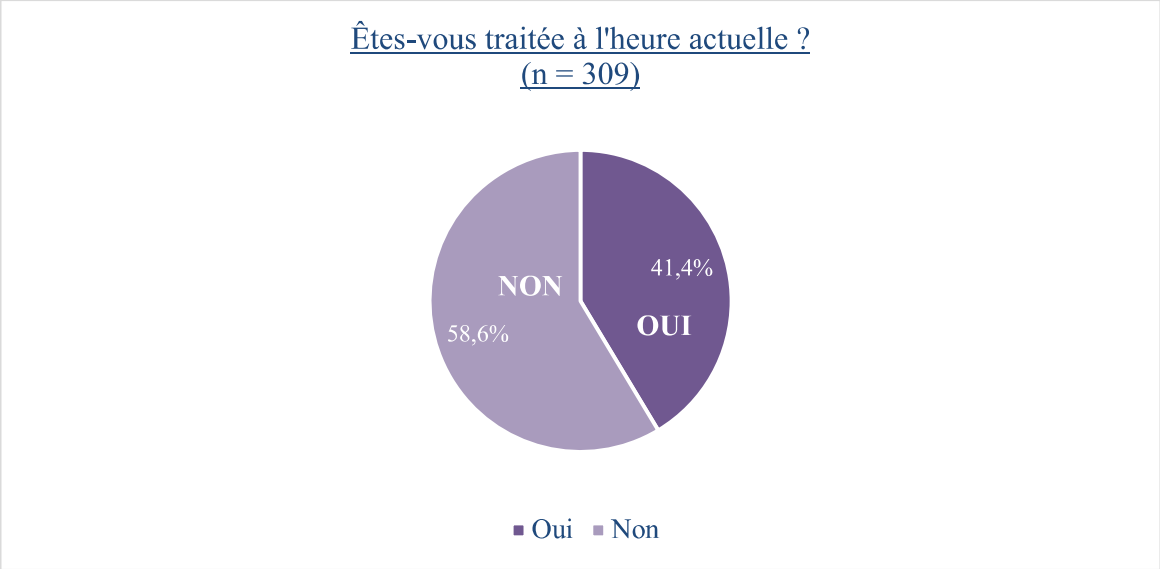


Figure 36. Pourcentage de femmes traitées ou non

La majorité des femmes ayant répondu à notre questionnaire (58,6 %) affirme ne pas prendre de traitement. Nous précisons que cette question portait sur les traitements conventionnels du SOPK (contraceptifs oraux, anti-androgènes, metformine). Le restant des femmes soit 41,4 % d'entre-elles affirme être traitées pour leur SOPK.

A la suite de cette question, nous avons cherché à connaître les traitements instaurés chez ces patientes.

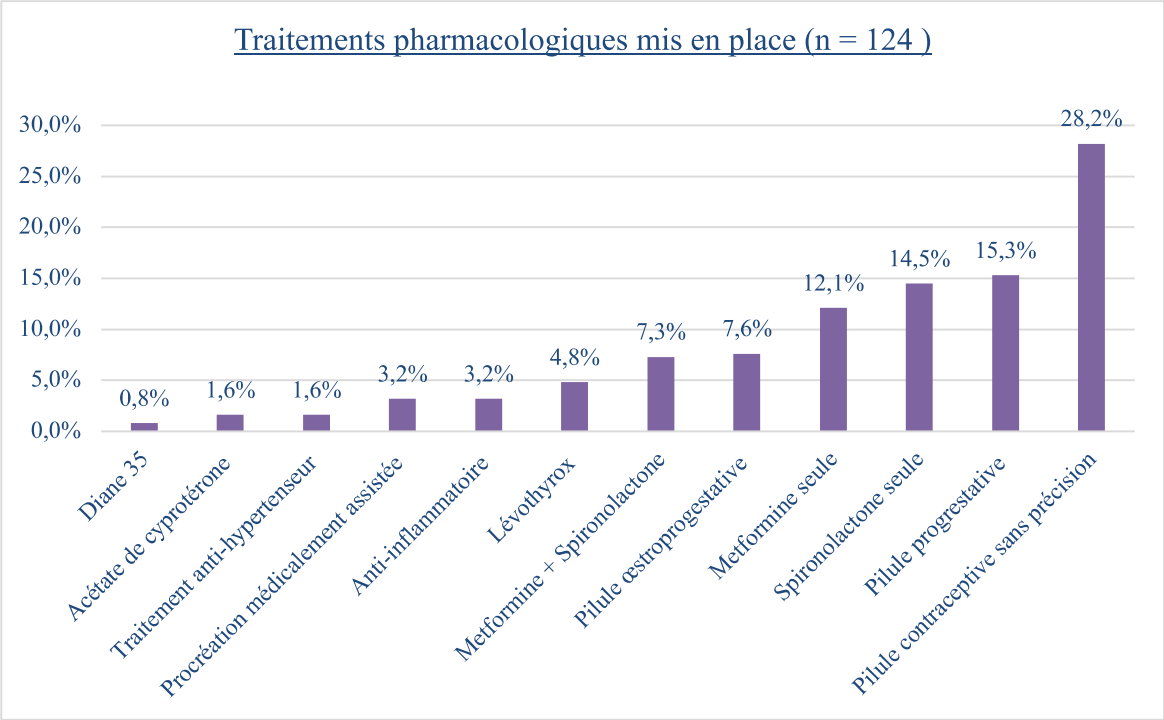


Figure 37. Traitements symptomatiques pharmacologiques instaurés

Concernant l'emploi de la pilule contraceptive, nous avons établi 3 catégories selon le type de pilule employé. Les résultats sont les suivants :

- pilule contraceptive sans précision (n = 35)
- pilule progestative (n = 19)
- pilule œstroprogestative (n = 9)

Il est intéressant de noter que 2 des participantes ont indiqué avoir arrêté l'emploi d'une contraception car elles ont ressenti une aggravation de leurs symptômes.

La metformine est utilisée par 15 des patientes seule et par 9 d'entre-elles en association avec la spironolactone. La spironolactone utilisée pour lutter contre l'hirsutisme est prise par 18 de nos participantes alors que seulement 2 d'entre elles sont traitées par acétate de cyprotérone pour la même indication. Diane® 35, une association entre de l'éthinylestradiol et l'acétate de cyprotérone, n'est prise que par 1 participante.

Pour 4 de nos participantes, un traitement par Lévothyrox® est suivi.

Pour 4 des participantes, les dysménorrhées sont soulagées par la prise d'anti-inflammatoires.

On compte 4 participantes qui sont actuellement engagées dans un protocole de PMA.

Enfin, pour 2 participantes, un traitement antihypertenseur est mis en place.

g) Traitements symptomatiques non pharmacologiques

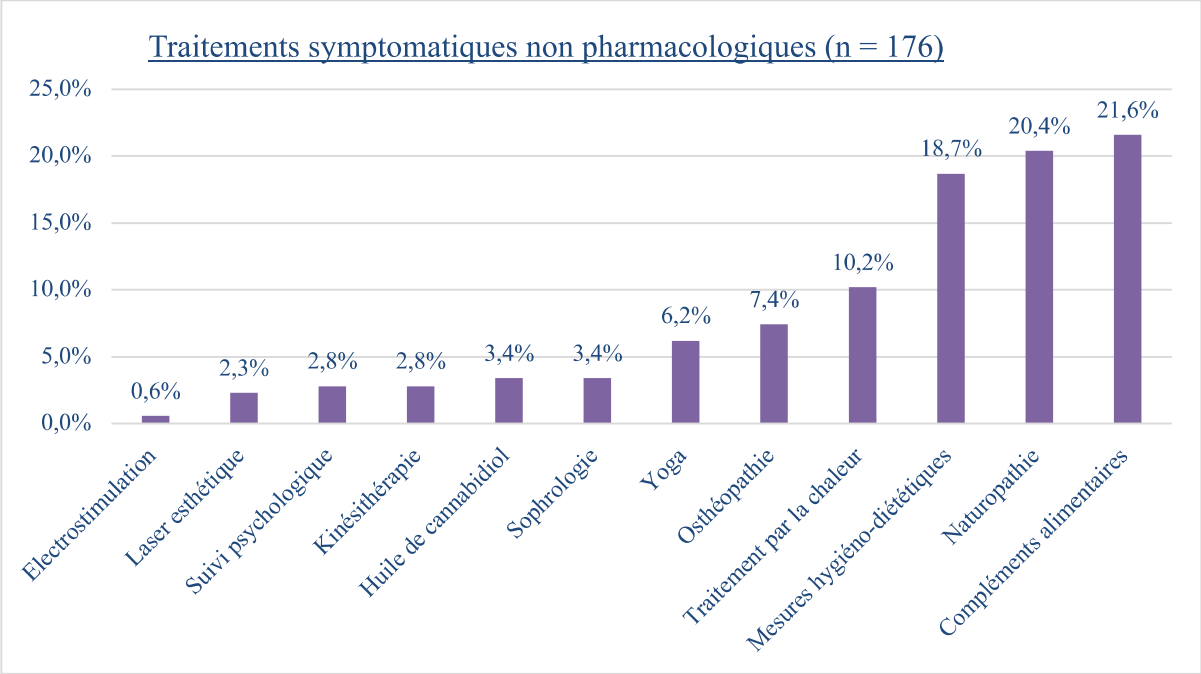


Figure 38. Traitements symptomatiques non pharmacologiques instaurés

Les réponses obtenues à cette question étaient libres. Nous constatons que les traitements non pharmacologiques les plus utilisés par les femmes atteintes de SOPK sont les compléments alimentaires.

