

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 septembre 2023  
Par Mlle Mathilde DUTHOIT**

---

**La prise en charge du syndrome des ovaires  
polykystiques (SOPK) à l'officine et ses conséquences sur  
la fertilité. Étude de cas.**

---

**Membres du jury :**

**Président : Professeur Thierry DINE**

Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de pharmacie – Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse : Professeur Bernard GRESSIER**

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de pharmacie – Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membre Extérieur : Docteur Marie-Aline PETITPREZ**

Docteur en Pharmacie – Pharmacien adjoint – Pharmacie des écoles Merville



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom          | Prénom    | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie                                              | 82          |
| M.   | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie                                            | 82          |
| Mme  | GOFFARD      | Anne      | Bactériologie - Virologie                              | 82          |
| M.   | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | ODOU         | Pascal    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | POULAIN      | Stéphanie | Hématologie                                            | 82          |
| M.   | SIMON        | Nicolas   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | STAELS       | Bart      | Biologie cellulaire                                    | 82          |

### Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom          | Prénom      | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|--------------|-------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | ALIOUAT      | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | AZAROUAL     | Nathalie    | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BLANCHEMAIN  | Nicolas     | Pharmacotechnie industrielle                           | 85          |
| M.   | CARNOY       | Christophe  | Immunologie                                            | 87          |
| M.   | CAZIN        | Jean-Louis  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | CHAVATTE     | Philippe    | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86          |
| M.   | COURTECUISSÉ | Régis       | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |
| M.   | CUNY         | Damien      | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |
| Mme  | DELBAERE     | Stéphanie   | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| Mme  | DEPREZ       | Rebecca     | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| M.   | DEPREZ       | Benoît      | Chimie bioinorganique                                  | 85          |
| M.   | DUPONT       | Frédéric    | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |



|     |               |                 |                                                       |    |
|-----|---------------|-----------------|-------------------------------------------------------|----|
| M.  | DURIEZ        | Patrick         | Physiologie                                           | 86 |
| M.  | ELATI         | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 27 |
| M.  | FOLIGNÉ       | Benoît          | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | FOULON        | Catherine       | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | GARÇON        | Guillaume       | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | GOOSSENS      | Jean-François   | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | HENNEBELLE    | Thierry         | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie physique                                       | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie                                             | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | SIEPMANN      | Florence        | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| M.  | WILLAND       | Nicolas         | Chimie organique                                      | 86 |

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom       | Prénom    | Service d'enseignement                            | Section CNU |
|------|-----------|-----------|---------------------------------------------------|-------------|
| M.   | BLONDIAUX | Nicolas   | Bactériologie - Virologie                         | 82          |
| Mme  | DEMARET   | Julie     | Immunologie                                       | 82          |
| Mme  | GARAT     | Anne      | Toxicologie et Santé publique                     | 81          |
| Mme  | GENAY     | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81          |
| M.   | LANNOY    | Damien    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80          |

|     |      |                 |                           |    |
|-----|------|-----------------|---------------------------|----|
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |
|-----|------|-----------------|---------------------------|----|

**Maîtres de Conférences des Universités (MCU)**

| Civ. | Nom             | Prénom       | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|--------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | AGOURIDAS       | Laurence     | Chimie thérapeutique                                   | 85          |
| Mme  | ALIOUAT         | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien    | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| Mme  | AUMERCIER       | Pierrette    | Biochimie                                              | 87          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo     | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| Mme  | BARTHELEMY      | Christine    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 85          |
| Mme  | BEHRA           | Josette      | Bactériologie - Virologie                              | 87          |
| M.   | BELARBI         | Karim-Ali    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme       | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BERTIN          | Benjamin     | Immunologie                                            | 87          |
| M.   | BOCHU           | Christophe   | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BORDAGE         | Simon        | Pharmacognosie                                         | 86          |
| M.   | BOSC            | Damien       | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| M.   | BRIAND          | Olivier      | Biochimie                                              | 87          |
| Mme  | CARON-HOUDE     | Sandrine     | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| Mme  | CARRIÉ          | Hélène       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| Mme  | CHABÉ           | Magali       | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | CHARTON         | Julie        | Chimie organique                                       | 86          |
| M.   | CHEVALIER       | Dany         | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| Mme  | DANEL           | Cécile       | Chimie analytique                                      | 85          |
| Mme  | DEMANCHE        | Christine    | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | DEMARQUILLY     | Catherine    | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | DHIFLI          | Wajdi        | Biomathématiques                                       | 27          |
| Mme  | DUMONT          | Julie        | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| M.   | EL BAKALI       | Jamal        | Chimie thérapeutique                                   | 86          |

|     |                       |                 |                                                           |    |
|-----|-----------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|----|
| M.  | FARCE                 | Amaury          | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | FLIPO                 | Marion          | Chimie organique                                          | 86 |
| M.  | FURMAN                | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | GROSS                 | Barbara         | Biochimie                                                 | 87 |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX           | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | HELLEBOID             | Audrey          | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | HERMANN               | Emmanuel        | Immunologie                                               | 87 |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA       | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique                                         | 85 |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | LIPKA                 | Emmanuelle      | Chimie analytique                                         | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | MOREAU                | Pierre-Arthur   | Sciences végétales et fongiques                           | 87 |
| M.  | MORGENROTH            | Thomas          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | MUSCHERT              | Susanne         | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC           | Lydia           | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | PINÇON                | Claire          | Biomathématiques                                          | 85 |
| M.  | PIVA                  | Frank           | Biochimie                                                 | 85 |
| Mme | PLATEL                | Anne            | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| M.  | POURCET               | Benoît          | Biochimie                                                 | 87 |

|     |            |           |                                             |    |
|-----|------------|-----------|---------------------------------------------|----|
| M.  | RAVAUX     | Pierre    | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ      | Séverine  | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| Mme | RIVIÈRE    | Céline    | Pharmacognosie                              | 86 |
| M.  | ROUMY      | Vincent   | Pharmacognosie                              | 86 |
| Mme | SEBTI      | Yasmine   | Biochimie                                   | 87 |
| Mme | SINGER     | Elisabeth | Bactériologie - Virologie                   | 87 |
| Mme | STANDAERT  | Annie     | Parasitologie - Biologie animale            | 87 |
| M.  | TAGZIRT    | Madjid    | Hématologie                                 | 87 |
| M.  | VILLEMAGNE | Baptiste  | Chimie organique                            | 86 |
| M.  | WELTI      | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques             | 87 |
| M.  | YOUS       | Saïd      | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| M.  | ZITOUNI    | Djamel    | Biomathématiques                            | 85 |

#### Professeurs certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais                |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais                |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais                |

#### Professeurs Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique             | 86          |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie pharmaceutique | 86          |

#### Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | CUCCHI   | Malgorzata | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | DUFOSSEZ | François   | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | FRIMAT   | Bruno      | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85          |

|    |           |           |                                                        |    |
|----|-----------|-----------|--------------------------------------------------------|----|
| M. | GILLOT    | François  | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86 |
| M. | MASCAUT   | Daniel    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | MITOUMBA  | Fabrice   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck    | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86 |
| M. | ZANETTI   | Sébastien | Biomathématiques                                       | 85 |

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|-----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | CUVELIER | Élodie    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume | Biochimie                                              | 82          |
| Mme  | LENSKI   | Marie     | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| Mme  | HENRY    | Héloïse   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | MASSE    | Morgane   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom       | Prénom  | Service d'enseignement                  | Section CNU |
|------|-----------|---------|-----------------------------------------|-------------|
| Mme  | GEORGE    | Fanny   | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87          |
| Mme  | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale        | 87          |
| M.   | RUEZ      | Richard | Hématologie                             | 87          |
| M.   | SAIED     | Tarak   | Biophysique - RMN                       | 85          |
| M.   | SIEROCKI  | Pierre  | Chimie bioinorganique                   | 85          |

#### Enseignant contractuel

| Civ. | Nom         | Prénom  | Service d'enseignement                            |
|------|-------------|---------|---------------------------------------------------|
| M.   | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |



## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements**

A Mr Bernard Gressier, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, de m'avoir accordé le temps et les conseils nécessaires à la bonne réussite de ce travail. Merci pour la confiance que vous m'avez octroyé.

A Mr Thierry Dine, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous remercie également, au même titre que Mr Gressier pour les nombreux enseignements dispensés au sein de la faculté de pharmacie de Lille.

A Marie - Aline, je te remercie de faire partie des membres du jury. Merci pour ta patience, ta spontanéité, ton dynamisme et les précieux conseils que tu m'as apportés durant ces mois d'été à la pharmacie des écoles.

A Mme Sophie Jonard-Catteau, docteur en médecine dans le service de gynécologie endocrinienne et médecine de la reproduction de l'hôpital Jeanne de Flandre. Je vous remercie pour votre accueil à plusieurs reprises dans votre service et pour votre contribution dans la confection des cas cliniques hospitaliers.

Aux titulaires des pharmacies d'officines et aux patientes interrogées. Je vous remercie pour le temps accordé et les nombreux témoignages recueillis qui m'ont aidés à réaliser les études de cas cliniques officinaux.

A ma famille, et plus particulièrement à mes parents, mes grands-parents et ma sœur. Je vous remercie d'être toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments, merci pour les bons moments passés ensemble et pour le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années d'études. Tout cela n'aurait pas été possible sans vous.

A Mélanie et toute l'équipe de la Pharmacie Pompidou, Nolwenn, Meriam, Laurence et Floriane. Je vous remercie de partager mon quotidien et de me donner envie de venir travailler dans la bonne humeur tous les jours. Je suis heureuse de vous avoir comme collègues.



A tous mes amis, et notamment à Céline, Thomas, Erwan, Agathe, Gaelle, Jeremy et Axel. Je vous remercie pour votre présence et votre soutien sans faille depuis des années. Merci pour toutes les bonnes soirées passées ensemble et celles à venir. Merci à ma meilleure amie Céline pour nos nombreuses aventures partagées jusqu'au bout du monde.

# Table des matières

|                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introduction .....</b>                                                   | <b>20</b> |
| <br><b>PARTIE 1 : LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES .....</b>           | <b>22</b> |
| I.    Épidémiologie .....                                                   | 22        |
| A. La prévalence du SOPK.....                                               | 22        |
| B. Les facteurs de risques du SOPK.....                                     | 26        |
| 1) La génétique.....                                                        | 26        |
| 2) L'environnement foétale et l'épigénétique .....                          | 26        |
| 3) Le mode de vie.....                                                      | 28        |
| II.   Physiopathologie .....                                                | 30        |
| A. Le fonctionnement normal du cycle menstruel.....                         | 30        |
| B. Les dysfonctions dans le cadre du SOPK.....                              | 38        |
| 1) L'hyper androgénie ovarienne.....                                        | 38        |
| 2) Les troubles de la folliculogénèse .....                                 | 41        |
| 3) L'inversion du rapport LH / FSH.....                                     | 44        |
| 4) La résistance à l'insuline .....                                         | 47        |
| C. Les conséquences du SOPK.....                                            | 48        |
| 1) Les troubles causés par l'hyperandrogénie.....                           | 48        |
| 2) Les troubles causés par l'hyperinsulinisme.....                          | 52        |
| 3) Les troubles causés par le dysfonctionnement de la folliculogénèse ..... | 56        |
| III.  Le diagnostic du SOPK .....                                           | 58        |
| A. Le diagnostic clinique.....                                              | 58        |
| B. Le diagnostic biologique.....                                            | 61        |
| C. L'imagerie médicale .....                                                | 63        |
| <br><b>PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE DU SOPK A L'OFFICINE.....</b>          | <b>64</b> |
| I.    La pilule contraceptive oestroprogestative .....                      | 64        |
| II.   La pilule contraceptive progestative .....                            | 67        |
| III.  Les anti androgènes .....                                             | 69        |
| A. Diane 35 et ses génériques (Minerva®, Evepar®) .....                     | 69        |
| B. L'acétate de cyprotérone (Androcur®).....                                | 70        |
| C. La spironolactone.....                                                   | 72        |
| IV.  Les traitements complémentaires de l'acné .....                        | 74        |
| A. Les traitements locaux .....                                             | 74        |
| B. Les traitements systémiques.....                                         | 78        |
| 1) Les cyclines.....                                                        | 78        |

|                                                                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2) Le zinc .....                                                                                                     | 79         |
| 3) L'Isotrétinoïne systémique (Roaccutane®) .....                                                                    | 80         |
| 4) Les règles hygiéno-diététiques.....                                                                               | 83         |
| V. Les traitements complémentaires de l'hirsutisme.....                                                              | 84         |
| A. L'épilation .....                                                                                                 | 84         |
| B. L'Eflornithine .....                                                                                              | 85         |
| C. Le finastéride .....                                                                                              | 85         |
| VI. Les traitements complémentaires de l'alopecie.....                                                               | 86         |
| A. Le Minoxidil® .....                                                                                               | 86         |
| B. Le finastéride.....                                                                                               | 86         |
| C. L'acétate de cyprotérone et la spironolactone .....                                                               | 87         |
| D. La luminothérapie ou l'injection de plasma riche en plaquettes .....                                              | 87         |
| E. Les compléments alimentaires.....                                                                                 | 88         |
| VII. La régularisation des cycles .....                                                                              | 88         |
| VIII. Le syndrome métabolique .....                                                                                  | 89         |
| IX. La lutte contre l'anxiété et la dépression .....                                                                 | 91         |
| X. Le myo-inositol .....                                                                                             | 92         |
| XI. Quelques remèdes naturels au SOPK .....                                                                          | 95         |
| <b>PARTIE 3 : LES TROUBLES DE LA FERTILITE .....</b>                                                                 | <b>100</b> |
| I. Les traitements de l'infertilité dans le cadre du SOPK .....                                                      | 102        |
| A. Les traitements médicamenteux par induction de l'ovulation.....                                                   | 102        |
| 1) La voie orale : le citrate de clomifène (Clomid®) .....                                                           | 102        |
| 2) La voie injectable : les gonadotrophines .....                                                                    | 105        |
| 3) Vers une nouvelle indication pour le Letrozole.....                                                               | 109        |
| 4) Le drilling ovarien .....                                                                                         | 111        |
| 5) La metformine .....                                                                                               | 112        |
| B. L'aide médicale à la procréation (AMP) .....                                                                      | 114        |
| 1) L'insémination intra-utérine .....                                                                                | 114        |
| 2) La fécondation in-vitro (FIV).....                                                                                | 115        |
| II. Le rôle du pharmacien d'officine dans le relai de l'hôpital, l'accompagnement<br>psychologique et le suivi ..... | 119        |
| <b>PARTIE 4 : Étude de cas.....</b>                                                                                  | <b>122</b> |
| <b>CONCLUSION .....</b>                                                                                              | <b>148</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>                                                                                                 | <b>152</b> |
| <b>Bibliographie .....</b>                                                                                           | <b>164</b> |