La naturopathie semble également très appréciée puisque 20,4 % des participantes y ont recours sous différentes formes : préparations de tisanes à base de feuilles de framboisiers contenant plusieurs polyphénols pour soulager les dysménorrhées ou encore emploi d'huile d'onagre afin de rétablir l'équilibre hormonal. Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de l'emploi des plantes dans le traitement symptomatique du SOPK. Il est à noter que pour avoir des effets bénéfiques avec la naturopathie, le traitement doit être pris de manière régulière sur plusieurs mois. [155]

Comme indiqué plus haut, les mesures hygiéno-diététiques sont la première ligne de traitement à proposer aux femmes atteintes du SOPK avant d'envisager un traitement médicamenteux. Nous observons que pour 18,7 % des participantes, la mise en place d'une activité physique régulière et d'une alimentation équilibrée leur permet une meilleure gestion de leur syndrome.

Pour soulager les dysménorrhées :

- le traitement par la chaleur, qui correspond à l'application de bouillote d'eau chaude sur la région pelvienne, est utilisé par 10,2 % des participantes
- une participante rapporte avoir recours à des patchs d'électrostimulation
- l'huile de cannabidiol est employée par 3,4 % des participantes pour ses vertus anti-inflammatoires

Le yoga est pratiqué par 6,2 % participantes et la sophrologie par 3,4 % d'entre elles. Dans la même dynamique, 7,4 % des participantes ont recours à l'ostéopathie et 2,8 % d'entre-elles à la kinésithérapie, ce qui leur permet de gagner en confort notamment lors des menstruations car lors des séances, elles apprennent à gérer leurs douleurs.

Le suivi psychologique, pourtant très important dans la prise en charge du SOPK, n'est rapporté que par 2,8 % des participantes. Une hypothèse à propos de ce résultat pourrait être la peur d'être jugée ou incomprise en essayant de trouver un soutien psychologique. Enfin, 2,3 % des participantes ont recours à l'épilation laser pour traiter leur excès de pilosité.

h) Place du pharmacien dans le suivi des femmes atteintes du SOPK

Dans un premier temps, nous avons cherché à connaître le taux de satisfaction des femmes concernant l'écoute de leur pharmacien à propos de leur syndrome. Nous observons que pour 89,3% des femmes soit 251 sur les 281 ayant répondu à cette question, le sentiment de non-écoute et de mauvais accompagnement est fortement présent. Seulement 10,7 % affirment être satisfaites de leur pharmacien.

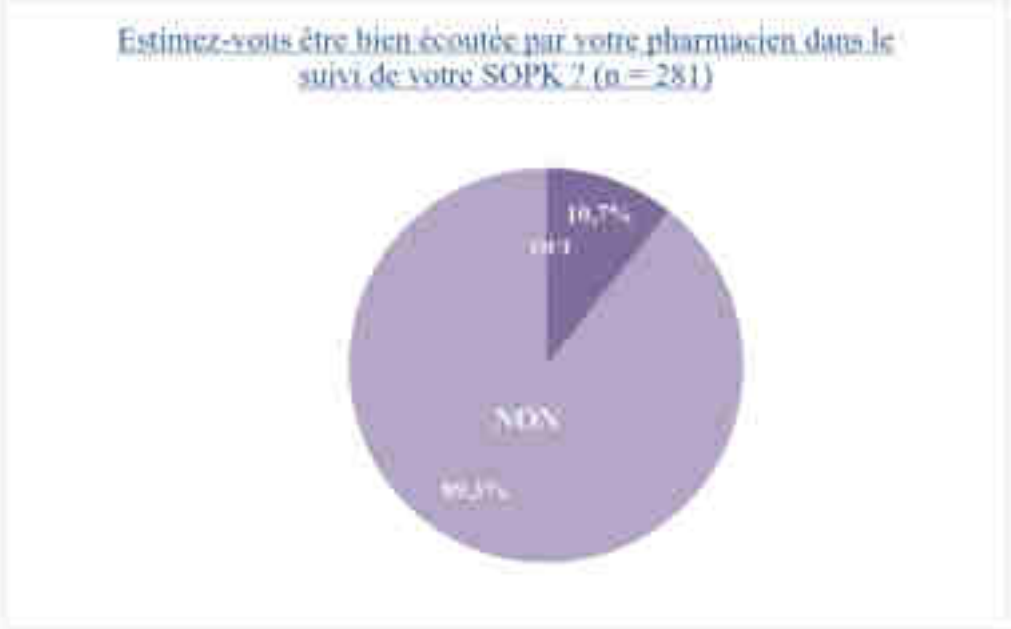


Figure 39. Niveau de satisfaction envers le pharmacien

Dans un second temps, nous avons cherché à savoir quelles étaient les raisons à l'origine de ce sentiment.

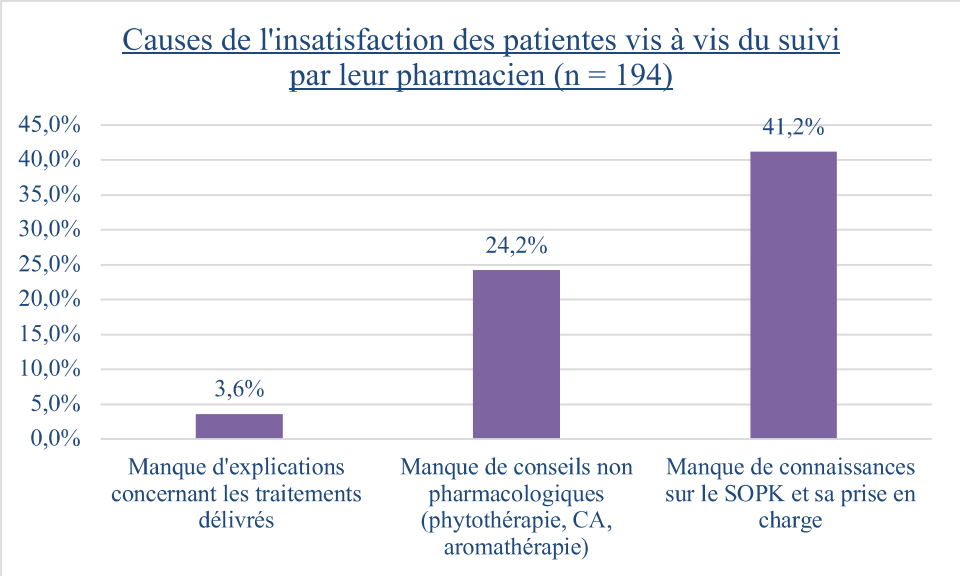


Figure 40. Principales causes de l'insatisfaction des patientes envers leur pharmacien

Pour cette question, nous avons obtenu 194 réponses mais seulement 134 ont été reportées dans l'histogramme, car les réponses n'étaient pas en lien avec la question. En effet, 60 des participantes ont souhaité faire remonter des remarques concernant la prise en charge par leur médecin généraliste ou leur gynécologue, ce qui n'était pas le sujet de la question. Cependant, ces réponses nous ont permis de confirmer l'absence de manque de formation et d'informations autour du SOPK.

La principale cause rapportée est le manque de connaissances sur le SOPK ainsi que sur sa prise en charge. Ces réponses sont en accord avec les données de la littérature. En effet, nous avons vu précédemment que le délai de diagnostic du SOPK est tardif en raison du manque de connaissances des professionnels de santé à ce sujet, du manque de spécificité des symptômes et de la prise de pilule contraceptive qui masque les symptômes. La profession pharmaceutique ne fait pas exception car le SOPK est un sujet encore méconnu.

Le manque de conseils notamment sur les méthodes alternatives et complémentaires aux traitements pharmacologiques du SOPK est jugé insuffisant par 47 des patientes. En effet, selon les réponses obtenues, elles sont à la recherche de conseils en phytothérapie, homéopathie et compléments alimentaires principalement car elles souhaitent une prise en charge plus globale de leur syndrome.

Pour 7 des participantes, le manque d'explications par rapport à leur traitement pose un réel problème, notamment en ce qui concerne les ordonnances de procréation médicalement assistée. Nous citons le témoignage d'une patiente ayant participé à notre étude « *Le pharmacien ne me "suit" pas pour mon*

SOPK. Il se "contente" de me fournir les "médicaments" qui me sont prescrits (injections pour stimulation ovarienne) ».

Il est recommandé aux professionnels de santé de se former afin de combler leur manque de connaissances à propos du SOPK et de l'impact que ce dernier peut avoir sur la qualité de vie des patientes atteintes. Lorsque le diagnostic est confirmé, toutes les patientes devraient bénéficier d'une information claire, détaillée, personnalisée, délivrée par des professionnels empathiques et respectueux. La prise en charge doit être partagée et approuvée par les patientes et les professionnels de santé. [4]

Pour compléter ces données, nous avons cherché à savoir si les patientes atteintes du SOPK seraient intéressées par la mise en place d'un entretien pharmaceutique. Son objectif serait d'informer les patientes sur leur syndrome et les traitements associés, de les soutenir, de les accompagner, de prévenir l'iatrogénie et d'améliorer l'observance médicamenteuse.

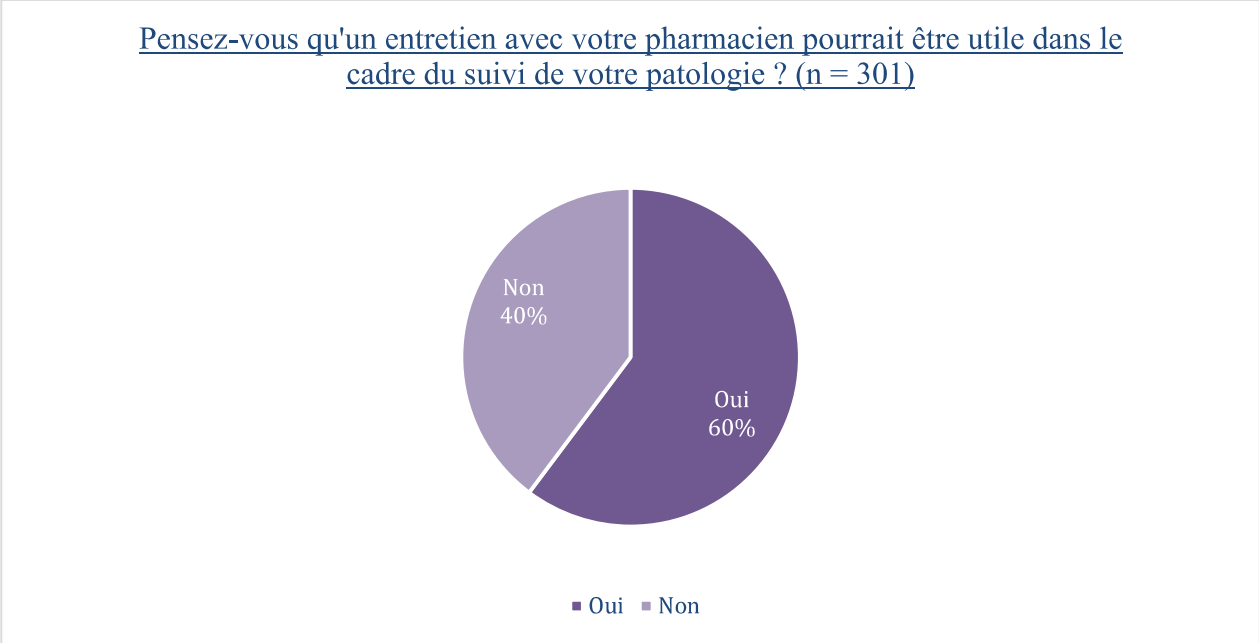


Figure 41. Intérêt d'un entretien pharmaceutique dans le suivi du SOPK

La mise en place d'un entretien pharmaceutique dans le cadre du suivi a été jugé comme intéressant par 60 % des participantes. Les 40 % restant ont jugé sa mise en place inutile. Actuellement, aucune initiative de la sorte n'a été proposée par les autorités sanitaires (HAS, ANSM).

Le désintérêt des patientes envers un entretien pharmaceutique à propos du SOPK, vient sûrement du fait qu'elles pensent que leur pharmacien n'a rien à leur apporter de plus dans la prise en charge de leur

syndrome. Nous citons la réponse d'une patiente qui va en ce sens « *Mon pharmacien n'est pas informé et je ne vois pas comment peut-il m'aider* ».

3) Rôle du pharmacien dans la prise en charge et le suivi du SOPK

L'article L5125-1-1 A du Code la Santé Publique définit les missions du pharmacien d'officine. Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine :

- participent à la coopération entre professionnels de santé
- peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnements de patients
- peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes [156]

En accord avec ces missions, cette dernière partie abordera dans quelle mesure le pharmacien d'officine peut s'engager dans le parcours de soin des femmes atteintes du SOPK afin de mieux les prendre en charge.

a) Se former et s'informer au sujet du SOPK et de sa prise en charge

Le développement professionnel continu (DPC) est une obligation légale pour tous les pharmaciens en exercice. En effet, tous les 3 ans, les pharmaciens doivent justifier un certain nombre d'heures de formation portant sur les sujets de leur choix. Les objectifs de ce DPC sont le maintien et l'actualisation des connaissances et des compétences et l'amélioration des pratiques. [157]

Dans le cadre de ce mémoire, nous avons recherché des formations en ligne sur le sujet du SOPK. Nous avons constaté qu'actuellement, aucune formation n'est disponible pour les pharmaciens. Durant le parcours universitaire des étudiants en pharmacie à Strasbourg, aucun enseignement n'aborde le SOPK, contrairement à l'endométriose qui fait partie du programme de l'UE7 thérapeutiques officinales en uro-gynéco-obstétrique dispensée au 2ème semestre.

Nous avons vu avec les résultats de notre questionnaire que pour 41,2 % des participantes, l'insatisfaction de leur prise en charge par le pharmacien d'officine était due à un manque de connaissance sur le SOPK. En effet, comme énoncé en introduction, le SOPK touche 1 femme sur 10. Il s'agit donc d'un syndrome auquel nous pouvons être régulièrement confrontés lors de la délivrance d'ordonnances ou de la dispensation de conseils sans même y avoir été formés.

Nous avons notamment pu voir à travers ce mémoire que la prise en charge pharmacologique du SOPK était complexe et qu'elle comprenait plusieurs spécialités relevant habituellement d'autres indications et utilisées hors AMM. Sans formation préalable, il est donc difficile pour le pharmacien d'encadrer et d'accompagner correctement les patientes.

Il serait donc intéressant d'intégrer ce syndrome aux enseignements spécifiques dédiés aux étudiants s'orientant vers la filière officine. Cette formation initiale permettrait aux futurs pharmaciens d'officine d'être plus à l'aise dans leur activité de conseils auprès femmes atteintes et de connaître les spécialités médicamenteuses qui leur sont dispensées.

b) S'engager dans le diagnostic, le suivi et le soutien des patientes atteintes du SOPK

❖ Engagement du pharmacien dans le diagnostic du SOPK

En tant que pharmaciens d'officine, nous devons être en mesure de conseiller toutes les femmes à propos des maux courants auxquels elles sont confrontées. Il n'est par exemple pas inhabituel d'avoir à l'officine des femmes qui se présentent pour demander des conseils au sujet de règles douloureuses ou de fatigue chronique. Bien que ces symptômes ne soient pas spécifiques au SOPK, lorsqu'ils sont présents et encore plus lorsqu'ils sont associés à une hyperpilosité et à de l'acné, les pharmaciens peuvent conseiller aux patientes de consulter en priorité leur gynécologue, un endocrinologue ou leur médecin traitant afin de faire des examens complémentaires.