## **Liste des abréviations et acronymes**

**AE – PCOS** : Androgen Excess and PCOS Society  
**AG** : Acide Gras  
**AHA** : American Heart Association  
**AMH** : Antimüllérien Hormone  
**AMP** : Aide Médicale à la Procréation  
**ATCD** : Antécédant  
**BMI** : Body Mass Index  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CI** : Contre-Indication  
**CYP** : Cytochrome  
**DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux  
**DCI** : D-Chiro Inositol  
**DHT** : Dihydrotestostérone  
**DO** : Dysfonctionnement Ovulatoire  
**EFSA** : European Food Safety Authority  
**EI** : Effets Indésirables  
**ESHRE** : European Society of Human Reproduction and Embryology  
**FIV** : Fécondation In Vitro  
**FSH** : Follicle Stimulating Hormone  
**GNRH** : Gonadotropin Releasing Hormone  
**GNSAF** : Facteur d'Atténuation de la montée des gonadotrophines  
**HA** : Hyperandrogénie  
**HCG** : Human Chorionic Gonadotropin  
**HDL** : High Density Lipoprotein  
**HOMA** : Homeostasis Model Assessment  
**HPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale  
**HSD** : Hydroxy stéroïde déshydrogénase  
**IAC** : Insémination artificielle avec sperme du conjoint  
**ICSI** : Intracytoplasmic Sperm Injection  
**IDF** : International Diabetes Federation  
**IGF** : Insulin-like Growth Factor  
**IGFBP** : Insulin-like Growth Factor Binding Protein  
**IL** : Interleukine

**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**IPG** : Inositol PhosphoGlycanes  
**IST** : Infection Sexuelle Transmissible  
**IVG** : Interruption Volontaire de Grossesse  
**LCR** : Liquide Céphalo Rachidien  
**LDL** : Low Density Lipoprotein  
**LH** : Luteinizing Hormon  
**MYO** : Myo-Inositol  
**NASH** : Non Alcoholic Steato-Hepatitis  
**NIH** : National Institute of child health and Human development  
**OA** : Oligo anovulation  
**PA** : Pression Artérielle  
**PCOS** : Polycystic Ovary Syndrome  
**PNN** : Polynucléaires Neutrophiles  
**PPAR** : Peroxisome Proliferator Activated Receptor  
**SHBG** : Sex Hormone Biding Globulin  
**SOPK** : Syndrome des ovaires polykystiques  
**TG** : Triglycérides  
**TT** : Traitement

## Liste des figures

|                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 1</b> : Ovaire polykystique VS ovaire normal (1) .....                                                                                | 20  |
| <b>Figure 2</b> : La répartition des phénotypes dans le monde d'après plusieurs cohortes d'études (2) .....                                     | 25  |
| <b>Figure 3</b> : L'interaction entre les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux dans le développement du SOPK (9) .....        | 28  |
| <b>Figure 4</b> : L'évolution folliculaire dans l'ovaire (croissance initiale et cyclique) (11,13) .....                                        | 31  |
| <b>Figure 5</b> : La fenêtre de FSH et le recrutement folliculaire (14) .....                                                                   | 32  |
| <b>Figure 6</b> : Le rôle de l'AMH dans le recrutement folliculaire initial et cyclique (17) .....                                              | 34  |
| <b>Figure 7</b> : Effets de la sécrétion d'œstradiol et de GnSAF par les follicules durant leur croissance (20) .....                           | 35  |
| <b>Figure 8</b> : L'effet des hormones sur le rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire (20) .....                                                 | 36  |
| <b>Figure 9</b> : Schémas récapitulatifs du cycle ovarien, utérin et hormonal de la femme en âge de procréer (25) .....                         | 37  |
| <b>Figure 10</b> : Schéma d'un follicule antral et synthèse des androgènes par la thèque interne (10,28) .....                                  | 39  |
| <b>Figure 11</b> : L'impact de l'insulino-résistance sur l'hyperandrogénie (31) .....                                                           | 41  |
| <b>Figure 12</b> : La rétroaction hypothalamique de l'AMH (18) .....                                                                            | 45  |
| <b>Figure 13</b> : Le rôle et l'AMH sur l'hypothalamus et l'altération du rétrocontrôle négatif des androgènes sur la sécrétion de LH (6) ..... | 46  |
| <b>Figure 14</b> : Pilosité du menton et des lèvres chez une femme atteinte de SOPK (38) .....                                                  | 48  |
| <b>Figure 15</b> : l'impact de la DHT sur le follicule pileux (37) .....                                                                        | 49  |
| <b>Figure 16</b> : L'action des androgènes sur la pousse des cheveux .....                                                                      | 49  |
| <b>Figure 17</b> : L'alopecie androgénique chez la femme (classification de Ludwig) (40,41) .....                                               | 50  |
| <b>Figure 18</b> : Les différents stades de développement de l'acné (43) .....                                                                  | 52  |
| <b>Figure 19</b> : Acanthosis Nigricans localisée au niveau du cou chez une femme en insulino-résistance (40) .....                             | 55  |
| <b>Figure 20</b> : Le score modifié de Ferriman et Gallwey (7) .....                                                                            | 59  |
| <b>Figure 21</b> : Acné inflammatoire papulo-pustuleuse (42) .....                                                                              | 59  |
| <b>Figure 22</b> : Le suivi de la courbe de température afin de détecter l'ovulation (51) .....                                                 | 60  |
| <b>Figure 23</b> : L'aspect échographique des ovaires polykystiques (7) .....                                                                   | 63  |
| <b>Figure 24</b> : Le mode d'action de la pilule oestroprogestative (53) .....                                                                  | 64  |
| <b>Figure 25</b> : Le mode d'action du citrate de clomifène (86) .....                                                                          | 103 |
| <b>Figure 26</b> : Les modalités d'administration et de suivi du Clomid® (86) .....                                                             | 104 |
| <b>Figure 27</b> : Le mécanisme d'action du Létrozole (86) .....                                                                                | 110 |
| <b>Figure 28</b> : Mécanisme d'action du Drilling ovarien (97) .....                                                                            | 111 |

|                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 29</b> : Proposition d'arbre décisionnel de prise en charge de l'infertilité dans le cadre du SOPK (86)..... | 113 |
| <b>Figure 30</b> : Principes de l'insémination intra-utérine (99) .....                                                | 115 |
| <b>Figure 31</b> : FIV conventionnelle VS FIV ICSI (100).....                                                          | 118 |
| <b>Figure 32</b> : Les différentes étapes d'une FIV (101) .....                                                        | 118 |

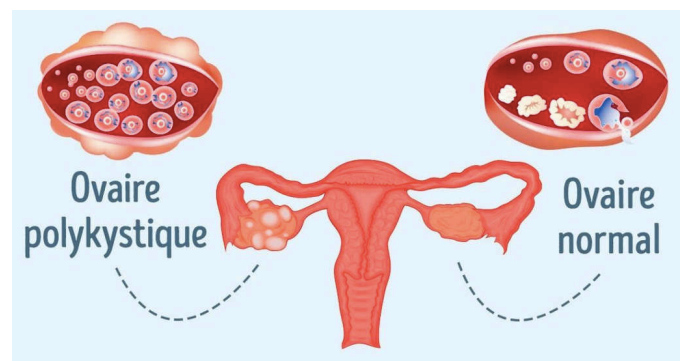
## **Liste des tableaux**

|                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau 1</b> : Évolution des critères diagnostics du SOPK (2).....                                      | 22  |
| <b>Tableau 2</b> : Description des 4 phénotypes de SOPK du modèle NIH 2012 (2).....                         | 24  |
| <b>Tableau 3</b> : Les critères diagnostics du syndrome métabolique.....                                    | 53  |
| <b>Tableau 4</b> : Les rétinoïdes kératolytiques dans le traitement de l'acné .....                         | 75  |
| <b>Tableau 5</b> : Les bactéricides anti-inflammatoires locaux dans le traitement de l'acné.....            | 76  |
| <b>Tableau 6</b> : Les antibiotiques anti-inflammatoires locaux dans le traitement de l'acné.....           | 77  |
| <b>Tableau 7</b> : Les modalités de prescription, de délivrance et d'utilisation du Roaccutane®...          | 83  |
| <b>Tableau 8</b> : Les remèdes naturels contre le SOPK .....                                                | 99  |
| <b>Tableau 9</b> : Examens réalisés dans le cadre du bilan de débrouillage de l'infertilité .....           | 101 |
| <b>Tableau 10</b> : Présentation de quelques gonadotrophines recombinantes .....                            | 106 |
| <b>Tableau 11</b> : Présentation de quelques gonadotrophines issues de produits d'extraction urinaire ..... | 107 |
| <b>Tableau 12</b> : Les agonistes de la GnRH.....                                                           | 116 |
| <b>Tableau 13</b> : Les antagonistes de la GnRH .....                                                       | 117 |

## Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), également appelé dystrophie ovarienne, est une pathologie fréquente du cycle menstruel de la femme, ayant pour origine un déséquilibre hormonal. En effet, l'hyper androgénie ovarienne fréquemment observée dans ce syndrome, ainsi que le dérèglement du rapport LH/FSH au niveau central sont la cause de nombreuses perturbations dans le fonctionnement physiologique de la femme. La répercussion la plus connue de ce dysfonctionnement endocrinien étant le problème d'anovulation ou de dysovulation, cela fait de ce syndrome l'une des causes majeures d'infertilité.

Ce syndrome, pourtant bien connu, porte mal son nom. En effet, lors de sa découverte en 1935 par Stein et Leventhal, l'échographie n'existait pas encore. Ces chercheurs américains pensaient alors que l'ovaire était envahi par de nombreux kystes qui constituaient un obstacle pour l'ovulation. On sait aujourd'hui qu'il s'agit en vérité de follicules immatures accumulés dans l'ovaire, incapables d'entrer dans un processus de dominance pour permettre l'ovulation, et non de kystes.



**Figure 1** : Ovaire polykystique VS ovaire normal (1)

Cette anomalie endocrinienne engendre un certain nombre de conséquences, plus ou moins marquées selon les femmes, à la fois au niveau de la fertilité, mais aussi sur le plan physique (*acné, hirsutisme*) et métabolique (*résistance à l'insuline, diabète, prise de poids*). Il n'existe aucun traitement permettant de guérir le SOPK à ce jour, mais la prise en charge de certains de ses aspects comme l'hirsutisme, l'acné, les troubles métaboliques ou encore les troubles du cycle peut se faire à l'officine. Il est donc important que le pharmacien ait conscience de la pluri symptomatologie de ce syndrome, pour y faire face de la meilleure façon possible.



En ce qui concerne l'infertilité, elle n'est pas systématique et nécessite dans un premier temps un diagnostic et une prise en charge gynécologique, qui peut ensuite être relayée à l'officine. L'évolution des connaissances et des traitements à ce sujet nécessite de plus en plus l'implication du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des femmes atteintes de cette pathologie mais aussi de leur conjoint. Il s'agit du professionnel de santé le plus accessible en cas de problème ou de doute, la communication et la relation de confiance sont donc primordiales dans ce type de prise en charge, dans laquelle les échecs ne sont pas anodins sur le plan émotionnel.

Afin de comprendre l'implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ce syndrome, nous aborderons dans un premier temps la physiopathologie du SOPK, ses conséquences sur la santé de la femme ainsi que son diagnostic (partie 1). Nous parlerons ensuite de la pluralité des prises en charge existantes à l'officine et du rôle du pharmacien d'officine dans leur délivrance (partie 2). Enfin, nous évoquerons dans un 3<sup>ème</sup> temps les répercussions du SOPK sur la fertilité, les différents traitements actuels afin d'y remédier et l'importance du pharmacien d'officine dans le relai de la prise en charge hospitalière (partie 3). Pour conclure, nous étudierons quelques cas hospitaliers et officinaux afin d'illustrer les propos tenus en amont (partie 4).

# **PARTIE 1 : LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES**

## **I. Épidémiologie**

### **A. La prévalence du SOPK**

La prévalence du SOPK dans la population générale dépend avant tout des critères diagnostics utilisés pour définir ce syndrome. En effet, plusieurs modèles se sont succédés depuis les années 1990 et tous ne donnent pas les mêmes résultats en terme de prévalence.

L'évolution des critères diagnostics :

| Modèles                     | NIH 1990   | Rotterdam 2003<br>(ESHRE/ASRM) | AE-PCOS 2006        | NIH 2012                                                                                                              |
|-----------------------------|------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères                    | HA<br>OA   | HA<br>DO<br>PCOM               | HA<br>DO et/ou PCOM | HA<br>DO<br>PCOM                                                                                                      |
| Nb de<br>critères<br>requis | <b>2/2</b> | <b>2/3</b>                     | <b>2/2</b>          | <b>2/3</b> + classification en<br>phénotypes :<br>A : HA + DO + PCOM<br>B : HA + DO<br>C : HA + PCOM<br>D : DO + PCOM |

**HA** : Hyper androgénie clinique ou biologique

**OA** : oligo-anovulation chronique

**DO** : Dysfonction ovulatoire chronique (plus large que l'oligo-anovulation chronique)

**PCOM** : caractéristiques échographiques des ovaires polykystiques

**Tableau 1:** Évolution des critères diagnostics du SOPK (2)

Le premier modèle utilisé pour décrire ce syndrome fut celui du NIH en 1990 (National Institute of Child Health and Human development des EU) dans lequel 2 critères étaient obligatoirement retrouvés : l'hyperandrogénie associée à un trouble ovulatoire. Par la suite, le modèle de Rotterdam de 2003 a amené un nouveau critère diagnostic, à savoir l'observation caractéristique des ovaires polykystiques à l'échographie avec seulement 2 critères sur 3 requis. Ce qui a fait augmenter considérablement le nombre de cas de SOPK. Cependant, ce modèle de Rotterdam admettait un phénotype non hyper androgène du SOPK puisqu'il était possible de diagnostiquer un SOPK en regroupant seulement une dysfonction ovulatoire chronique et des ovaires polykystiques à l'échographie. Cela a été modifié dans le modèle AE-PCOS de 2006 (Androgen excess and PCOS society) dans lequel on ne retrouve plus de phénotype non hyper androgène car l'hyper androgénie est considérée comme le problème le plus déterminant dans le SOPK. Par la suite, en 2012, le NIH a étendu les critères de Rotterdam de 2003 en y ajoutant une définition de 4 phénotypes différents (2,3). C'est cette définition plus large qui a été retenue afin de normaliser les critères diagnostics au niveau mondial. La classification en phénotype est utile à la fois pour les recherches cliniques lorsque l'étude n'est envisagée que sur une certaine catégorie de SOPK, et permet également de définir les phénotypes « les plus graves », qui présenteront le plus de risques métaboliques.

#### La prévalence du SOPK selon les différents modèles :

La prévalence mondiale du SOPK varie de 4 à 21% selon les critères diagnostics utilisés. En effet, selon les critères du NIH 1990, la prévalence est comprise entre 5 et 10% en fonction des différentes zones géographiques, alors qu'elle est comprise entre 10 et 15% selon les critères AE-PCOS 2006 et 6 et 21% selon les critères de Rotterdam de 2003. Des estimations plus élevées de la prévalence du SOPK avec les critères de Rotterdam et AE-PCOS de 2006 sont largement attribuées à leur définition plus large et à l'inclusion de phénotypes supplémentaires par rapport au modèle NIH 1990 (2).