Afin de renforcer ce rôle d'orientation du pharmacien, nous avons envisagé la création de fiches comptoirs (cf. ci-après). Ces fiches comptoirs permettraient aux patientes diagnostiquées atteintes du syndrome de se sentir dans un cadre propice au dialogue avec leur pharmacien, ce qui permettrait au pharmacien de juger l'efficacité de la prise en charge et de ce fait, s'il le juge nécessaire, d'orienter les patientes vers les mesures les plus adaptées à leur situation (soutien psychologique, diététicienne…). Les fiches permettraient aussi aux patientes ayant des symptômes comme des dysménorrhées, de l'acné ou une prise de poids inexpliquée de prendre conscience de l'existence du SOPK et de pouvoir être orientée convenablement par leur pharmacien afin d'être diagnostiquée.

❖ Rôle du pharmacien dans le suivi et le conseil des patientes atteintes du SOPK

Nous avons pu voir que les femmes atteintes du SOPK se sentent incomprises et mal accompagnées. Les réponses à notre questionnaire ont surtout mis en avant un manque d'accompagnement et d'écoute par

le pharmacien dans 89,3 % des cas. Un manque de conseils concernant leurs symptômes a aussi été relevé par 24,2 % d'entre-elles. Lors de la délivrance d'ordonnances pour lesquelles un problème gynécologique semble être l'indication, il serait possible de questionner la patiente afin de pouvoir lui dispenser des conseils adaptés. Nous avons vu que pour soulager leurs symptômes, la majorité des patientes ayant répondu au questionnaire se tournent vers des compléments alimentaires non forcément spécifiques au SOPK et pour lesquels nous avons quotidiennement des demandes (exemples : fer, magnésium). Les patientes sont donc renseignées de leur côté et attendent de leur pharmacien de pouvoir les conseiller dans leurs choix.

Les spécialités propres au SOPK sont revenues plusieurs fois dans notre questionnaire (Zytolia® composé de myo-inositol, vitamines B9 et D3, zinc et chrome). Dans ce cas précis, le pharmacien d'officine ne peut pas maîtriser toutes les spécialités de compléments alimentaires existant sur le marché car c'est un domaine en constante évolution. Cependant, ces compléments alimentaires sont souvent spécifiques et nécessitent une commande avant d'être disponibles à l'officine. Il est donc possible de profiter de ce temps de mise à disposition pour se renseigner sur les composants et bienfaits de ce type de suppléments afin de garantir un conseil de qualité aux patientes.

- Perspective : mise en place d'un entretien pharmaceutique pour les femmes atteintes du SOPK. Pour ou contre ?

Nous avons demandé aux participantes si la mise en place d'entretiens pharmaceutiques serait bénéfique dans leur parcours de soin. Pour 60 % d'entre-elles, il s'agirait d'une bonne initiative. Les 40 % restant ne pensent pas qu'un entretien serait bénéfique. Nous avons mis en lien ces réponses avec celles de la question autour de la satisfaction de la prise en charge par le pharmacien car pour 89,3 % des participantes, le dialogue n'était pas envisageable en raison d'un manque de connaissance.

Nous constatons donc qu'un des leviers à cette situation serait, comme proposé dans la partie précédente, l'intégration d'un enseignement relatif au SOPK dans le parcours des étudiants en pharmacie. Cela permettrait aux pharmaciens d'officine d'être pleinement acteurs du parcours de soin des patientes atteintes en leur offrant un conseil et un soutien adaptés et de lever leur réticence envers leurs pharmaciens. De plus, le pharmacien d'officine fait partie des professionnels de santé les plus accessibles au quotidien car ils sont disponibles sans prise de rendez-vous.

c) Fiches comptoirs à destination des patientes et des professionnels de santé

Afin d'aider les pharmaciens d'officine dans la compréhension et l'apprentissage du SOPK, nous avons créé une fiche comptoir reprenant les éléments essentiels du syndrome afin de pouvoir établir un dialogue avec les patientes atteintes. Cette fiche est composée de 2 pages (recto verso) permettant aux pharmaciens de conseiller les patientes au mieux et de leur offrir des réponses adaptées. Elles seraient à disposer au niveau de chaque comptoir idéalement ou au niveau des produits destinés aux femmes (Figure 42).

Nous avons fait de même pour les patientes afin de leur permettre de se sentir à l'aise et à l'écoute en voyant cette affiche qui leur est destinée. Cela leur indiquera que le pharmacien est informé au sujet de leur syndrome, ce qui facilitera le dialogue et améliorera la prise en charge (Figure 43).

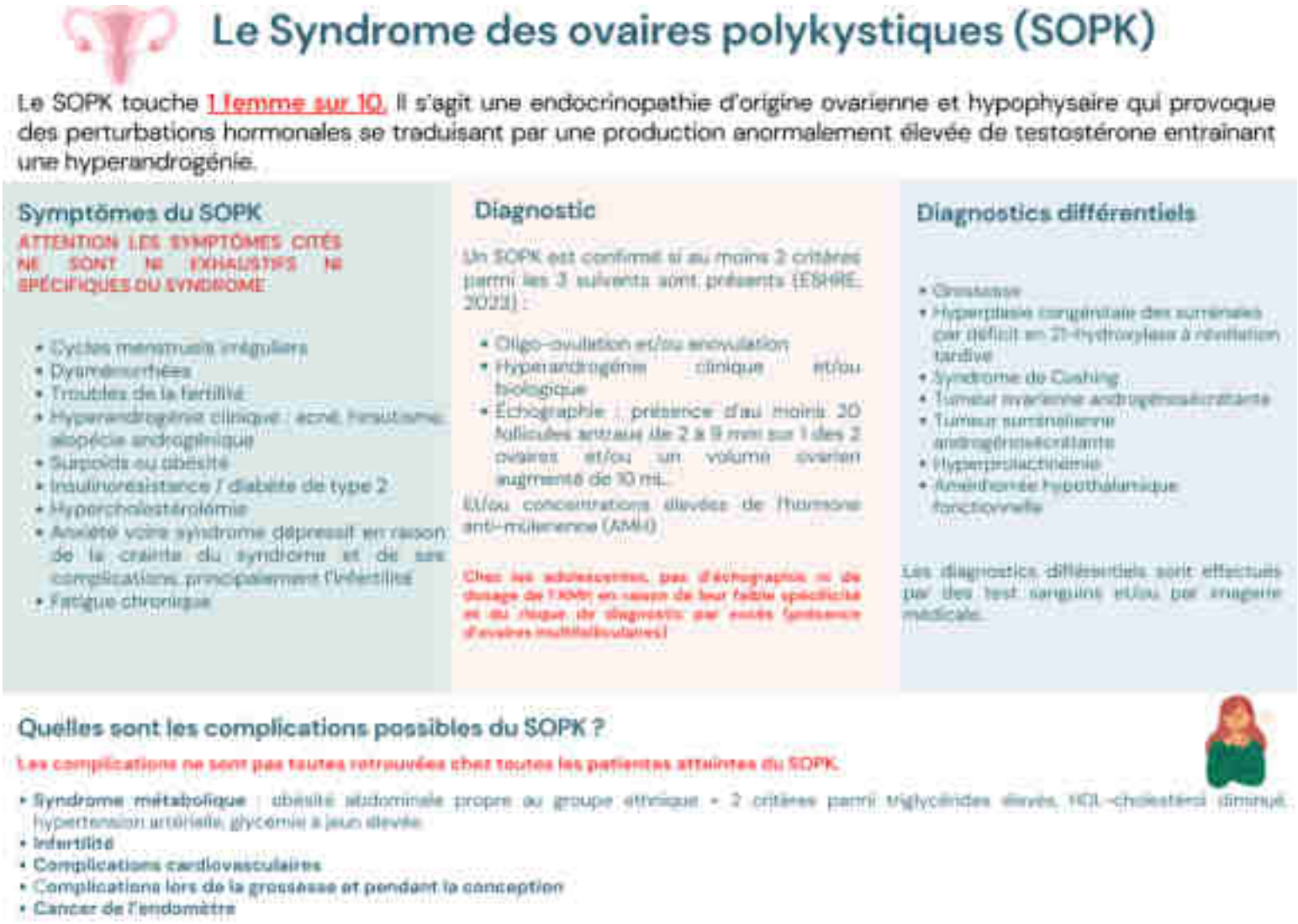


Figure 42. Fiche comptoir à destination de l'équipe officinale

Figure 42. Fiche comptoir à destination de l'équipe officinale

Figure 43. Fiche comptoir à destination des patientes

CONCLUSION

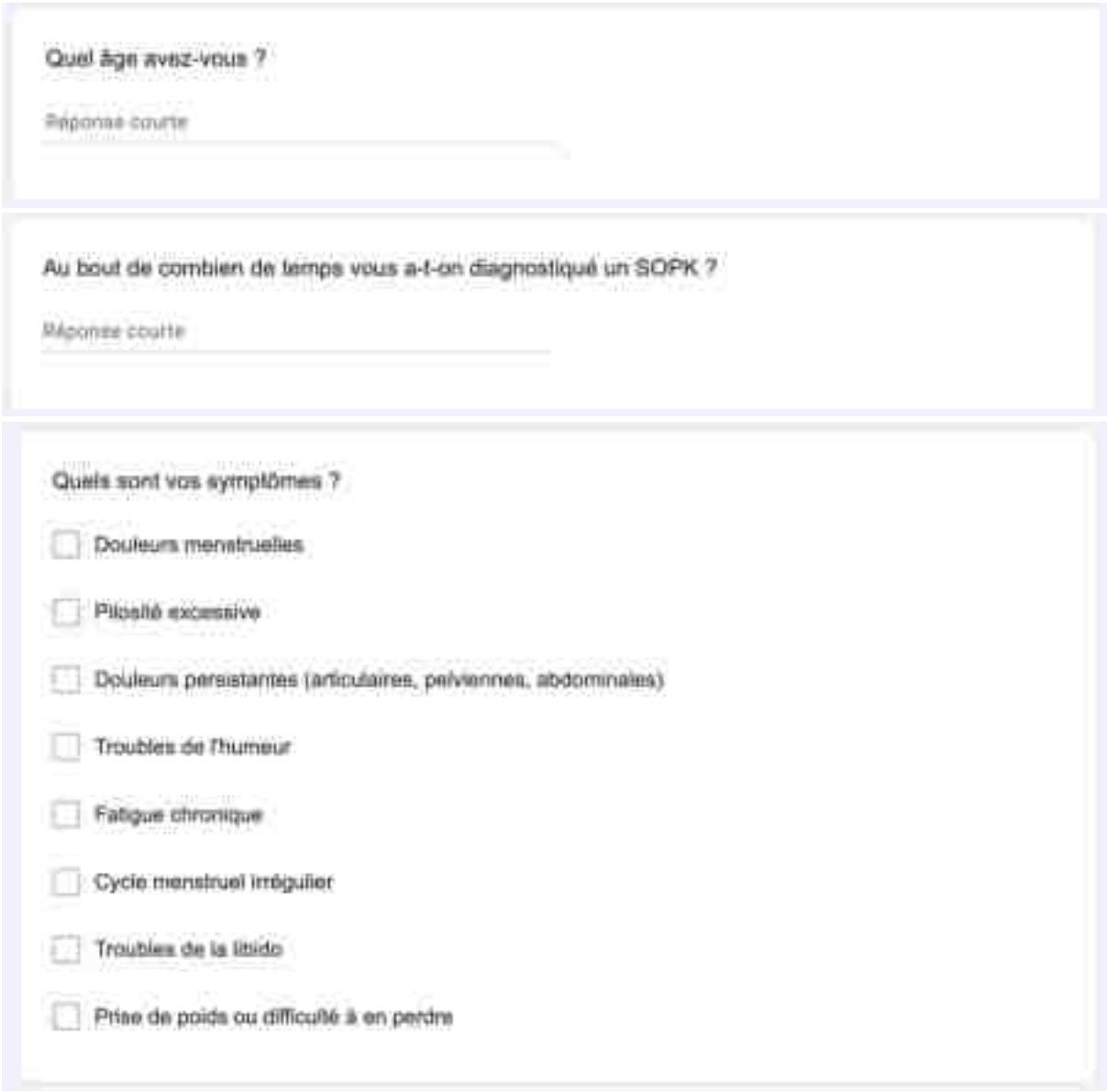
Le SOPK est un trouble endocrinien complexe qui touche 1 femme sur 10 et dont les symptômes sont peu spécifiques. Bien que sa physiopathologie soit aujourd'hui un peu mieux connue et comprise, le manque de connaissances autour du syndrome persiste et rend la prise en charge des patientes qui en sont atteintes particulièrement longue et difficile.

Dans les années à venir, l'objectif majeur pour les professionnels de santé pouvant le rencontrer sera de se former afin de faciliter l'accompagnement et la prise en charge des patientes qui en sont atteintes. Le questionnaire à destination des patientes a notamment permis de mettre en avant les points à améliorer chez le pharmacien d'officine qui est le professionnel de santé le plus accessible pour les patientes en raison de sa disponibilité sans rendez-vous. En tant que pharmaciens, nous devons donc être en mesure de cerner les besoins et les attentes des patientes et de les orienter correctement afin de rendre leur parcours de soin plus simple et éclairé.

Afin de répondre aux attentes des patientes atteintes, nous devons aussi être en mesure de les conseiller au mieux et d'appréhender leur syndrome dans sa globalité. En effet, les patientes sont de plus en plus à la recherche d'une prise en charge holistique (recours à des produits naturels comme la phytothérapie, à de l'homéopathie ou encore à des compléments alimentaires). Nous devons donc leur apporter un conseil construit et réfléchi afin de faciliter leurs choix et leur dédier du temps lors de leur passage au comptoir pour leur permettre de s'exprimer sur leur ressenti et leur vécu au quotidien. Les femmes atteintes du SOPK ont en effet besoin d'un soutien que le pharmacien d'officine peut facilement apporter. Son contact régulier auprès des patientes en fait également un acteur privilégié pour relayer et encourager la mise en place des mesures hygiéno-diététiques et l'optimisation du mode de vie.

Si l'accompagnement du pharmacien d'officine semble approprié une fois le diagnostic posé, celui-ci peut également agir en amont du diagnostic, car il peut repérer les symptômes évocateurs et orienter les patientes vers un professionnel de santé qualifié pour les diagnostiquer. Un entretien préalable avec le pharmacien peut donc mettre en évidence les différents symptômes qu'il conviendra de porter à l'attention du médecin traitant.

Annexe 1 : Questionnaire à destination des femmes atteintes du SOPK membres de l'association « ASSO SOPK »



Avez-vous eu des complications ?

- [ ] Diabète
- [ ] Hypertension artérielle
- [ ] Complicabon(s) pendant une grossesse
- [ ] Cancer de l'endomètre
- [ ] Concentration élevée de cholestérol

Si complication(s) durant une grossesse, la ou lesquelle(s) ?

Réponse longue

Êtes vous traitée à l'heure actuelle ?

- [ ] Oui
- [ ] Non

Si oui, quel est votre traitement ?

Réponse longue

Estimez-vous être écoutée et bien encadrée par votre pharmacien dans le suivi de votre SOPK ?

- [ ] Oui
- [ ] Non

Si non, quelles sont vos remarques et/ou suggestions ?

Réponse longue

Pensez-vous qu'un entretien avec votre pharmacien pourrait être utile dans le cadre du suivi de votre pathologie ?

- [ ] Oui
- [ ] Non

Avez-vous recours à des méthodes non pharmacologiques pour soulager vos symptômes ? Si oui, lesquelles ?

Réponse longue

BIBLIOGRAPHIE

[1] Questionnaire à destination des femmes atteintes de SOPK proposé à l'association « Asso'SOPK ». Disponible sur : https://docs.google.com/forms/d/16xCRfqR5jVzya4Ia528Xa-Zz3x3bf5cbwiAvQWdTE_A/prefill

[2] Mitchell F. RR School of Nursing. 2023 [cité 20 sept 2023]. Background - Polycystic Ovary Syndrome. Disponible sur: https://www.rrnursingschool.biz/ovary-syndrome/background.htmL

[3] History of discovery of polycystic ovary syndrome. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2017 ;26(3):555-8.

[4] Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI) [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Guideline. Disponible sur : https://www.monash.edu/medicine/mchri/pcos/guideline

[5] Gourbesville C, Kerlan V, Reznik Y. Le syndrome des ovaires polykystiques : quelles nouveautés en 2019 ? Keeping up with PCOS in 2019. Annales d'Endocrinologie. 1 sept 2019;80: S29-37.