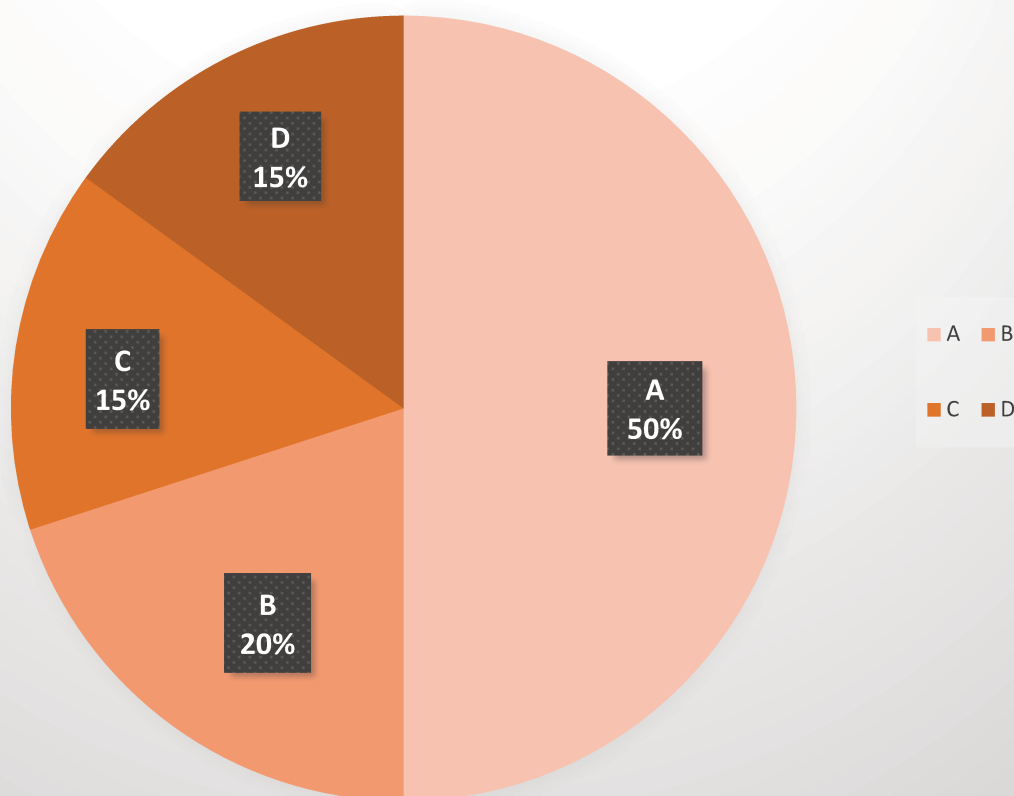
En ce qui concerne les variations de pourcentage rapportées entre les différentes zones géographiques au sein d'un même modèle diagnostic, elles peuvent s'expliquer par des différences ethniques, mais aussi par l'utilisation de multiples méthodes de recrutement pour les études ou encore par différentes méthodes de dosage et d'analyse.

## Répartition des phénotypes dans le modèle NIH 2012

| Phénotypes       | Phénotypes classiques : A et B                                                                                                                                                                                                        | Phénotype C                                                                                                                                            | Phénotype D                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères         | A : HA + DO + PCOM<br>B : HA + DO                                                                                                                                                                                                     | HA + PCOM                                                                                                                                              | DO + PCOM                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Caractéristiques | <p>Troubles menstruels<br/>+++</p> <p>Taux d'insuline accru, insulino résistance<br/>+++</p> <p>Risque de syndrome métabolique, IMC élevé et obésité +++, dyslipidémie athérogène</p> <p>Taux d'AMH (hormone antimüllérienne) +++</p> | <p>Taux intermédiaire d'androgène sérique, d'insuline et de lipides athérogènes</p> <p>Taux intermédiaires d'hirsutisme et de syndrome métabolique</p> | <p>Degrés le + léger de dysfonctionnement endocrinien</p> <p>Alternance cycle réguliers et irréguliers</p> <p>Rapport LH/FSH + faible et taux de testostérone + faible par rapport aux SOPK classiques</p> <p>Prévalence la plus faible de syndrome métabolique</p> |

**Tableau 2** : Description des 4 phénotypes de SOPK du modèle NIH 2012 (2)

## La répartition des phénotypes dans le monde



**Figure 2** : La répartition des phénotypes dans le monde d'après plusieurs cohortes d'études (2)

De nombreuses études réalisées dans le monde entier ont été regroupées afin de définir la répartition des différents phénotypes du SOPK. Dans l'ensemble, le phénotype A semble être le plus représenté, avec une prévalence de plus de 50% des cas (Fig 2). La répartition des 3 autres phénotypes est assez semblable avec un léger avantage pour le phénotype B (2).

Ainsi, les phénotypes classiques (A et B), représentent environ  $\frac{3}{4}$  des cas de SOPK. Cependant, l'interprétation de ces résultats doit être soumise à une analyse plus poussée des modalités de recrutement des femmes. En effet, les études réalisées sur des femmes ayant déjà consultées pour divers symptômes, révèlent une plus grande prévalence des phénotypes sévères (A et B) que les études réalisées sur des femmes tirées au sort dans la population générale.

## **B. Les facteurs de risques du SOPK**

### **1) La génétique**

De nombreuses études ont montrés que le SOPK pouvait être héréditaire, au même titre que le diabète de type 2 ou que certaines maladies inflammatoires de l'intestin(4). En effet, il existe une forte héritabilité des désordres endocriniens et métaboliques entre deux jumeaux monozygotes par rapport à des jumeaux dizygotes(5,6). De plus, une étude réalisée chez les sœurs de femmes atteintes de SOPK, a montré le même syndrome dans plus de 45% des cas (7).

La mutation d'un seul gène ne permet pas de reproduire le syndrome. Il s'agit en effet d'une maladie multigénique dans laquelle l'association de plusieurs mutations géniques pourrait favoriser le développement du SOPK (6–8). Parmi les gènes candidats, nous pouvons retrouver le CYP11A (l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol), le récepteur aux androgènes, la SHBG, le récepteur à la FSH (FSHR), l'insuline, le récepteur à l'insuline (INSR), les PPAR, l'IGF, , l'IL6... (6,9). Ces gènes sont tous impliqués à des degrés divers dans la stéroïdogénèse ovarienne ou dans les mécanismes d'insulinorésistance (7). Chacun participe modérément au développement du SOPK, mais d'autres facteurs extérieurs associés viennent accentuer cet effet, notamment le style de vie ou l'environnement (4).

### **2) L'environnement fœtale et l'épigénétique**

L'environnement in-utéro est primordial, à la fois pour le bon développement du fœtus mais aussi pour sa vie future. En effet, celui-ci peut impacter les modèles d'expression génique (méthylation de l'ADN, acétylation des histones...) et entraîner une augmentation de la susceptibilité aux maladies à l'avenir (5,6). C'est ce qu'on appelle la reprogrammation épigénétique.

Ainsi, des expériences sur des modèles animaux ont permis de remarquer qu'une exposition in utéro aux androgènes augmente les probabilités de développer un SOPK chez la progéniture (4,5,9,10) puisqu'elle présente à l'âge adulte une hyperandrogénie ovarienne, une hypertonie de la LH, un IMC élevé et une insulino-résistance (9). Cela serait dû à une reprogrammation épigénétique inappropriée (5).

Par transposition sur l'humain, nous pourrions donc en déduire que les fœtus de mères atteintes de SOPK seraient davantage exposés aux androgènes durant la vie fœtale, ce qui augmenterait les chances de développer un SOPK plus tard (6). Cela est d'autant plus vrai que l'aromatase placentaire, censée protéger le fœtus de l'exposition aux androgènes par conversion de ces derniers en œstrogènes, a une activité réduite dans le SOPK (5,9).

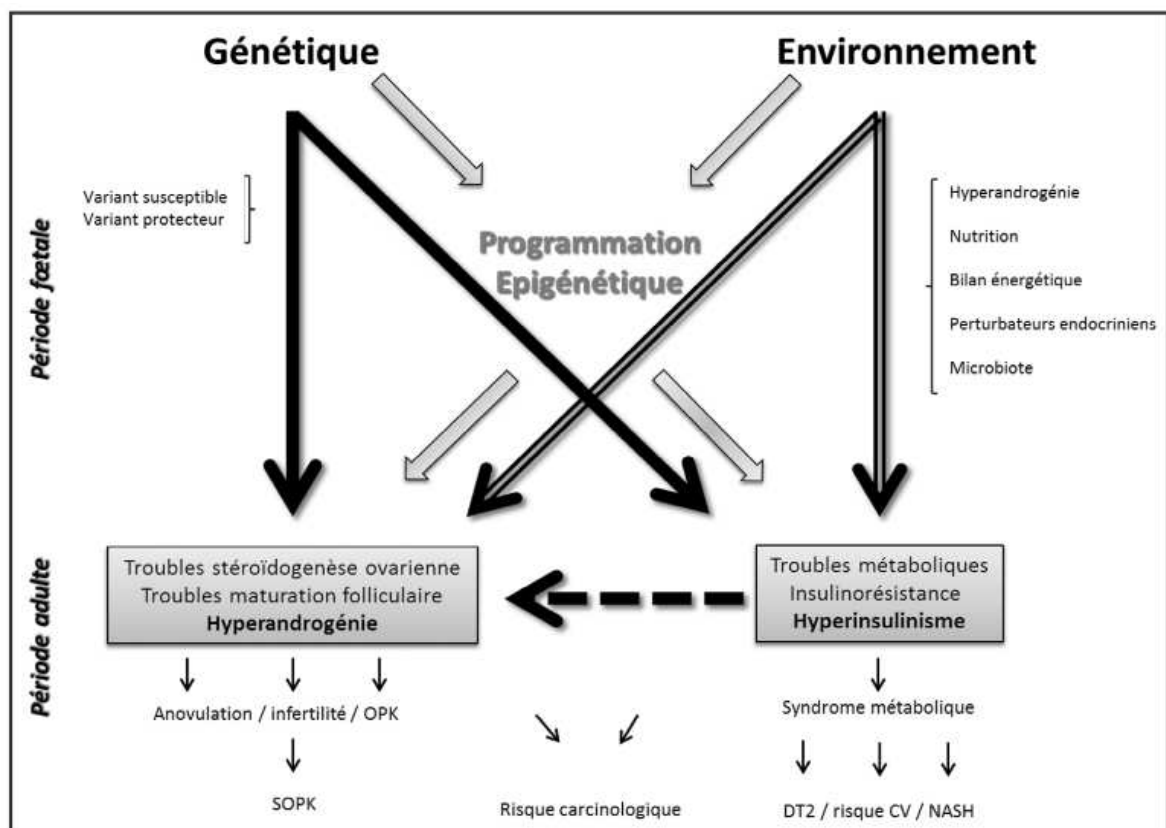
De plus, l'AMH (hormone anti-müllérienne) étant plus élevée chez les femmes atteintes de SOPK, il a été démontré que l'exposition in utero à l'AMH des bébés entraîne une augmentation de cette hormone plus tard chez l'adolescente avec des troubles précoces de la reproduction et du métabolisme (4,5). Ces taux d'AMH seraient même corrélés aux taux de testostérone chez la mère à la moitié de la grossesse (4,10).

Enfin, au-delà de l'impact hormonal transmis de la mère à l'enfant, d'autres éléments sont également incriminés dans le développement du SOPK. En effet, l'exposition in utero, et même post-natale, à certains composés appelés perturbateurs endocriniens, a largement été discuté. Ces perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans l'environnement et interfèrent avec le système endocrinien. Le bisphénol A par exemple, que l'on peut retrouver dans les jouets ou les bouteilles en plastique, est un composé ayant des activités oestrogéniques. Beaucoup d'études réalisées sur des modèles animaux ont prouvés l'impact négatif de l'exposition prénatale à ce composé sur le système hypothalamo hypophysaire ovarien avec pour conséquences, les mêmes symptômes que ceux du SOPK (5). Ce dernier est responsable d'une élévation de la synthèse d'androgènes in vitro, et induit une insulino-résistance in vivo (4,9). De plus, le fait d'évoluer après la naissance dans un environnement riche en perturbateurs endocriniens entraîne une potentielle aggravation du phénotype du SOPK et l'installation d'un cercle vicieux. En effet, le bisphénol A est moins bien éliminé et a tendance à s'accumuler chez les femmes atteintes d'un SOPK du fait de la diminution de sa clairance hépatique causée par l'excès d'androgènes(4,9).

### 3) Le mode de vie

La sédentarité et les mauvaises habitudes alimentaires contribuent fortement à l'aggravation des troubles du SOPK (2,10). La prise de poids, et notamment l'obésité, exacerbe les désordres métaboliques et reproductifs. Une étude réalisée sur des femmes obèses aux États Unis a démontré une dysfonction métabolique beaucoup plus grave chez ces femmes (4). De plus, cette obésité entraîne un état inflammatoire chronique qui pourrait jouer un rôle dans le développement d'une résistance à l'insuline. Cette dernière exerce une action néfaste sur différents facteurs (potentialisation de l'action de la LH et de l'IGF1, baisse de la SHBG) avec pour conséquence, une accentuation de l'hyperandrogénie et des troubles de la fertilité.

L'exercice modéré et la perte de poids diminuent le tissu adipeux et réduisent ainsi la résistance à l'insuline et l'excès d'androgènes, aboutissant à une amélioration de l'hirsutisme, des troubles ovulatoires, et des désordres métaboliques (3–5,9). Ainsi, même si l'obésité n'est pas en premier lieu un facteur déclencheur du SOPK, elle en aggrave fortement le phénotype.



**Figure 3 :** L'interaction entre les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux dans le développement du SOPK (9)



Ainsi, le SOPK est la résultante d'une intrication étroite entre des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. La composante génétique est représentée par une multitude de mutations sur certains gènes impliqués dans la stéroïdogénèse ovarienne et dans les mécanismes d'insulinorésistance, qui confèrent une susceptibilité accrue à la maladie. Les modifications épigénétiques sont la conséquence d'une exposition in utero à un environnement délétère à la fois sur le plan hormonal (hyperandrogénie, AMH) et sur le plan toxique (perturbateurs endocriniens). Cette reprogrammation génique pourrait accentuer les effets de la génétique sur la stéroïdogénèse et la signalisation insulinaire. Il en résulte une hyperandrogénie et un hyperinsulinisme responsables du développement des symptômes du SOPK (hirsutisme, acné, troubles ovulatoire, infertilité, syndrome métabolique, risques cardiovasculaires et risque carcinologique). Enfin, le mode de vie à l'âge adulte (sédentarité, surpoids, obésité) peut également provoquer une exacerbation des symptômes du SOPK (*Fig 3*).

## **II. Physiopathologie**

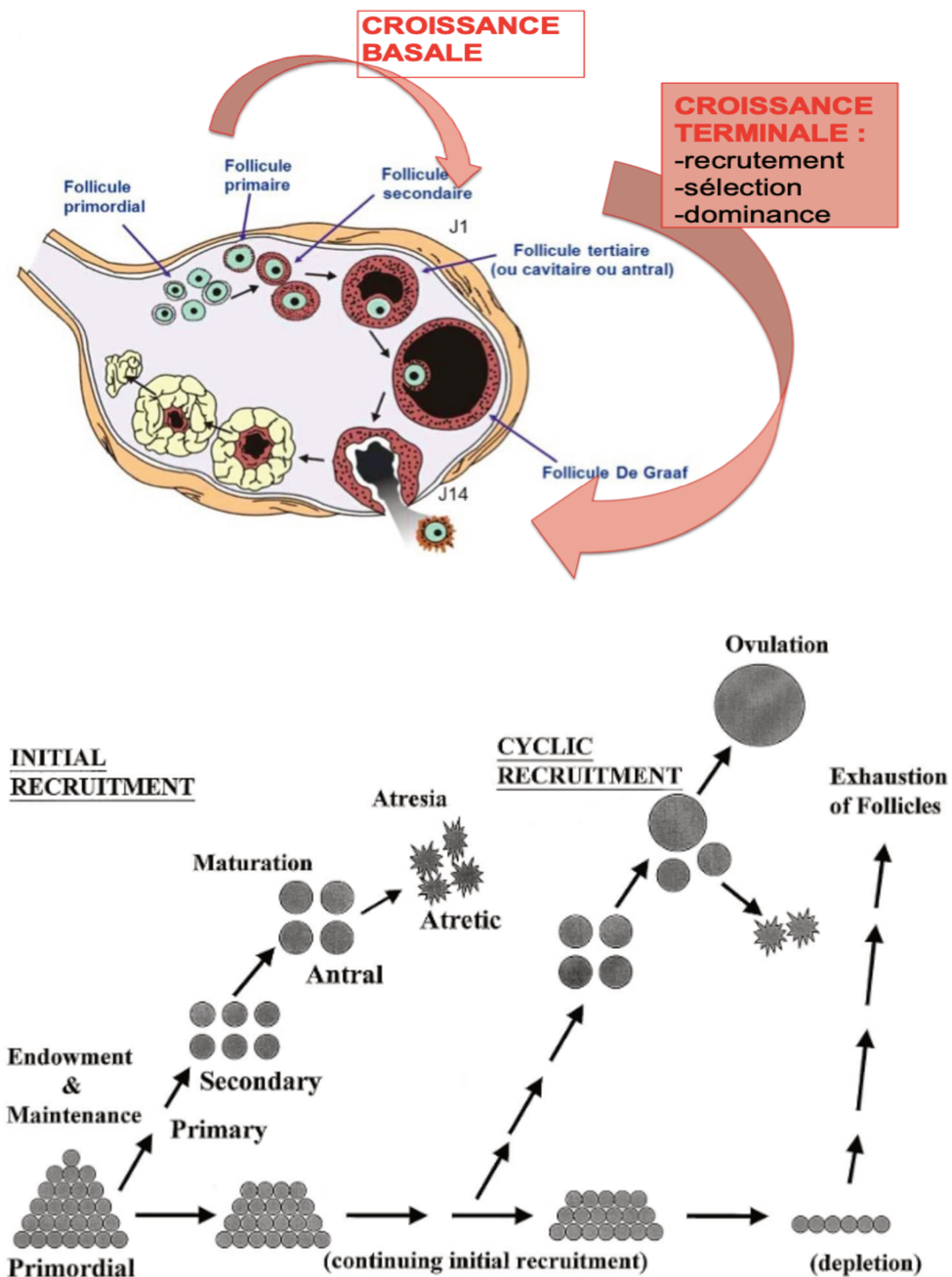
### **A. Le fonctionnement normal du cycle menstruel**

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation. Il se réalise chaque mois, de façon périodique, de la puberté à la ménopause. Il commence le premier jour des règles, se termine le premier jour des règles suivantes et se poursuit en l'absence de fécondation. Un cycle dure en moyenne 28 jours mais il existe de fortes variations inter-individuelles selon les femmes et intra-individuelles d'un cycle à l'autre.

Le cycle menstruel se compose de 2 grandes phases qui ont lieu à la fois au niveau de l'ovaire (cycle ovarien), de l'utérus (cycle utérin) mais aussi de l'axe hypothalamo-hypophysaire. On parle de la phase folliculaire qui correspond à la croissance de l'ovocyte jusqu'à l'ovulation, puis de la phase lutéale qui commence après l'ovulation.

Le cycle débute par les menstruations. Elles surviennent lorsque l'ovule émit dans la trompe n'est pas fécondé par un spermatozoïde. La muqueuse utérine qui s'était préparée à la nidation se détache. Cela se traduit par une perte de sang et de tissus par le vagin, durant une période de 3 à 7 jours.

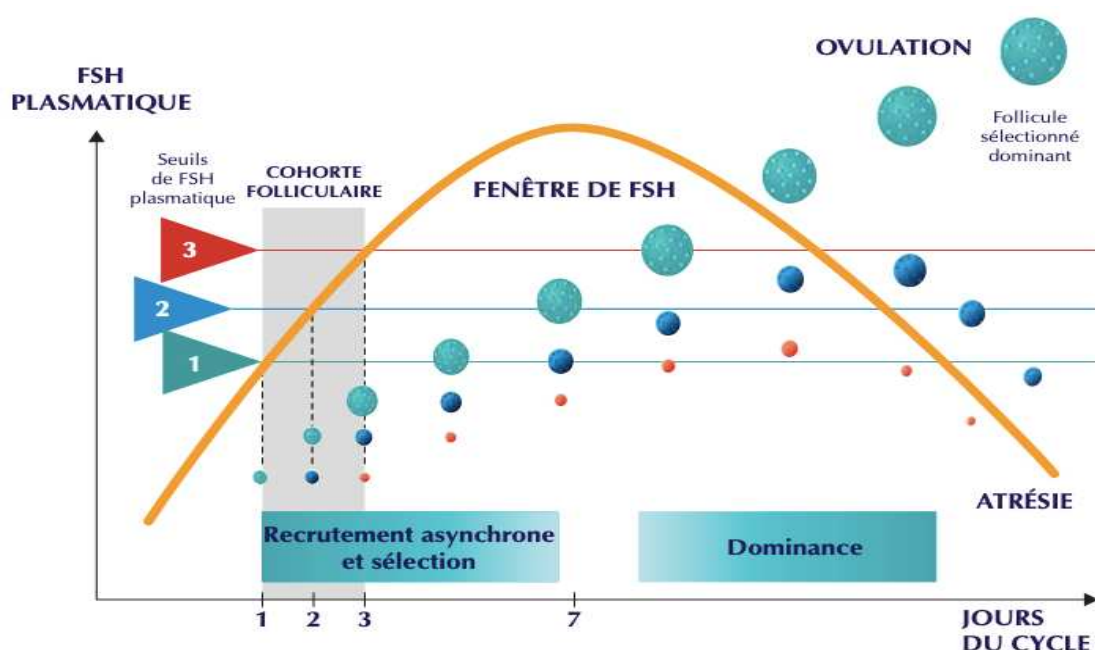
La phase folliculaire dure environ 14 jours. C'est la première partie du cycle pendant laquelle les follicules se trouvant dans les ovaires, évoluent jusqu'à la sélection du follicule dominant. La croissance folliculaire au sein de l'ovaire se déroule en 2 phases. La première consiste en l'évolution du follicule primordial en follicule tertiaire ou antral. Cette étape se déroule tout au long de la vie et est indépendante d'une sécrétion hormonale (croissance basale ou initiale). Ensuite, survient la croissance terminale ou cyclique qui correspond à l'évolution de ce follicule antral en follicule dominant ou follicule de De Graff. Cette dernière étape commence à partir de la puberté et est hormono-dépendante (11,12)(Fig 4).



**Figure 4** : L'évolution folliculaire dans l'ovaire (croissance initiale et cyclique) (11,13)

Au cours de la phase folliculaire, l'hypothalamus libère de la GNRH. Sous l'impulsion de cette gonadotrophine, l'hypophyse sécrète de la FSH qui va permettre la croissance folliculaire terminale au niveau de l'ovaire. Plusieurs follicules antraux grandissent alors dans l'ovaire de façon asynchrone, sous l'impulsion de cette FSH. Ces derniers n'ayant pas tous la même sensibilité à cette hormone (11,12,14).

Lors de leur croissance, ces follicules libèrent des hormones stéroïdiennes, en particulier de l'œstrogène et des hormones non stéroïdiennes, l'inhibine B. Durant cette première phase, ces 2 hormones vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (11,14). En effet, la montée d'œstrogène est responsable d'une diminution de la sécrétion de LH et de FSH, alors que la montée d'inhibine B est la cause d'une baisse de la sécrétion de FSH uniquement. La progestérone, bien que présente à faible taux, joue aussi un rôle dans ce rétrocontrôle négatif, en soutien de l'œstrogène (15).



**Figure 5** : La fenêtrée de FSH et le recrutement folliculaire (14)

Après un certain temps, la FSH se retrouve sous le seuil de sensibilité des follicules les moins sensibles qui vont alors involuer. C'est le phénomène d'atrésie folliculaire. A la fin de cette fenêtrée de FSH, on assiste alors à la sélection du follicule dominant, c'est-à-dire le plus sensible, celui ayant le plus évolué durant cette phase de croissance (Fig 5). Il est appelé le follicule de De Graaf et mesure environ 18 cm au stade pré-ovulatoire (11,12).

En dernier lieu, l'œstrogène sécrétée va également permettre l'épaississement de la muqueuse utérine afin d'y accueillir l'embryon, et la sécrétion d'une glaire riche en éléments nutritifs par le col utérin afin de faciliter le passage des spermatozoïdes.

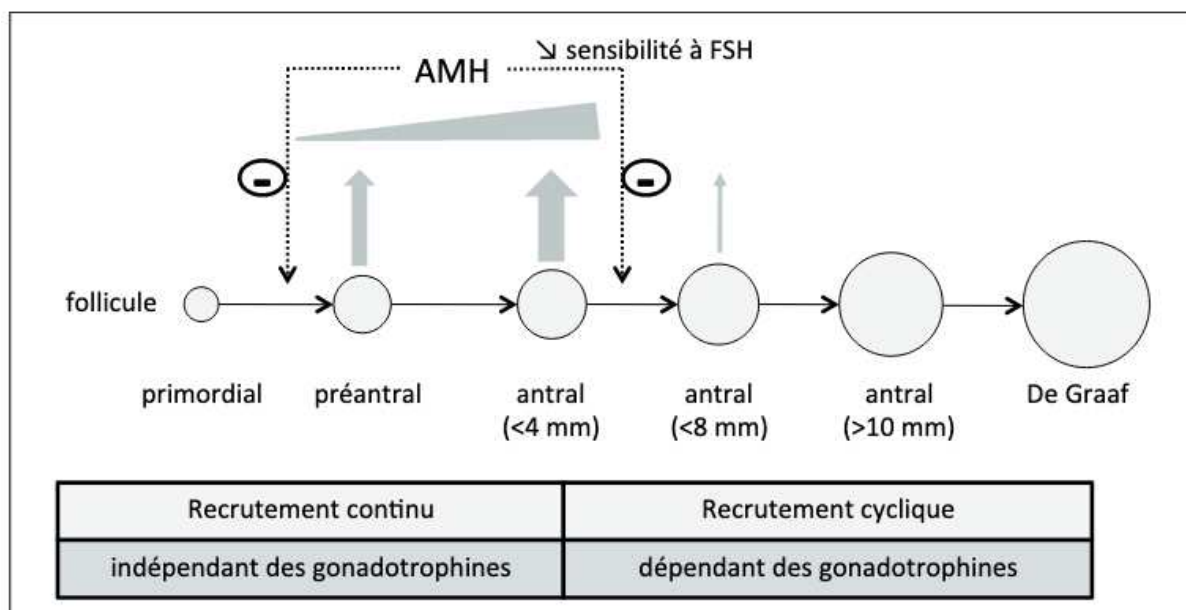
Une hormone est particulièrement impliquée dans ce processus de recrutement initial et cyclique des follicules. Il s'agit de l'hormone anti-müllérienne (AMH). Cette dernière est synthétisée par les cellules de la granulosa des follicules ovariens dès la naissance, en particulier par les follicules pré-antraux (secondaires) et les petits follicules antraux, puis sa concentration diminue au fur et à mesure de la croissance folliculaire (6,12,16,17).

Cette hormone agit à la fois sur le recrutement initial des follicules en inhibant le recrutement des follicules primordiaux, ce qui permet de ralentir leur développement vers le stade antral et ainsi d'éviter l'épuisement trop rapide du pool basal (12,16,18) (*Fig 6*).

Cette dernière exerce également une inhibition sur la croissance folliculaire induite par la FSH lors du recrutement cyclique (6,18). Son rôle est de protéger les follicules en croissance d'une différenciation trop précoce sous l'effet de la FSH en diminuant leur sensibilité à la FSH et en exerçant une activité anti-aromatase (*Fig 6*). C'est un frein physiologique au processus de recrutement (19). L'aromatase est une enzyme aux propriétés 19-hydroxylase qui permet l'oxydation des androgènes en œstrogènes (12). Ainsi, les petits follicules antraux en début de phase folliculaire entrent dans un processus de prolifération important avant de se différencier et d'entraîner une sécrétion d'œstrogènes.

L'arrêt de sécrétion d'AMH par les follicules antraux supérieurs à 10 mm de diamètre va alors leur permettre de répondre à la FSH et d'augmenter la production d'œstrogène capable d'exercer un rétrocontrôle négatif sur la FSH (17). Le taux d'AMH varie d'un follicule à l'autre, ce qui pourrait expliquer que certains follicules seraient plus sensibles à la FSH, permettant leur différenciation et une élévation des taux d'œstradiol (19).

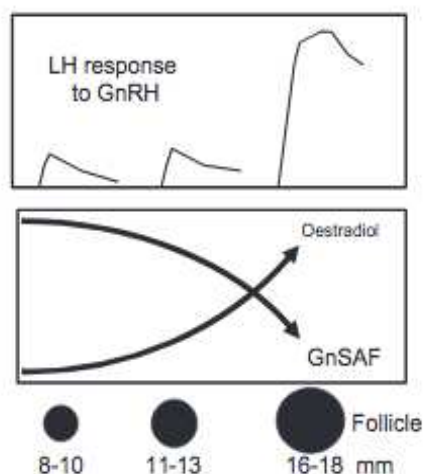
De plus, au cours du cycle menstruel normal, le pic de FSH au milieu de la fenêtre va également entraîner une diminution de l'AMH. Cela va permettre à l'aromatase de s'exprimer et donc de synthétiser les quantités d'œstrogènes nécessaires pour induire la fermeture de la fenêtre de FSH et donc le recrutement du follicule dominant (19).