[6] Inserm [Internet]. [Cité 20 sept 2023]. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur : https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/

[7] Tout savoir sur le syndrome des ovaires polykystiques | AÉSIO [Internet]. 2022 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur : https://ensemble.aesio.fr/aesio-mag/sopk-de-quoi-sagit-il

[8] Syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [Cité 1 oct 2023]. Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome

[9] Young J, Gougeon A, Schaison G. Le cycle ovarien : Endocrinologie de la reproduction. The ovarian cycle: The future of reproductive medicine [Internet]. 1999 [cité 3 oct 2023]; Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1309

[10] Ménopause : à quel âge et quels symptômes ? [Internet]. [Cité 3 oct 2023]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic

[11] Pulsations [Internet]. 2020 [cité 3 oct 2023]. Le cycle menstruel. Disponible sur : https://pulsations.hug.ch/article/le-cycle-menstruel

[12] Reprodaction [Internet]. [Cité 3 oct 2023]. La croissance folliculaire et l'ovulation / Le cycle sexuel / La reproduction / Reprodaction. Disponible sur : https://www.reprodaction.com/fr/La-reproduction/Le-cycle-sexuel/La-croissance-folliculaire-et-l-ovulation

[13] LE CYCLE MENSTRUEL [Internet]. CNGOF. [Cité 3 oct 2023]. Disponible sur : https://cngof.fr/espace-grand-public/le-cycle-menstruel/

[14] Faubel PA. inviTRA. 2018 [cité 3 oct 2023]. L'endomètre : définition et épaisseur au cours du cycle menstruel. Disponible sur : https://www.invitra.fr/endometre/

[15] A. Synchronie des sécrétions hormonales [Partie 2 : Corps humain et Santé] [Internet]. [Cité 3 oct 2023]. Disponible sur : https://ressources.unisciel.fr/DAEU/biologie/P2/co/P2_chap2_c12.htmL

[16] B. Principe des rétrocontrôles ovariens et utérins [Partie 2 : Corps humain et Santé] [Internet]. [Cité 3 oct 2023]. Disponible sur : https://ressources.unisciel.fr/DAEU/biologie/P2/co/P2_chap2_c13.htmL

[17] R.Matz-Westphal, La procréation médicalement assistée ou PMA, Cours de 5ème année officine, UE7 : Thérapies officinales en uro-gynécologie, 2023, diapositive n°38.

[18] H.G. Burger, Androgen production in women, Fertil Steril, 77 (Suppl 4) (2002), pp. S3-S5

[19] Ye W, Xie T, Song Y, Zhou L. The role of androgen and its related signals in PCOS. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2021 ;25(4) :1825 37.

[20] G. Robin, S. Catteau-Jonard, D. Dewailly, C. Decanter, Le syndrome des ovaires polymicrokystiques – ou les follicules dans tous leurs excès, Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 38, Issue 6, 2010, Pages 405-408, ISSN 1297-9589.

[21] Gottal ED, Pintiaux A, Beliard A, Foidart JM. Les indications de l'androgénothérapie. 2009 ; Disponible sur : https://hdl.handle.net/2268/153942

[22] https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0489F.pdf (à faire en version procédure fac)

[23] Durand G, Beaudeux JL. Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives. Ann Biol Clin (Paris). Juill 2009; 67(4) :487-487

[24] Nelson VL, Qin K nan, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The Biochemical Basis for Increased Testosterone Production in Theca Cells Propagated from Patients with Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 déc 2001 ;86(12) :5925-33.

[25] Robin G. Mieux comprendre le syndrome des ovaires polykystiques. Sages-Femmes. 1 mars 2022 ;21(2) :36-9.

[26] L Bernard, S Christin-Maître, C Basille, N Chabbert-Buffet, Insulinorésistance et syndrome des ovaires polykystiques, Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 2, 2003, Pages 109-116, ISSN 1297-9589

[27] Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG: A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 83–89.

[28] Paulukinas RD, Mesaros CA, Penning TM. Conversion of Classical and 11-Oxygenated Androgens by Insulin-Induced AKR1C3 in a Model of Human PCOS Adipocytes. Endocrinology. 1 juill 2022;163(7): bqac068.

[29] Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. Reprod Med Biol. 2022 Oct 8;21(1): e12487

[30] Jonard S, Dewailly D, Prévot V, Cimino I, Giacobini P. L'hormone anti-müllerienne - Une hormone ovarienne exerçant une rétroaction hypothalamique? Med Sci (Paris). 1 mai 2016;32(5):441-4.

[31] Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. Reproduction. 1 nov 2002 ;124(5) :601-9.

[32] John Libbey Eurotext - Médecine de la Reproduction - L'hormone anti-müllérienne : nouveautés physiologiques et expérimentales chez la femme [Internet]. [Cité 23 oct 2023]. Disponible sur : https://www.jle.com/fr/revues/mtg/e-docs/lhormone_anti_mullerienne_nouveautes_physiologiques_et_experimentales_chez_la_femme_300071/article.phtmL

[33] Serum Anti-Müllerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [Cité 23 oct 2023]. Disponible sur : https://academic.oup.com/jcem/article/91/3/941/2843410 ?login=false

[34] Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 1 juill 2016;106(1):6-15.

[35] Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update. 2010 Jan-Feb ;16(1) :51-64

[36] Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. La Presse Médicale. 1 nov 2013;42(11):1487-99

[37] Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, Stratton E, Senna M. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. Drugs. 1 juin 2023;83(8):701 15.

[38] P. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. Clin Interv Aging. 2007;2(2):189-99

[39] Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report from the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. Journal of the Endocrine Society. 1 mars 2022 ;6(3): bvac003

[40] Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [Cité 9 déc 2023]. Acné - Troubles cutanés. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/acn%C3%A9-et-troubles-associ%C3%A9s/acn%C3%A9

[41] ResearchGate [Internet]. [Cité 31 mars 2024]. Figure 1. Normal ovary [8] Figure 2. Polycystic ovary [8]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Normal-ovary-8-Figure-2-Polycystic-ovary-8_fig1_340358306

[42] Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [Cité 26 oct 2023]. Aménorrhée - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/am%C3%A9norrh%C3%A9e

[43] Assurance Maladie. Symptômes, diagnostic et évolution du syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [Cité 24 oct 2023]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/symptomes-diagnostic-evolution#:~:text=En%20effet%20%3A,un%20ou%20plusieurs%20autres%20enfants.

[44] Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [Cité 9 déc 2023]. Dysménorrhée - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/dysm%C3%A9norrh%C3%A9e

[45] Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome - Fertility and Sterility [Internet]. [Cité 26 janv 2024]. Disponible sur : https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)30400-X/fulltext#secsectitle0100

[46] Robin G, Peigne M, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Barbotin A-L, Huyghe L, et al. Syndrome des ovaires polykystiques. EMC - Endocrinol Nutr. 2022 ;33(2):1 19

[47] Haute Autorité de santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase – avril 2011

[48] Bahougne T, Reix N, Talbi R, Ortega F, Jeandider N. Exploration biologique de l'axe corticotrope. Feuillets de biologie, N°341, mars 2018

[49] Item 38 - Infertilité du couple : conduite de la première consultation - Société Française d'Endocrinologie [Internet]. [Cité 17 mars 2024]. Disponible sur : https://www.sfendocrino.org/item-38-infertilite-du-couple-conduite-de-la-premiere-consultation/

[50] Bachelot A, Le syndrome des ovaires polykystiques : diagnostic clinique et biologique. Annales de Biologie Clinique. 2016 ;74(6) :661-667

[51] Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen treatments. Ann Endocrinol (Paris). 2010 Feb ;71(1) :19-24

[52] J.Lansac, C.Garabedian, L. Sentilhes, Pratique de l'accouchement, Chapitre 1 : Physiologique de la grossesse, Elsevier Masson, 2022, Pages 3-10. Disponible sur : https://www.elsevier-masson.fr/media/wysiwyg/PDF/FR/9782294775604.pdf

[53] Geoffroy Robin et al. Lien physiopathologique entre syndrome des ovaires polymicrokystiques et hyperprolactinémie : mythe ou réalité ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 39, Issue 3, 2011, Pages 141-145, ISSN 1297-9589

[54] Haute Autorité de santé (HAS). Apnées du sommeil : de nouvelles recommandations de prise en charge des patients. Site internet : HAS. Saint-Denis La plaine (France) ; 2014 [consulté le 11 mars 2024]

[55] Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1 mars 2001;86(3):1175 80.

[56] Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. Sleep Med. sept 2002;3(5):401 4.

[57] Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. Sleep Med Clin. 2008 Mar ;3(1):37-46.

[58] DSM-5. APA, traduction française coordonnée par M-A Crocq et J-D Guelfi. Elsevier-masson, juin 2015, p.193.