**Figure 6** : Le rôle de l'AMH dans le recrutement folliculaire initial et cyclique (17)

L'ovulation survient aux alentours du 14<sup>ème</sup> jour du cycle. Le follicule dominant atteint sa taille pré-ovulatoire et entraîne un pic de sécrétion d'œstrogènes. Contrairement à la phase précédente, ce pic d'œstrogènes entraîne un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. On assiste alors à un pic de sécrétion de FSH et de LH. En effet, l'œstradiol sensibilise l'hypophyse à la GNRH via une augmentation des récepteurs à la GNRH sur les gonadotrophes hypophysaires et permet également d'améliorer la disponibilité de la GNRH via une inhibition de son métabolisme (20). Le pic de LH entraîne l'ovulation, c'est-à-dire la libération de l'ovocyte de son follicule pour aller dans la trompe de Fallope. L'augmentation de cette dernière entraîne également un pic de testostérone qui accentue le désir sexuel.

Le changement de rétrocontrôle par l'œstrogène entre la phase folliculaire précoce et tardive s'explique notamment par la production d'une substance par les follicules antraux des ovaires : la GNSAF (facteur d'atténuation de la montée des gonadotrophines). La sécrétion de ce facteur est en corrélation avec la sécrétion de FSH. Lors de la phase folliculaire précoce et moyenne, la FSH en grande quantité permet la croissance des follicules antraux. Ces follicules antraux vont alors sécréter la GNSAF.



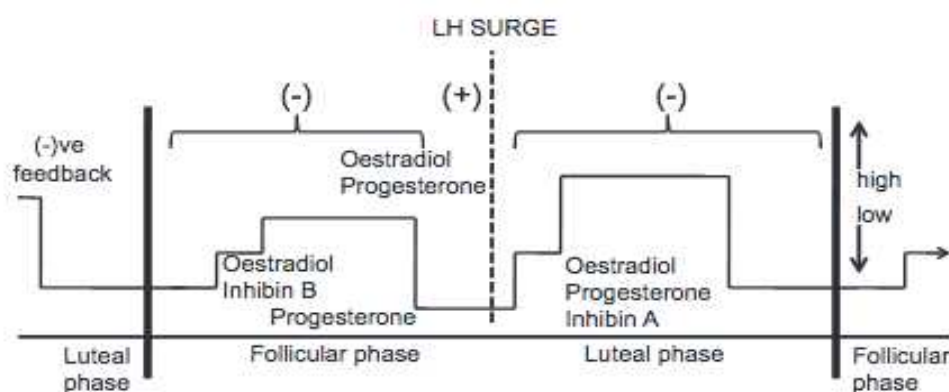
**Figure 7 :** Effets de la sécrétion d'œstradiol et de GnSAF par les follicules durant leur croissance (20)

Plus les follicules sont précoces, plus ils en produisent. De ce fait, plus on avance dans le processus de dominance vers la phase tardive, moins il y a de sécrétion de GNSAF. Ce facteur antagonise l'effet de l'œstrogène. Il a donc un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Par conséquent, lors de la phase folliculaire précoce, la sécrétion de GNSAF par les follicules précoces est beaucoup plus importante que la sécrétion d'œstrogène, on a donc un rétrocontrôle négatif sur le cerveau. A l'inverse, lors de la phase folliculaire tardive, la quantité d'œstrogène est très supérieure à la celle de la GNSAF, le rétrocontrôle sur le cerveau est donc positif(20) (Fig 7).

D'après l'étude réalisée par Kazem *et al*, la progestérone, une autre hormone stéroïdienne produite par les ovaires, a aussi un rôle à jouer dans ce processus de rétrocontrôle. La concentration circulante de ce stéroïde dans la phase folliculaire reste faible jusqu'à l'apparition de la poussée de LH au milieu du cycle. Cependant, lorsqu'un anti-progestatif, la mifépristone, est administrée à des femmes pendant cette phase, la sensibilité de l'hypophyse à la GNRH est réduite (21). Ceci suggère que la progestérone, en plus de l'œstradiol est un autre facteur ovarien qui sensibilise l'hypophyse à la GNRH. D'après d'autres expériences, l'ajout de progestérone avant le début de la poussée de LH augmente l'amplitude de la poussée, à condition qu'une certaine quantité d'œstradiol ait été atteinte pendant une période de 48h (22–24). Cela signifie que le stimulateur primaire pour le déclenchement de la poussée de LH est l'œstradiol mais que la progestérone est également nécessaire pour l'amplification du mécanisme de rétroaction positive.

En conclusion, l'apparition du pic de LH en milieu de cycle résulte donc de l'interaction entre 3 déterminants : l'œstradiol et la progestérone qui sensibilisent l'hypophyse à la GNRH, et le GNSAF qui antagonise cet effet.

Enfin, la 2<sup>ème</sup> partie du cycle se caractérise par la phase lutéale. La LH, en plus de libérer l'ovocyte, va permettre la transformation du follicule en corps jaune. Ce dernier est constitué de lipides dont le cholestérol qui est le précurseur des hormones stéroïdiennes : l'œstrogène et la progestérone. Ce corps jaune sécrète également une hormone non stéroïdienne : l'inhibine A. La sécrétion de progestérone permet d'enrichir la vascularisation de l'endomètre afin de permettre les sécrétions nutritives pour l'embryon. L'œstrogène permet quant à elle de maintenir la taille de l'endomètre. Lors de cette phase, l'œstrogène, la progestérone et l'inhibine A sont responsables d'un rétrocontrôle négatif sur le cerveau (*Fig 8*). On a donc une baisse de LH et de FSH (20).

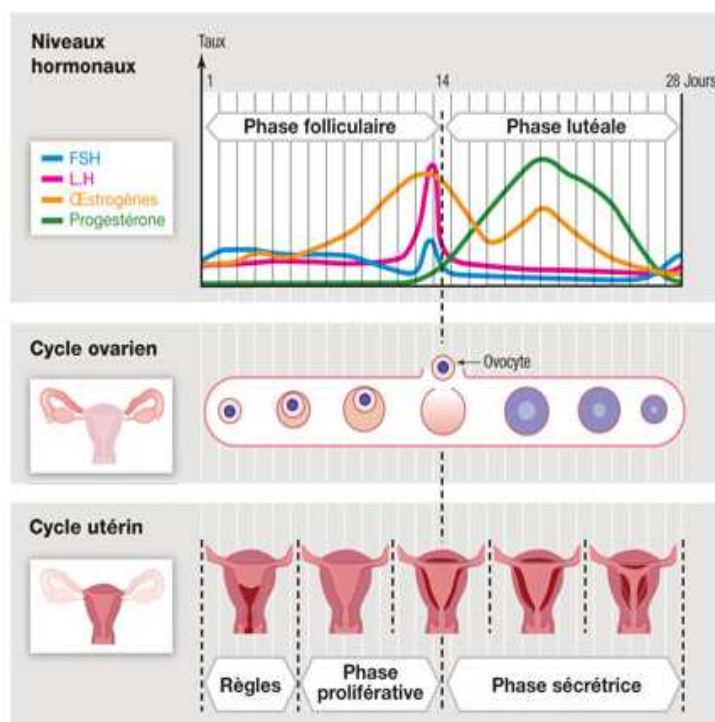
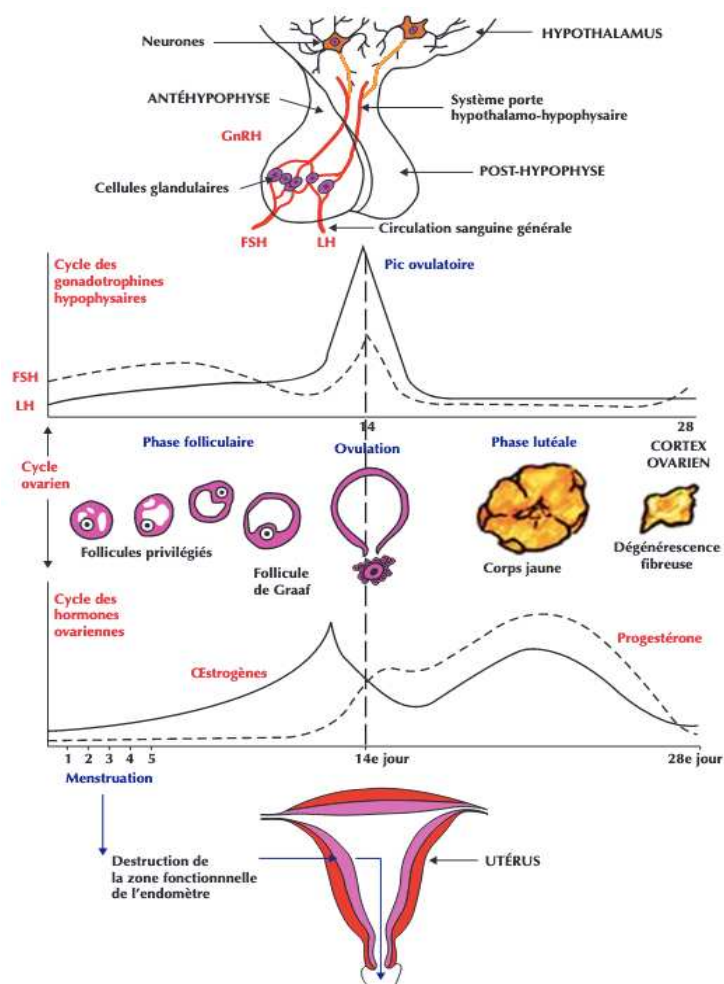


**Figure 8 :** L'effet des hormones sur le rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire (20)

Pour finir, si l'ovocyte n'est pas fécondé par un spermatozoïde, le corps jaune involue et devient blanc aux alentours du 21<sup>ème</sup> jour du cycle. Cela entraîne une baisse de sécrétion d'œstrogène et de progestérone ayant pour conséquence un arrêt de la croissance et de la vascularisation de l'endomètre. Les règles se déclenchent 7 jours après et l'utérus est prêt pour une nouvelle phase folliculaire.



Lors de la phase lutéale tardive, la baisse d'estrogène, de progestérone et d'inhibine A entraînent une montée de FSH car ces dernières exerçaient un rétrocontrôle négatif sur le cerveau lors de la phase lutéale précoce. La FSH commence à monter 2 à 3 jours avant les règles et va permettre la croissance des follicules et la sécrétion de GNSAF. La FSH commence donc à monter au moment de la transition entre la phase lutéale et la phase folliculaire suivante. En effet, la diminution des concentrations d'inhibine A en phase lutéale tardive permet la montée de la fenêtre de FSH puis l'augmentation de l'inhibine B durant la phase folliculaire permet la fermeture de cette fenêtre (14).



**Figure 9 :** Schémas récapitulatifs du cycle ovarien, utérin et hormonal de la femme en âge de procréer (25)

## **B. Les dysfonctions dans le cadre du SOPK**

La physiopathologie du SOPK est très complexe. En effet, les mécanismes de cause à effet ne sont pas encore complètement élucidés. La recherche de l'élément fondateur est restée sans réponse pendant longtemps. Cependant, à ce jour, il semblerait que le mystère soit partiellement résolu. L'hyperandrogénie ovarienne serait à la base de ce syndrome (6,8,26,27).

On observe aujourd'hui, 3 dysfonctionnements majeurs du cycle menstruel :

- L'hyper androgénie ovarienne.
- Les troubles de la folliculogénèse.
- L'inversion du rapport FSH/LH au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

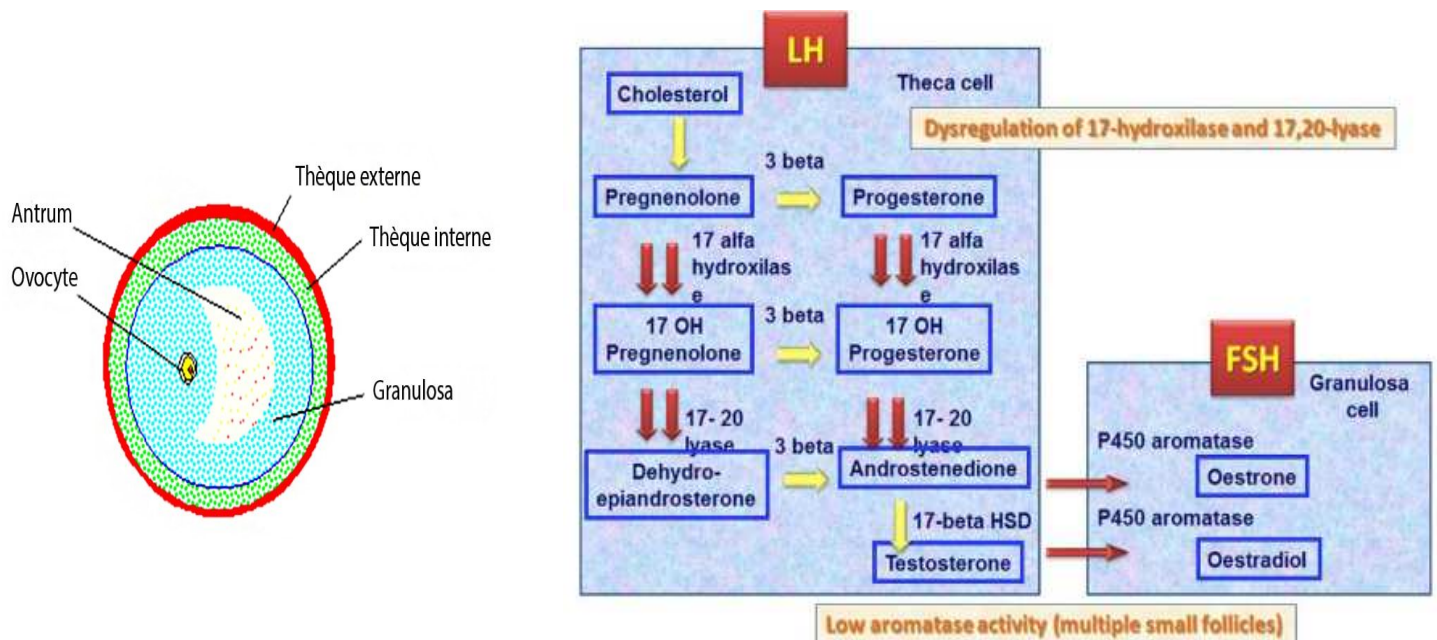
A cela peut s'ajouter la résistance à l'insuline et l'hyper insulinémie qui en découle, mais elle n'est pas un facteur causal. On parle plutôt de facteur aggravant. Sa présence n'est ni nécessaire, ni suffisante pour la constitution d'un SOPK.

### **1) L'hyper androgénie ovarienne**

L'hyper androgénie ovarienne s'explique en grande partie par des facteurs intra-ovariens mais également par des facteurs extra-ovariens.

#### **Facteurs intra-ovariens**

En réponse à la LH, la thèque interne des follicules ovariens synthétise des androgènes (*Fig 10*). Cela passe par un mécanisme enzymatique dans lequel le CYP450-17 (enzyme aux propriétés 17 hydroxylase et 17-20 lyase) synthétise l'androsténédione. Cette dernière est ensuite transformée en testostérone par l'intermédiaire de la 17 hydroxystéroïd-désyhydrogénase, ou alors aromatisée par l'aromatase afin d'obtenir de l'estrone (8).



**Figure 10** : Schéma d'un follicule antral et synthèse des androgènes par la thèque interne (10,28)

Dans le SOPK, on observe un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes (6,8,27,29). En effet, la thèque des femmes atteintes de ce syndrome convertirait plus facilement les précurseurs androgènes en testostérone que la thèque des femmes normales. Cela s'expliquerait par une altération de la voie MAK-kinase des cellules de la thèque interne (8). En effet, dans l'étude de Neslon Degraive *et al*, des taux de phosphorylation réduit de la MEK1/2 et de l'ERK1/2 ont été démontrés, avec pour conséquence une augmentation de l'ARNm du CYP450-17 et donc une abondance de la production d'androgènes (15).

Les inhibines peuvent également être incriminées comme facteurs intra-ovariens aggravant l'hyperandrogénie. Elles sont sécrétées par les cellules de la granulosa et ont une activité anti-gonadotrope (baisse FSH). Certaines études ont également démontré une action paracrine de ces inhibines sur les cellules thécales, stimulant ainsi la biosynthèse des androgènes (26).

### Facteurs extra-ovariens

La synthèse des androgènes ovariens est également stimulée par des facteurs hormonaux comme les gonadotrophines et l'insuline.

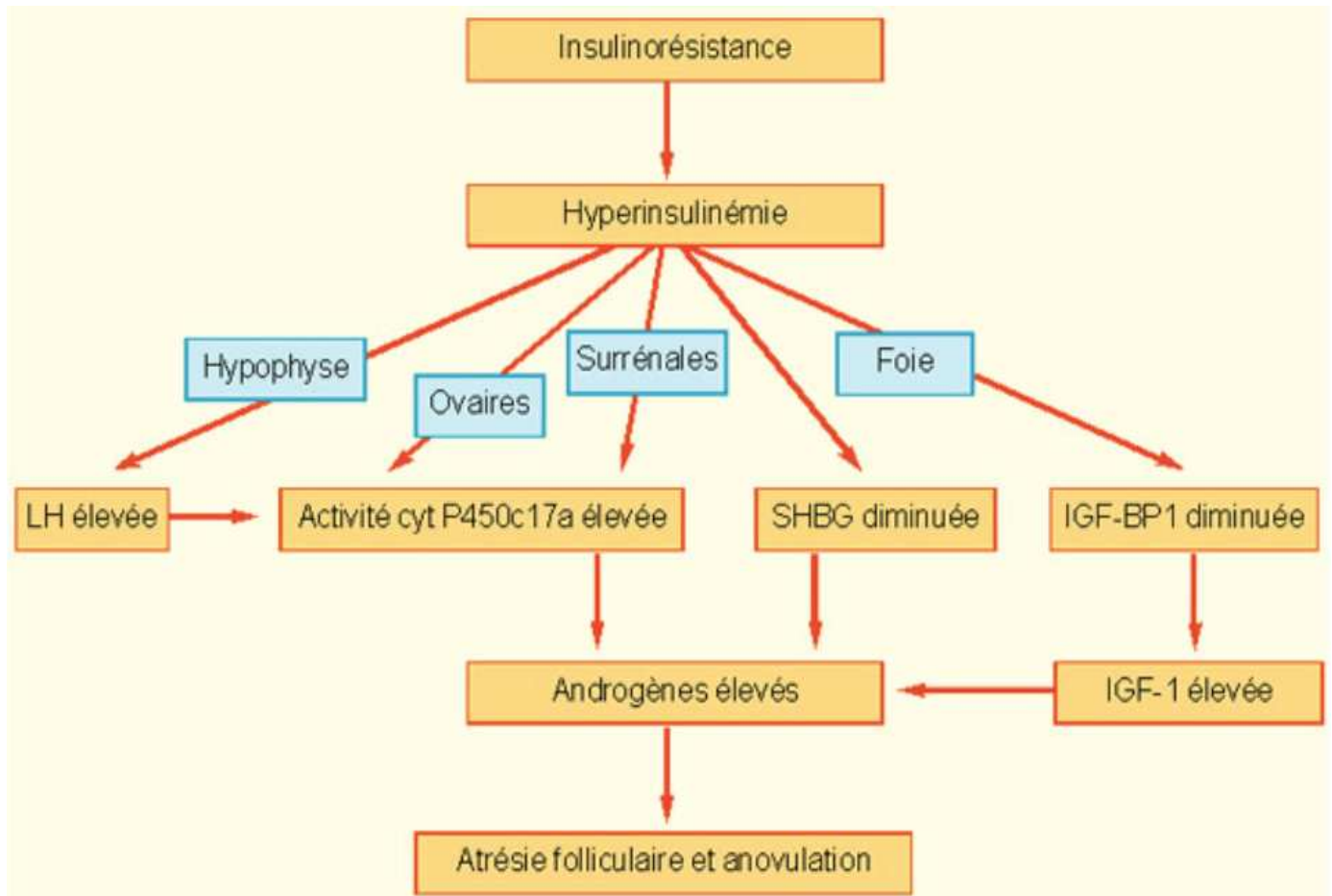
La LH permet la synthèse des androgènes grâce à son récepteur sur les cellules de la thèque (26,27). Quant à la FSH, elle induit l'activité aromatasase des cellules de la granulosa (8). Or, comme nous le verrons pas la suite, la sécrétion de LH étant supérieure à celle de la FSH dans le SOPK (inversion rapport FSH/LH), nous observons de ce fait, une augmentation de la synthèse des androgènes et une moindre aromatisation par l'aromatase. Les précurseurs androgènes sont donc davantage converti en testostérone plutôt qu'en estrone. (8)

L'insuline joue également plusieurs rôles dans cette hyperandrogénie ovarienne (Fig 11). L'hyperinsulinisme que l'on peut retrouver dans le SOPK, potentialise la synthèse des androgènes induite par la LH au niveau de la thèque interne (8). En effet, l'insuline stimule la synthèse et/ou l'activité catalytique d'enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse ovarienne (26,27). De plus, elle agit directement sur les cellules gonadotropes hypophysaires en stimulant la libération de LH, ce qui accentue la synthèse androgénique (26,27). Pour finir, cette hormone va également inhiber la production hépatique de deux protéines :

- La SHBG (sex hormone binding globulin), protéine sérique de liaison de la testostérone. La testostérone sera donc davantage présente sous sa forme libre et donc biodisponible (8,26,27).
- L'IGFBP-1 (insulin like growth factor binding proteins), la protéine de liaison de l'IGF. Cela entraîne une augmentation des formes libres et actives d'IGF, un facteur de croissance, capable de stimuler la synthèse d'androgènes ovariens (26,27).

Cependant, ni la LH, ni l'insuline ne sont des éléments fondateurs dans la naissance du SOPK car la production excessive d'androgène persiste in vitro, même en l'absence de stimulation par l'insuline ou la LH(27,30).

Ainsi, l'hyperandrogénie ovarienne résulte avant tout d'une production excessive d'androgènes par les cellules thécales de l'ovaire, majorée par des facteurs hormonaux extra-ovariens comme l'insuline et la LH.



**Figure 11** : L'impact de l'insulino-résistance sur l'hyperandrogénie (31)

## 2) Les troubles de la folliculogénèse

Les troubles de la folliculogénèse résultent de l'hyperandrogénie ovarienne décrite précédemment (27). Deux phénomènes sont principalement observés : un excès de croissance folliculaire et un défaut de sélection du follicule dominant. Ces 2 anomalies auront par la suite des répercussions sur l'ovulation des femmes présentant ce syndrome.

### L'excès de follicules en croissance

Les androgènes en excès sécrétés par les ovaires, seraient responsables à la fois d'une stimulation précoce de l'entrée en croissance des follicules primaires (29), puis d'un ralentissement cinétique de la croissance folliculaire avec pour conséquence une accumulation de petites follicules immatures dans les ovaires(26,27,29). Plusieurs études observationnelles réalisées dans le cadre du SOPK ou d'autres pathologies endocriniennes responsables d'une élévation des androgènes circulants, convergent dans ce sens, bien que le mécanisme physiopathologique ne soit pas clairement démontré (27,29).

De plus, le mécanisme apoptotique au sein des cellules de la granulosa semble également jouer un rôle dans cet excès folliculaire. Mr Das, dans une étude réalisée en 2007, a en effet observé une diminution de l'activité apoptotique dans les cellules folliculaires de femmes atteintes de SOPK (32). Cela aurait pour conséquence une moindre entrée en atresie des follicules en croissance au moment où le taux de FSH passe en dessous de leur seuil de sensibilité, et donc une accumulation de ces follicules immatures au sein de l'ovaire (27).

### Le défaut de sélection du follicule dominant

L'excès de follicules dans l'ovaire ne poserait pas problème si le processus d'acquisition de la dominance était maintenu. Or, ce mécanisme fait défaut dans le SOPK.

Tout d'abord, l'hyperandrogénie et/ou l'hyperinsulinisme seraient responsables d'une acquisition très précoce du récepteur à la LH sur les cellules de la granulosa (en début de phase folliculaire), avec pour conséquence, une différenciation trop prématurée de ces cellules. Il en résulterait un arrêt de la multiplication des cellules de la granulosa et donc une interruption du développement du follicule dominant. On observe alors une stagnation de la croissance folliculaire, et une altération du processus de sélection du folliculaire dominant (26,27,29).

De plus, cette anomalie s'explique aussi en grande partie par un défaut d'action de la FSH. En effet, comme expliqué précédemment, la fenêtre de FSH permet à la fois la croissance folliculaire puis la sélection du follicule dominant à la fin de la phase folliculaire. Or cette fenêtre est absente dans le SOPK (29).

L'explication la plus plausible serait celle d'un excès de sécrétion d'inhibine B et d'œstradiol dû aux follicules en excès. Cela engendrerait un recontrôle négatif sur la sécrétion de FSH expliquant l'absence d'élévation inter cyclique de cette dernière empêchant la fenêtre de la FSH et donc le recrutement du follicule dominant. Cependant, cette idée est réfutée car il n'a pas été démontré des taux anormalement élevés d'inhibine B et d'œstrogènes dans le SOPK. Et il a été démontré une absence de corrélation négative entre FSH et inhibine B plasmatique(29).

L'absence de cette fenêtre dans le SOPK s'expliquerait en vérité par un excès local d'inhibiteurs de l'action de la FSH : l'AMH et l'IGFBP4.

Il existe une relation antagoniste bidirectionnelle entre la FSH et l'AMH. En effet l'excès d'AMH dans le SOPK est capable d'entraîner une diminution de l'action de la FSH, mais la FSH durant le cycle normal, permet aussi de diminuer la sécrétion d'AMH. Le rôle de l'AMH est de protéger les follicules en croissance d'un recrutement trop précoce sous l'effet de la FSH en exerçant une activité anti-aromatase. C'est un frein physiologique au processus de recrutement. Au cours du cycle menstruel normal, le pic de FSH au milieu de la fenêtre va entraîner une diminution de l'AMH. Cela va permettre à l'aromatase de s'exprimer et donc de synthétiser les quantités d'œstrogènes nécessaires pour induire la fermeture de la fenêtre de FSH et donc le recrutement du follicule dominant. Dans le SOPK, l'excès d'AMH sécrété par les follicules en excès exerce un effet inhibiteur sur la FSH entraînant une absence de pic de cette dernière. Ainsi, s'il n'y a pas de pic de FSH, il n'y a pas de diminution de l'AMH et donc pas de recrutement(18,27,29).

L'IGFBP-4 est synthétisé par les cellules de la granulosa sous la dépendance de la LH. L'expression prématurée des récepteurs à la LH au niveau des follicules entraîne donc une concentration trop forte d'IGFBP-4. Or, ce dernier est responsable de l'inhibition de l'action de l'IGF qui permet normalement l'établissement du phénomène de dominance.

### 3) L'inversion du rapport LH / FSH

La sécrétion de LH est supérieure à celle de la FSH dans le SOPK. Cela a longtemps été considéré comme le facteur fondateur de ce syndrome. En effet, la synthèse des androgènes étant LH-dépendante, cette augmentation de LH était considérée comme la cause de l'hyperandrogénie (6). Cependant, il a été démontré par la suite que la production excessive d'androgènes persistait in vitro, même en l'absence de stimulation par la LH. Ce qui a réfuté l'idée que cet inversion de rapport soit à l'origine du SOPK.

Plusieurs hypothèses issues de diverses études peuvent venir éclaircir ce phénomène d'augmentation de la LH :

Tout d'abord, d'après l'écrit de Torre et Fernandez, la proportion de LH et de FSH synthétisée par l'antéhypophyse est en corrélation avec la fréquence de libération de la GNRH par l'hypothalamus. En effet, plus la fréquence de libération de GNRH est élevée, plus la synthèse de LH est favorisée au détriment de la FSH (8,33). En temps normal, dans la phase folliculaire, la quantité de LH libérée est inférieure à la quantité de FSH et la LH augmente juste avant l'ovulation.