[59] 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.

[60] Perceived Stress Scale (PSS-10) [Internet]. NovoPsych. 2022 [cité 9 déc 2023]. Disponible sur : https://novopsych.com.au/assessments/well-being/perceived-stress-scale-pss-10/

[61] Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. J Health Psychol. 2006 Jul;11(4):613-25.

[62] Pasquali R., Gambineri A., Pagotto U. — The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. B.J.O.G., 2006, 113, 1148-59.

[63] Barber T.M., Mc Carthy M.I., Wass J.A., Franks S. — Obesity and polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf)., 2006, 65, 137-145.

[64] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005 Apr 16-22 ;365(9468):1415–28.

[65] Junquero D, Rival Y. Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? Med Sci (Paris). 1 déc 2005;21(12):1045-53.

[66] Paul Zimmet, K. George M.M. Alberti, and Manuel Serrano Ríos, A New International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: The Rationale and the Results, Med Sci (Paris). 2005, 21 : https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_htmL/2005/10/medsci20052112p1045/medsci20052112p1045.htmL#R3, consulté le 15 février 2024

[67] A. Torre, H. Fernandez, Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction,Volume 36, Issue 5, 2007, Pages 423-446, ISSN 0368-2315

[68] Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. Metabolites. 14 déc 2021 ;11(12) :869.

[69] Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity 2019; 20:339_52

[70] Inserm [Internet]. [Cité 8 janv 2024]. Athérosclérose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur : https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/

[71] L'athérosclérose - FFC [Internet]. [cité 31 mars 2024]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/je-m-informe/l-atherosclerose/

[72] Rudnicka, E. ; Suchta, K. ; Grymowicz, M. ; Calik-Ksepka, A.; Smolarczyk, K.; Duszewska, A.M.; Smolarczyk, R.; Meczekalski, B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 3789

[73] Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update. 1 nov 2020;26(6):942 60.

[74] 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.

[75] Armeni E, Lambrinoudaki I. Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women with Polycystic Ovary Syndrome. Current Vascular Pharmacology. 17(6):579-90.

[76] Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome | Human Reproduction Update | Oxford Academic [Internet]. [Cité 9 janv 2024]. Disponible sur : https://academic.oup.com/humupd/article/21/5/575/566450?login=false

[77] Bahri Khomami M, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion. Clinical Endocrinology. 2022;97(2):227-36.

[78] Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014;20(5):748-58.

[79] Peigné M, Dewailly D. Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS). Annales d'Endocrinologie. 1 sept 2014 ;75(4) :194-9.

[80] Le cancer de l'endomètre : points clés - Cancer de l'endomètre [Internet]. [Cité 9 janv 2024]. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles

[81] Li X, Shao R. PCOS and obesity: insulin resistance might be a common etiology for the development of type - endometrial carcinoma. Am J Cancer Res. 15 janv 2014;4(1):73-9.

[82] Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre - ScienceDirect [Internet]. [Cité 17 mars 2024]. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455117302886

[83] VIDAL [Internet]. [Cité 22 janv 2024]. Recommandations Contraception. Disponible sur : https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/contraception-1626.htmL
[84] Oguz SH, Yildiz BO. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab. 15 avr 2021 ;36(2) :296-311.

[85] Haute Autorité de santé, Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les pilules de 1ère ou 2ème génération, Novembre 2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf

[86] Spritzer PM. Contraception dans le contexte du syndrome des ovaires polykystiques. Med Sci (Paris). 1 févr 2022 ;38(2) :177-81.

[87] Haute Autorité de Santé [Internet]. [Cité 22 janv 2024]. Contraception : consultations initiales et de suivi. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3122291/fr/contraception-consultations-initiale-et-de-suivi

[88] Stefano Palomba, Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 100, Issue 5, 1 May 2015, Pages 1742–1747) et annoter/légender vous-même le schéma.

[89] Résumé des caractéristiques du produit - CLOMID 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Cité 24 janv 2024]. Disponible sur : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65338028&typedoc=R

[90] Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome, and infertility: overview and insights of the putative treatments. Gynecological Endocrinology. 3 oct 2021 ;37(10) :869-74.

[91] ANSM [Internet]. [Cité 24 janv 2024]. Actualité - Clomid (citrate de clomifène) : le traitement doit être arrêté en cas d'altération de la vision. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/actualites/clomid-citrate-de-clomifene-le-traitement-doit-etre-arrete-en-cas-dalteration-de-la-vision

[92] Smithson DS, Vause TDR, Cheung AP. No 362 - Déclenchement de l'ovulation en présence d'un syndrome des ovaires polykystiques. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 1 juill 2018 ;40(7) :988-98.

[93] L.Duranteau, P.Lefevre, N.Jeandidier, T.Simon, S.Christin-Maitre, Rôle de la Metformine dans le SOPK, Annales d'endocrinologie 71 (2010) e71-e32 : https://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/2008%20consensus%20sfe%20hyperandrogenie%20feminine.pdf ,consulté le 17 Février 2024.

[94] Prise en charge de l'assistance médicale à la procréation (AMP) [Internet]. [Cité 18 févr 2024]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/bas-

rhin/assure/remboursements/rembourse/assistance-medicale-la-procreation-amp/prise-en-charge-de-l-assistance-medicale-la-procreation-amp

[95] Protocole de traitement en fécondation in vitro [Internet]. [Cité 25 janv 2024]. Disponible sur : https://www.fivfrance.com/page_protocoles.htmL

[96] U.Bulent, Assisted reproduction in the treatment of polycystic ovarian syndrome, Reproductive Biomedecine, Vol 8. No 4. 2004 419-430. Disponible sur : https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60926-1/pdf

[97] C.Bezu, A.Fortin, S.Jaudi, M.Rahmati, Syndrome d'hyperstimulation ovarienne, Groupe hospitalier Pitier Salpetriere service de gynécologie obstétrique. Disponible sur : https://pitiesalpetriere.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/179/files/2018/04/HYPER-STIMULATION-OVARIENNE-2017.pdf [Consulté le 20 mars 2024]

[98] Late Endocrine Effects of Ovarian Electrocautery in Women with Polycystic Ovary Syndrome - Fertility and Sterility [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur : https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(98)00006-5/fulltext

[99] ANSM [Internet]. [Cité 27 janv 2024]. Actualité - Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/actualites/metformine-et-risque-dacidose-lactique-en-cas-dinsuffisance-renale

[100] Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1 déc 2008;199(6):596-609.

[101] Marcondes JAM, Yamashita SAY, Maciel GAR, Baracat EC, Halpern A. Metformin in normal-weight hirsute women with polycystic ovary syndrome with normal insulin sensitivity. Gynecological Endocrinology. 1 janv 2007;23(5):273-8.

[102] Tan S, Hahn S, Benson S, Dietz T, Lahner H, Moeller LC, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. European Journal of Endocrinology. 1 nov 2007 ;157(5):669-76.

[103] Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Chevalier N, Christin-Maître S, Delemer B, Young J, Rodien P, Kerlan V, « Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies », Société Française d'endocrinologie, [cité 28 janv 2024]. Disponible sur : https://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/Hyperandrogenie%202020/reco%20sfe%20traitement%20hyperandrogenie%20mai%202020.pdf

[104] Jamin Génesis 2021 : 205 :8-15. Disponible sur : https://www.clubiprad.fr/wp-content/uploads/2021/12/IPRAD_CLUB_NEWS63_oct2021_WEB.pdf [Consulté le 21 mars 2024]

[105] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [Cité 28 janv 2024]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224643.htm

[106] 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.

[107] Alesi S, Forslund M, Melin J, Romualdi D, Peña A, Tay CT, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. eClinicalMedicine [Internet]. 1 sept 2023 [cité 28 janv 2024] ;63. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00339-5/fulltext

[108] CRAT L. Spironolactone – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 28 janv 2024]. Disponible sur : http://www.lecrat.fr/11555/

[109] Résumé des caractéristiques du produit - ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Cité 6 févr 2024]. Disponible sur : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61255738&typedoc=R

[110] ANSM [Internet]. [Cité 21 mars 2024]. Dossier thématique - Androcur et risque de méningiome. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/androcur-et-risque-de-meningiome

[111] ANSM [Internet]. [Cité 8 févr 2024]. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-dacetate-de-cyproterone-dosees-a-50-ou-100-mg-androcur-et-ses-generiques

[112] CRAT L. Acétate de cyprotérone – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2022 [cité 8 févr 2024]. Disponible sur : http://www.lecrat.fr/6199/

[113] Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [Cité 8 févr 2024]. Syndrome des ovaires polykystiques - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/syndrome-des-ovaires-polykystiques

[114] Dermato-Info. dermato-info.fr. 2019 [cité 21 mars 2024]. L'alopécie. Disponible sur : https://dermato-info.fr/fr/les-phan%C3%A8res_cheveux-et-poils/l%E2%80%99alop%C3%A9cie

[115] VIDAL [Internet]. [Cité 18 mars 2024]. Minoxidil : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/minoxidil-2395.htmL

[116] Résumé des caractéristiques du produit - MINOXIDIL COOPER 2 %, solution pour application cutanée en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Cité 18 mars 2024]. Disponible sur : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=60226897

[117] Résumé des caractéristiques du produit - MINOXIDIL COOPER 5 %, solution pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Cité 18 mars

2024]. Disponible sur : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=61831995

[118] SFD | Recommandations [Internet]. [Cité 18 mars 2024]. Disponible sur : https://www.sfdermato.org/page-24-recommandations

[119] Haute Autorité de santé, Guide des connaissances sur l'activité physique et la sédentarité, Juillet 2022, Page 20. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/guide_connaissance_ap_sedentarite_vf.pdf. [Consulté le 24 mars 2024]

[120] Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity. BMC Endocrine Disorders. 16 janv 2023;23(1):14.

[121] Wang F, Dou P, Wei W, Liu PJ. Effects of high-protein diets on the cardiometabolic factors and reproductive hormones of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Nutr Diabetes. 29 févr 2024;14(1):1-12.

[122] L'Assiette Santé (French – Canada) | The Nutrition Source | Harvard T.H. Chan School of Public Health [Internet]. [Cité 26 janv 2024]. Disponible sur : https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/french_canada/

[123] Haute Autorité de santé, chirurgie de l'obésité, Juillet 2009, Page 12. Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/200909/brochure_obesite_patient_220909.pdf. [Consulté le 26 mars 2024]

[124] 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.

[125] Arentz S, Smith CA, Abbott JA, Bensoussan A. A survey of the use of complementary medicine by a self-selected community group of Australian women with polycystic ovary syndrome. BMC Complement Altern Med. 6 déc 2014 ;14(1):472.

[126] Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro JM, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. Med Sci (Paris). déc 2006;22(12):1095-100.

[127] Gao H, Li Y, Yan W, Gao F. The Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Lipids in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. International Journal of Endocrinology. 31 janv 2021;2021: e8849688.

[128] Miao CY, Fang XJ, Chen Y, Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. Experimental and Therapeutic Medicine. 1 avr 2020;19(4):2641-9.

[129] Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. Reprod Sci. 1 juill 2014;21(7):854-8.

[130] Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. Molecules. janv 2020;25(23):5566.

[131] Nutriments | Texte intégral gratuit | Myo-Inositol et D-Chiro-Inositol comme modulateurs de la stéroïdogenèse ovarienne : une revue narrative [Internet]. [Cité 24 mars 2024]. Disponible sur: https://www.mdpi.com/2072-6643/15/8/1875

[132] Oral Magnesium Supplementation Improves Insulin Sensitivity and Metabolic Control in Type 2 Diabetic Subjects | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [Cité 24 févr 2024]. Disponible sur : https://diabetesjournals.org/care/article/26/4/1147/23730/Oral-Magnesium-Supplementation-Improves-Insulin

[133] Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. Nutrients. mai 2017;9(5):429.

[134] Shahmoradi S et al. The Effect of Magnesium Supplementation on Insulin Resistance and Metabolic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. Biol Trace Elem Res. 2024 Mar;202(3):941-946.

[135] Jaripur M et al. The effects of magnesium supplementation on abnormal uterine bleeding, alopecia, quality of life, and acne in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Reprod Biol Endocrinol. 2022 Aug 2;20(1):110.

[136] Haase H, Maret W. Intracellular zinc fluctuations modulate protein tyrosine phosphatase activity in insulin/insulin-like growth factor-1 signaling. Experimental Cell Research. 10 déc 2003;291(2):289-98.

[137] Coulston L, Dandona P. Insulin-like Effect of Zinc on Adipocytes. Diabetes. 1 août 1980;29(8):665-7.

[138] Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. Nutrients. Août 2020;12(8):2464.

[139] Crettaz M. Douleur et acupuncture : principe et thérapeutique. Rev Med Suisse. 29 janv 2014;415:275-6.

[140] Wu J, Chen D, Liu N. Effectiveness of acupuncture in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 29 mai 2020;99(22): e20441.

[141] Stener-Victorin E, Jedel E, Mannerås L. Acupuncture in Polycystic Ovary Syndrome: Current Experimental and Clinical Evidence. Journal of Neuroendocrinology. 2008;20(3):290-8.

[142] Lin RT, Tzeng CY, Lee YC, Chen YI, Hsu TH, Lin JG, et al. Acupoint-Specific, Frequency-Dependent, and Improved Insulin Sensitivity Hypoglycemic Effect of Electroacupuncture Applied to Drug-Combined Therapy Studied by a Randomized Control Clinical Trial. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 16 juin 2014;2014: e371475.

[143] Thakur D, Saurabh Singh DS, Tripathi DM, Lufang D. Effect of yoga on polycystic ovarian syndrome: A systematic review. Journal of Bodywork and Movement Therapies. 1 juill 2021; 27:281-6.

[144] Mohseni M, Eghbali M, Bahrami H, Dastaran F, Amini L. Yoga Effects on Anthropometric Indices and Polycystic Ovary Syndrome Symptoms in Women Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Controlled Clinical Trial. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 11 juin 2021;2021: e5564824.

[145] Teng H, Chen L. Polyphenols, and bioavailability: an update. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 20 juill 2019;59(13):2040-51.

[146] Resveratrol potentiates effects of simvastatin on inhibition of rat ovarian theca-interstitial cells steroidogenesis | Journal of Ovarian Research [Internet]. [Cité 2 mars 2024]. Disponible sur : https://link.springer.com/article/10.1186/1757-2215-7-21

[147] Furat Rencber S, Kurnaz Ozbek S, Eraldemır C, Sezer Z, Kum T, Ceylan S, et al. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study. J Ovarian Res. 29 juin 2018;11(1):55.

[148] Effects of Resveratrol on Ovarian Morphology, Plasma Anti-Mullerian Hormone, IGF-1 Levels, and Oxidative Stress Parameters in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome - Mete Ergenoglu, Nuri Yildirim, Alkim Gulsah Sahingoz Yildirim, Ozgur Yeniel, Oytun Erbas, Altug Yavasoglu, Dilek Taskiran, Nedim Karadadas, 2015 [Internet]. [Cité 2 mars 2024]. Disponible sur : https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1933719115570900

[149] Mihanfar A, Nouri M, Roshangar L, Khadem-Ansari MH. Polyphenols: Natural compounds with promising potential in treating polycystic ovary syndrome. Reproductive Biology. 1 juin 2021;21(2):100500.

[150] Ali Fadlalmola H et al. Efficacy of resveratrol in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Pan Afr Med J. 2023 Mar 16; 44:134.

[151] Alur-Gupta S, Dokras A. Considerations in the Treatment of Depression and Anxiety in Women with PCOS. Semin Reprod Med. Mars 2023;41(01/02):037-44.

[152] Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer R. Beck Anxiety Inventory [Internet]. 2012 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: https://doi.apa.org/doi/10.1037/t02025-000

[153] Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [Cité 17 mars 2024]. Hirsutisme et hypertrichose - Troubles dermatologiques. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/troubles-des-cheveux-et-des-poils/hirsutisme-et-hypertrichose;

[154] Dermato-Info. dermato-info.fr. 2019 [cité 17 mars 2024]. Les lasers dermatologiques. Disponible sur : https://dermato-info.fr/fr/les-techniques-en-dermatologie/les-lasers-dermatologiques

[155] Manouchehri A, Abbaszadeh S, Ahmadi M, Nejad FK, Bahmani M, Dastyar N. Polycystic ovaries, and herbal remedies: A systematic review. JBRA Assisted Reproduction. Mars 2023 ;27(1):85.]

[156] Les autres missions du pharmacien d'officine - Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. 2020 [cité 11 mars 2024]. Disponible sur : https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-autres-missions-du-pharmacien-dofficine/

[157] CNOP [Internet]. [Cité 11 mars 2024]. Se former - DPC. Disponible sur : https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-parcours-et-mes-demarches/se-former-dpc