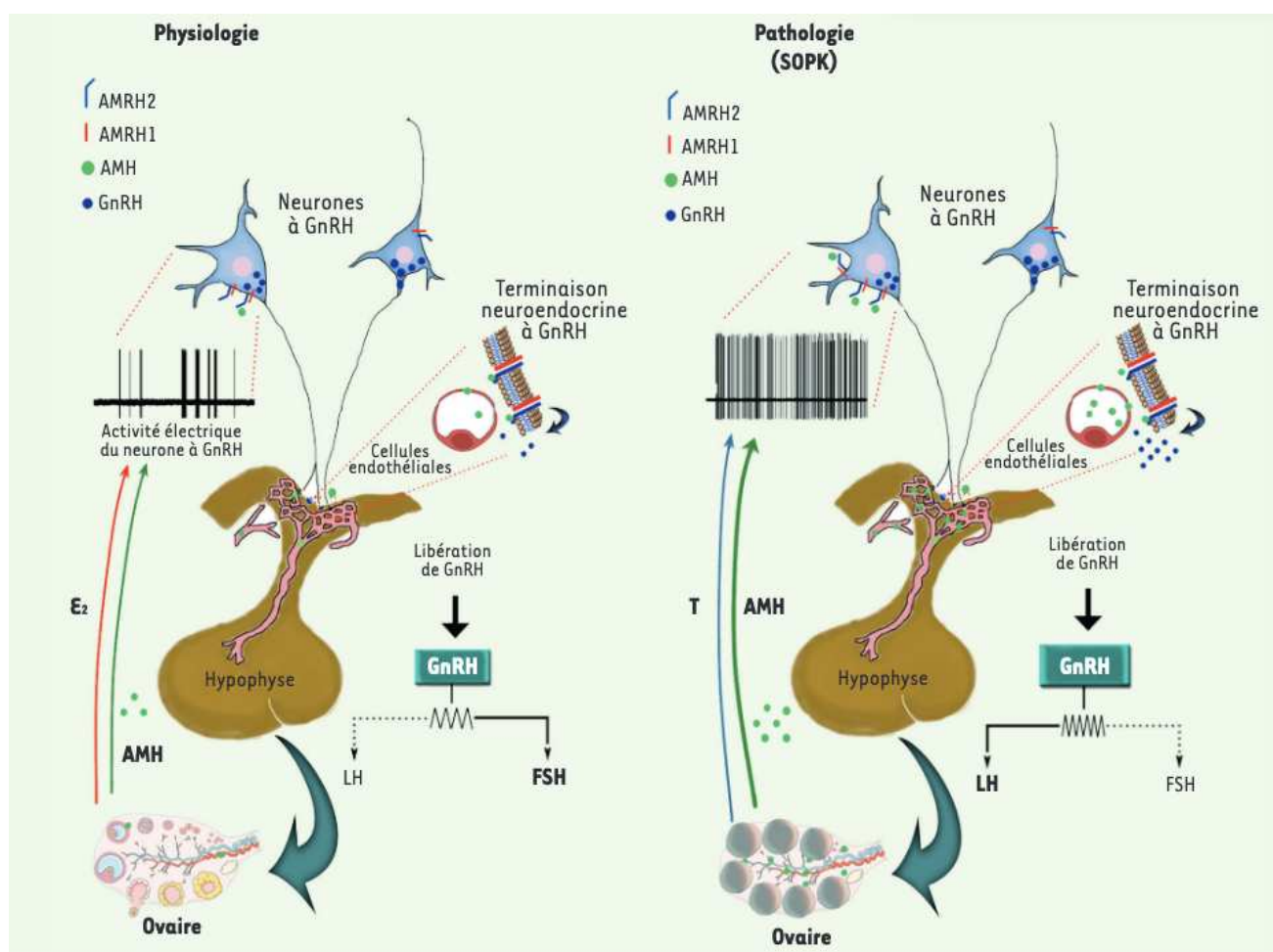
Dans le cadre du SOPK, il semblerait que la fréquence de libération de la GNRH soit plus élevée que la normale(8,33), ce qui expliquerait une augmentation de la libération de LH et l'inversion du rapport LH/FSH (6). Cette hausse de LH a également un rôle à jouer dans l'élévation de la sécrétion de testostérone et donc dans l'hyperandrogénie (hypothèse neuroendocrine du SOPK : la LH entraîne une augmentation des androgènes (6)).

L'explication de ce phénomène n'est pas clairement défini. On ne sait pas si cela est dû à une anomalie intrinsèque de l'oscillateur arqué, le générateur d'impulsion de la GHRH ou s'il est provoqué par des niveaux bas de la pauciovulation (8). En effet, la progestérone libérée après l'ovulation lors de la phase lutéale est censée ralentir l'oscillateur arqué. Cependant, comme indiqué précédemment, lors du syndrome des ovaires polykystiques, les troubles de la folliculogénèse entraînent des troubles de l'ovulation. Il en découle une absence d'augmentation de la progestérone en phase lutéale et donc une accélération de l'oscillateur arqué entraînant une augmentation de la fréquence de libération de la GNRH et donc une élévation de la sécrétion de LH.



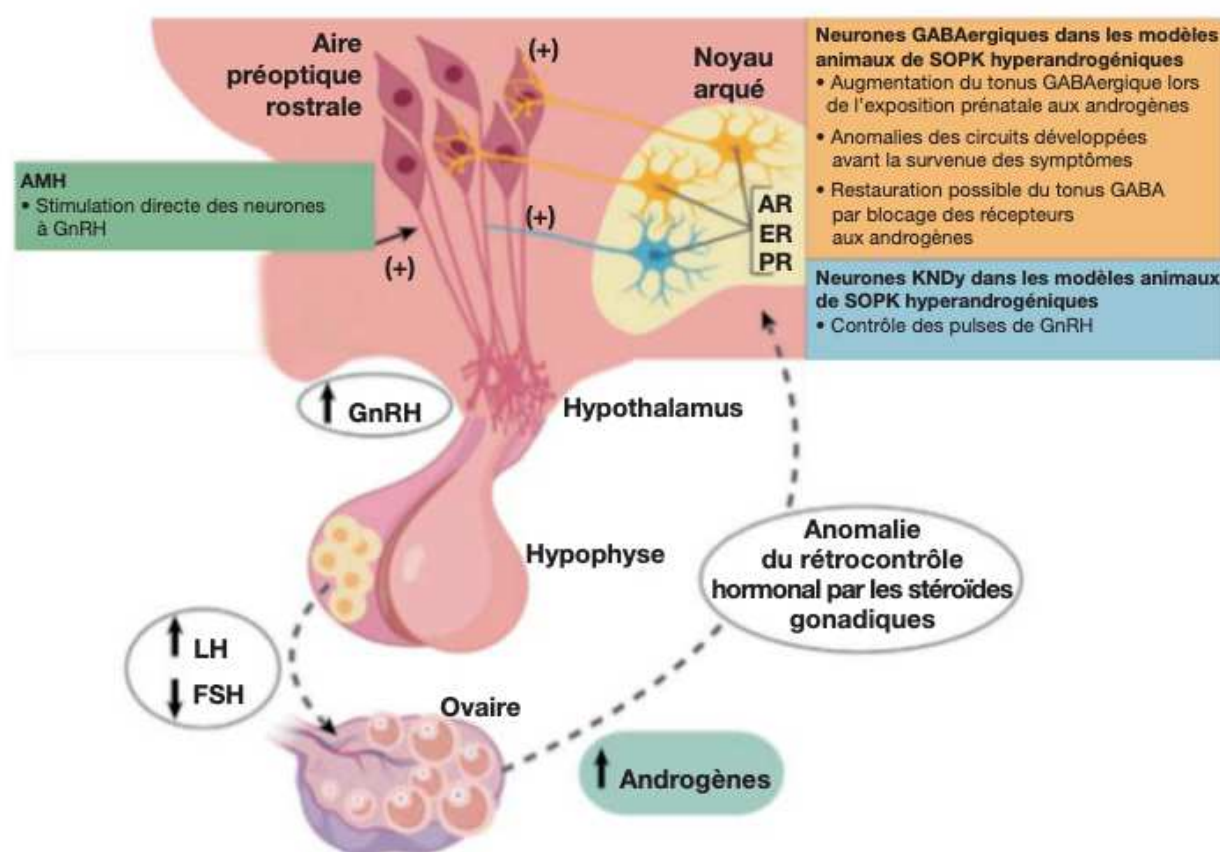
De plus, l'insuline et l'IGF1 augmenteraient également la fréquence et l'amplitude des pulses de la GNRH. L'hyperinsulinisme aurait donc un rôle aggravant dans ce mécanisme.

Un éventuel rôle de l'AMH dans ce phénomène a également été démontré plus récemment (*Fig 12 et 13*). Cette dernière étant sécrétée en grande quantité par les ovaires des femmes atteintes de SOPK, elle exercerait une action extra ovarienne stimulante au niveau des neurones hypothalamiques à GNRH. En effet, en se fixant sur ses récepteurs situés sur les corps cellulaires des neurones à GNRH, elle entraîne une élévation de l'excitabilité neuronale ayant pour conséquence une augmentation de la fréquence de libération de la GNRH et donc de la LH (6,18).



**Figure 12** : La rétroaction hypothalamique de l'AMH (18)

Par ailleurs, une autre hypothèse permettant d'expliquer l'augmentation de la LH a été évoquée par G.Robin *et al.* Elle serait due à une altération du rétrocontrôle négatif secondaire à l'action des androgènes en excès sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (6,27). Elle serait donc ici la conséquence de l'hyperandrogénie primitive. En effet, œstrogène et progestérone jouent un rôle de rétrocontrôle négatif sur la LH. Cependant, en présence d'androgène, ce rétrocontrôle est perturbé, ce qui empêche la diminution de la LH (*Fig 13*). Une étude réalisée avec du flutamide (anti-androgénique) a montré qu'en présence de cette molécule, le rétrocontrôle négatif par œstrogène et progestérone sur l'axe hypothalamo hypophysaire est rétabli (34) et la LH peut reprendre des valeurs normales (hypothèse de l'hyperandrogénie primitive ovarienne du SOPK : l'hyperandrogénie entraîne une augmentation de la LH).



**Figure 13** : Le rôle et l'AMH sur l'hypothalamus et l'altération du rétrocontrôle négatif des androgènes sur la sécrétion de LH (6)

#### **4) La résistance à l'insuline**

La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme qui en découlent ne sont pas considérés comme un facteur causal du SOPK mais plutôt comme un facteur aggravant. En effet, cela ne s'observe pas chez toutes les patientes et ne fait pas partie des critères diagnostics utilisés pour définir le SOPK.

Cependant, des études ont prouvé la présence d'une variante du récepteur à l'insuline possédant une activité diminuée chez certaines patientes atteintes de SOPK. Cette variante est spécifique du SOPK et est différente de celle retrouvée dans le cadre d'un diabète de type 2 (30).

Comme vu précédemment, l'hyperinsulinisme potentialise la synthèse des androgènes induites par la LH au niveau de la thèque interne. Elle aggrave donc l'hyperandrogénie ovarienne du SOPK et tout ce qui en découle.

Il s'installe alors un cercle vicieux dans lequel l'hyperinsulinisme augmente la production d'androgènes, et ces derniers, à leurs tour, participent à l'aggravation de la résistance à l'insuline, pouvant entraîner un syndrome métabolique chez ces patientes (30).

## **C. Les conséquences du SOPK**

### **1) Les troubles causés par l'hyperandrogénie**

#### **Hirsutisme et alopécie androgénique**

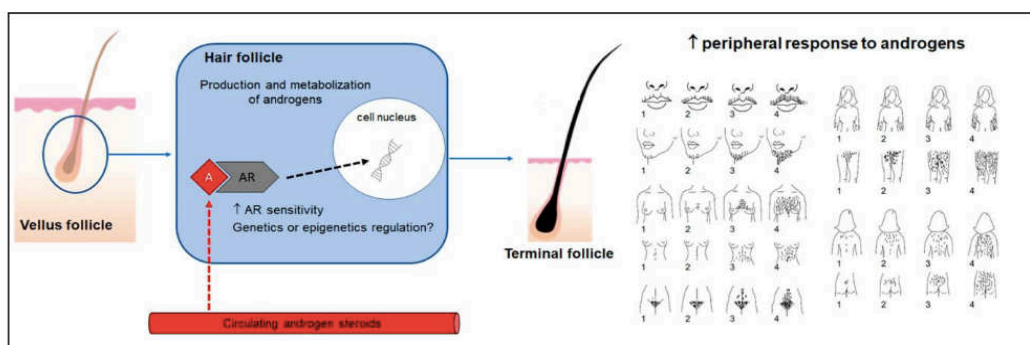
L'hirsutisme est retrouvé chez 70 à 80% des femmes ayant un SOPK, contre 4 à 11% des femmes de la population générale, ce qui fait du SOPK, la cause la plus fréquente de l'hirsutisme dans le monde(35,36). Il s'agit d'une pilosité excessive, foncée et épaisse chez la femme, dans des zones typiquement masculines, dites androgéno-dépendantes (visage, thorax, partie interne des cuisses, ligne blanche abdominale, dos, ... (fig 14)) (37,38). Elle est évaluée et quantifiée par le score de Ferriman-Galleway qui explore la pilosité de 9 zones corporelles (36–38). Il permet de définir plusieurs seuils à partir desquels l'hirsutisme est considéré comme absent, léger, modéré ou sévère. Le retentissement sur la qualité de vie est souvent décrit comme important, et est proportionnel au score obtenu.



**Figure 14** : Pilosité du menton et des lèvres chez une femme atteinte de SOPK (38)

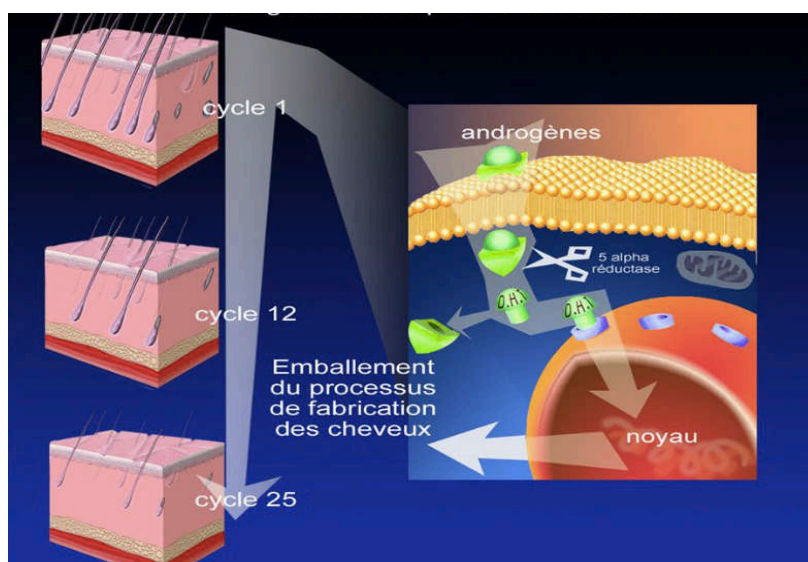
L'hirsutisme est causé par un excès d'androgènes circulants, mais aussi par une sensibilité accrue de l'unité pilo-sébacée à ces derniers (35,37,38). En effet, la testostérone libre, retrouvée en excès chez les femmes atteintes de SOPK, est responsable du développement des caractères virilisants. Elle stimule la pousse des poils des aisselles et de la région pubienne. Elle peut également être transformée par une enzyme appelée 5 alpha-réductase, en dihydrotestostérone (DHT) au niveau de la papille dermique du follicule pilo-sébacé (38).

Cette dernière agit localement sur les récepteurs androgéniques des follicules pileux pour favoriser leur croissance et leur passage d'une forme duveteuse à un poil terminal, épais et dur (37–40) (*Fig 15*).



**Figure 15** : l'impact de la DHT sur le follicule pileux (37)

Cependant, la DHT a une action paradoxale au niveau du cuir chevelu, puisqu'elle entraîne la chute des cheveux (36). Ce phénomène est appelé alopecie androgénique. Au niveau des follicules pileux du cuir chevelu, la DHT raccourcit la durée de vie des cheveux en stimulant la phase telogène, c'est-à-dire la phase d'élimination (38). La phase anagène (phase de croissance) recommence donc plus rapidement mais dure moins longtemps, ce qui accélère les cycles capillaires (39) (*Fig 16*).



**Figure 16** : L'action des androgènes sur la pousse des cheveux

Il en résulte une chute de cheveux prématurée avec une repousse de plus en plus fine. De plus, la DHT stimule également les glandes sébacées qui augmentent leur production de sébum. Ce dernier stagne alors dans le follicule et finit par l'obstruer. Cela a pour conséquence une diminution de la nutrition du follicule par le bulbe. La vingtaine de cycles pileux prévue alors pour toute une vie s'épuise donc beaucoup plus rapidement. Ainsi, après une trentaine d'années, au lieu d'une soixantaine, les cheveux sont plus fins, plus courts et se transforment petit à petit en duvet avant de voir apparaître une calvitie. Chez la femme, l'amincissement de la chevelure concerne initialement la couronne du cuir chevelu, plutôt que le vertex et les zones bi-frontales chez l'homme (39) (*Fig 17*).



**Figure 17** : L'alopecie androgénique chez la femme (classification de Ludwig) (40,41)



## Acné et hyperséborrhée

L'acné vulgaire est également une des principales causes de l'hyperandrogénie retrouvée dans le SOPK. En effet, l'enzyme 5 alpha-réductase est aussi présente dans les glandes sébacées des follicules pileux. Elle permet alors la transformation de la testostérone libre en excès, en dihydrotestostérone à ce niveau. Cette DHT est responsable d'une augmentation de la production de sébum par la glande sébacée ainsi que d'une desquamation excessive des cellules épithéliales folliculaires. (40).

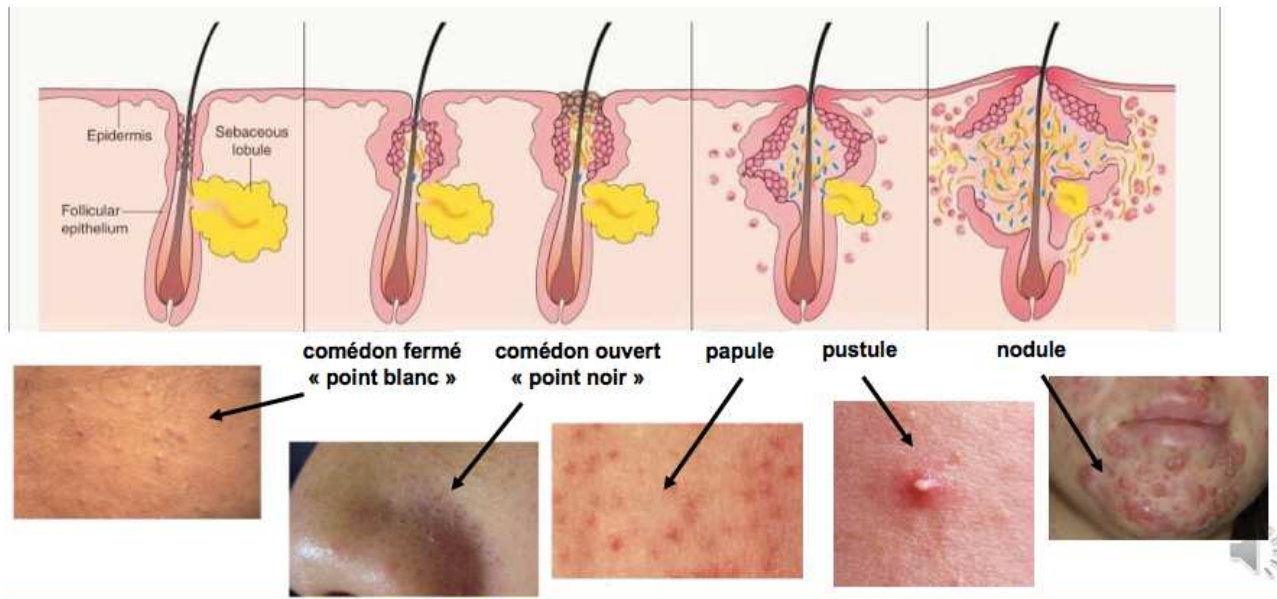
L'hyperséborrhée et l'hyperkératinisation résultantes constituent les 2 phénomènes majeurs du développement de comédons, appelés points blancs lorsqu'ils sont fermés, ou points noirs lorsqu'ils sont ouverts (42).

Cette acné rétentionnelle peut ensuite se transformer en acné inflammatoire si le follicule pileux est colonisé par une bactérie appelée *Propionibacterium acnes* ou *Cutibacterium acnes* (40,42). Cette colonisation est d'autant plus favorisée par la présence de l'hyperséborrhée car le sébum constitue une source de nutriments pour cette bactérie. Les bactéries se multiplient alors au niveau des follicules pilo-sébacés et provoquent des lésions inflammatoires sous forme de papules ou pustules, voire des nodules ou abcès pour les stades très sévères (*Fig 18*).

Il existe 2 type d'isoenzymes de la 5 alpha-réductase : l'iso enzyme 1 est présente dans les glandes sébacées et les papilles des follicules alors que l'isoenzyme 2 est retrouvée au niveau de la prostate chez l'homme. L'activité enzymatique varie également d'une zone à l'autre. Cela explique pourquoi le visage est une zone plus sujette à l'acné que les autres parties du corps. En effet, l'isoenzyme 1 de la 5 alpha-réductase a une activité plus importante au niveau de la région du visage (40).

Deux autres enzymes impliquées dans la synthèse stéroïdienne androgénique sont également présentes au niveau des glandes sébacées des follicules pileux : l'enzyme 3b-hydroxysteroïde-déhydrogénase (3b-HSD) convertit le sulfate de déhydroépiandrostérone (le principal androgène surrénalien circulant) en androsténédione, qui par la suite est converti en testostérone par la 17-b-hydroxysteroïde déshydrogénase. Il a été démontré une plus grande activité de ces enzymes dans les glandes pilo-sébacées du visage, d'où une prévalence plus importante de l'acné sur le visage (40).

Stade réentionnel ⇒ Stade inflammatoire



**Figure 18** : Les différents stades de développement de l'acné (43)

## 2) Les troubles causés par l'hyperinsulinisme

L'hyperandrogénie rencontrée dans le SOPK est responsable d'une redistribution morphologique des graisses en faveur d'une adiposité viscérale. En effet, il a été démontré que les androgènes favorisent la masculinisation de la répartition des graisses en priorisant le stockage au niveau viscérale (modèle androïde) plutôt qu'au niveau sous cutané (modèle gynoïde) (5).

Le tissu adipeux est capable de synthétiser différentes cytokines et hormones dont l'une d'entre elles est appelée l'adiponectine. Cette dernière possède des propriétés anti-inflammatoires, insulino-sensibilisantes et antidiabétiques. Or le tissu adipeux viscéral, souvent retrouvé en excès chez les femmes atteintes de SOPK, sécrète une quantité plus importantes de cytokines pro-inflammatoires, mais une quantité plus faible d'adiponectine que le tissu sous cutané (44). En conséquence, cette hormone ne peut plus exercer son rôle correctement, ce qui pourrait expliquer le développement de l'insulino-résistance chez ces patientes, dont la traduction clinique est le syndrome métabolique. Les taux diminués d'adiponectine sont corrélés aux taux élevés d'androgènes, c'est pourquoi les phénotypes hyperandrogéniques sont plus à risque de développer un syndrome métabolique (44).



Cependant, même si le surpoids viscéral est retrouvé chez la plupart des femmes atteintes de SOPK, il n'est pas pour autant systématique. Pourtant, la résistance à l'insuline a été démontrée, indépendamment de l'IMC, et ce même chez les femmes minces. Cela suggère qu'il existe d'autres mécanismes responsables de l'insulinorésistance dans le SOPK (44). En effet, comme nous l'avons décrit précédemment, il existe une différence dans la morphologie du récepteur à l'insuline chez ces femmes, quel que soit l'IMC, qui pourrait également expliquer leur dysfonctionnement et la résistance à l'insuline à la base du syndrome métabolique (30). Il est cependant évident que l'obésité favorise fortement cette résistance à l'insuline.

Le syndrome métabolique est présent chez 33 à 46% des femmes atteintes de SOPK, soit deux fois plus que chez les femmes témoins du même âge (8). Il correspond à une association de plusieurs facteurs pouvant conduire à un risque cardiovasculaire, en présence d'un excès de masse grasse viscérale et d'une insulinorésistance. Plusieurs désordres métaboliques peuvent être observés, notamment des anomalies glucidiques ou lipidiques, des dysfonctions vasculaires, un état pro-thrombotique ou encore un état inflammatoire chronique. Afin d'objectiver le diagnostic de ce syndrome, des critères ont été définis par un consensus entre les définitions de l'IDF (International Diabetes Federation) et l'AHA (American Heart Association) dans lequel 3 critères parmi les 5 suivant doivent être retrouvés (45,46) :

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| Tour de taille > 94 cm homme / > 80 cm femme                              |
| Triglycéridémie > 1,50 g/l                                                |
| Glycémie à jeun > 1,0 g/l ou comprise entre 1,40 et 1,99 g/l 2h après HPO |
| PA > 130/85 mmHg                                                          |
| HDL-Chol < 0,40 g/l homme / < 0,50 g/l femme                              |

**Tableau 3** : Les critères diagnostics du syndrome métabolique

## Intolérance au glucose et diabète

L'insulinorésistance retrouvée dans le SOPK est dans un premier temps compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. L'hyperinsulinisme compensatoire permet donc de maintenir une glycémie normale malgré la résistance des récepteurs à l'insuline. Cependant, lorsque le pancréas n'est plus en capacité de synthétiser suffisamment d'insuline, la glycémie commence à augmenter et c'est ainsi que peut apparaître une intolérance au glucose voir un diabète. Parmi les femmes ayant un SOPK, 40% souffrent d'une altération de la tolérance au glucose et plus de 10% d'entre elles développeront un diabète quelques années plus tard. En effet, ce risque d'intolérance au glucose s'aggrave au fur et à mesure du temps et selon l'état du bilan lipidique parallèle (8).

## Hypertension artérielle

La masse viscérale et l'insulinorésistance seraient également responsables à terme d'un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire entraînant une diminution de la compliance vasculaire à l'origine d'une potentielle hypertension artérielle (8). Ce phénomène est beaucoup plus visible après la ménopause, à la suite de la diminution du taux d'œstrogène, ces derniers jouant un rôle protecteur pendant la période de fertilité.

## Risque thrombogène

L'insulinorésistance, mais aussi l'hyperandrogénie favorisent le climat athérogène du profil lipidique. En effet, l'activité de la lipoprotéine lipase, l'enzyme responsable de l'hydrolyse des triglycérides contenus dans les VLDL est diminuée par la testostérone en excès. La résistance à l'insuline, quant à elle, empêche l'insuline d'effectuer son activité antilipolytique (8). Il en résulte une hypertriglycémie, une diminution des taux de HDL et une augmentation des taux de LDL augmentant le risque athérogène et le risque de thrombose vasculaire.

## Acanthosis Nigricans

L'acanthosis Nigricans est une affection cutanée causée par la résistance à l'insuline et aggravée par l'obésité. Il s'agit d'un épaissement de la peau, associé à des taches brunâtres, se développant essentiellement au niveau des plis cutanés, en particulier au niveau de l'arrière du cou, des aisselles, de l'aîne, ... (Fig 19). Cette affection serait présente chez 50% des femmes en surcharge pondérale atteintes de SOPK, et chez 10% des femmes SOPK de poids normal. Plusieurs hypothèses suggèrent que l'hyperinsulinisme résultant de la résistance à l'insuline stimulerait la croissance des kératinocytes du derme (35,40).



**Figure 19** : *Acanthosis Nigricans localisé au niveau du cou chez une femme en insulino-résistance (40)*

## Anxiété et dépression

L'anxiété et la dépression semblent être plus fréquemment et plus sévèrement rencontrées chez les femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques, et ce, indépendamment du phénotype (47). En effet, le trouble dépressif est retrouvé chez 28 à 64% des femmes SOPK contre 7 à 8% des femmes de la population générale. Il en est de même pour l'anxiété, dont la prévalence est estimée entre 34 et 57% chez les femmes SOPK contre 18% dans la population générale (48).

Cela s'explique en partie par le retentissement des nombreux symptômes du SOPK sur la qualité de vie (hirsutisme, acné, alopecie, obésité, infertilité, ...) mais ces derniers n'expliquent pas à eux seuls ce phénomène. Les scores de dépression semblent plutôt corrélés avec le degré de résistance à l'insuline (47).

### **3) Les troubles causés par le dysfonctionnement de la folliculogénèse**

#### **Perturbation des cycles menstruels et infertilité**

L'excès de follicules immatures dans les ovaires et le défaut de sélection d'un follicule dominant sont responsables de troubles de l'ovulation chez les femmes atteintes de SOPK. Cette dysovulation ou anovulation est souvent associée à des irrégularités du cycle menstruel et à une baisse de la fertilité.

En effet, s'il n'y a pas de sélection de follicule dominant, il n'y a pas d'ovulation. Il n'y a donc pas de sécrétion d'œstrogène et de progestérone par le corps jaune afin de préparer l'endomètre à la nidation, et de ce fait son involution et la baisse du taux d'hormones ne déclenchent pas les règles. Ces troubles du cycle ne sont pas systématiques car en fonction du type de phénotype, les troubles de l'ovulation sont plus ou moins prononcés. On observe alors des règles irrégulières, des oligoménorrhées (cycles menstruels > 35 jours), des aménorrhées secondaires (absence de cycle > 3 mois) voir des aménorrhées primaires selon la sévérité et le type de SOPK (49).

De même, une absence d'ovulation rend la fécondation impossible. C'est pourquoi, des troubles de la fertilité sont très fréquemment rencontrés dans le SOPK, là encore, à divers degrés en fonction de la sévérité du syndrome. L'infertilité par anovulation est retrouvée chez 20 à 75% des femmes SOPK, ce qui fait du SOPK la 1<sup>ère</sup> cause d'infertilité chez les femmes en âge de procréer (8).

#### **Complications obstétricales**

Lorsqu'une grossesse est obtenue, de façon naturelle ou dans le cadre d'une aide à la procréation, cette dernière est plus à risque de complications que les grossesses chez les femmes témoins du même âge. En effet, des études ont montré des risques de fausses couches multipliés par 3 lors du premier trimestre. Cependant, le lien de cause à effet ne semble pas clairement élucidé. Il semblerait que l'obésité, parfois intimement lié au SOPK, en soit la cause principale. D'autres études ont également évoqué l'élévation du taux de LH comme facteur prédictif du nombre de

fausses couches (8). De plus, le syndrome métabolique retrouvé chez ces femmes favorise fortement le développement d'un diabète gestationnel, d'une hypertension artérielle gravidique, voire de prééclampsie, ce qui engendre un taux d'accouchement prématuré et une mortalité supérieure à la normale (4,7,8).

#### Augmentation du risque de cancer de l'endomètre

L'absence de menstruations régulières ainsi que l'hyperoestrogénie relative parfois retrouvée dans le SOPK, causée par le manque de progestérone due à l'anovulation, sont responsables d'un épaissement et d'une hyperplasie de l'endomètre à long terme pouvant être à l'origine de cancer, même chez les femmes jeunes (8,50). Il semblerait que le taux soit majoré par 4 par rapport à la population générale (4,47).

### **III. Le diagnostic du SOPK**

Les critères diagnostics les plus utilisés en pratique courante sont ceux du consensus de Rotterdam de 2003 dans lequel 2 critères parmi les 3 suivants sont requis pour conclure d'un SOPK (7):

- Une hyperandrogénie clinique et/ou biologique.
- Une oligo et/ou anovulation.
- Un aspect échographique d'ovaires polykystiques.

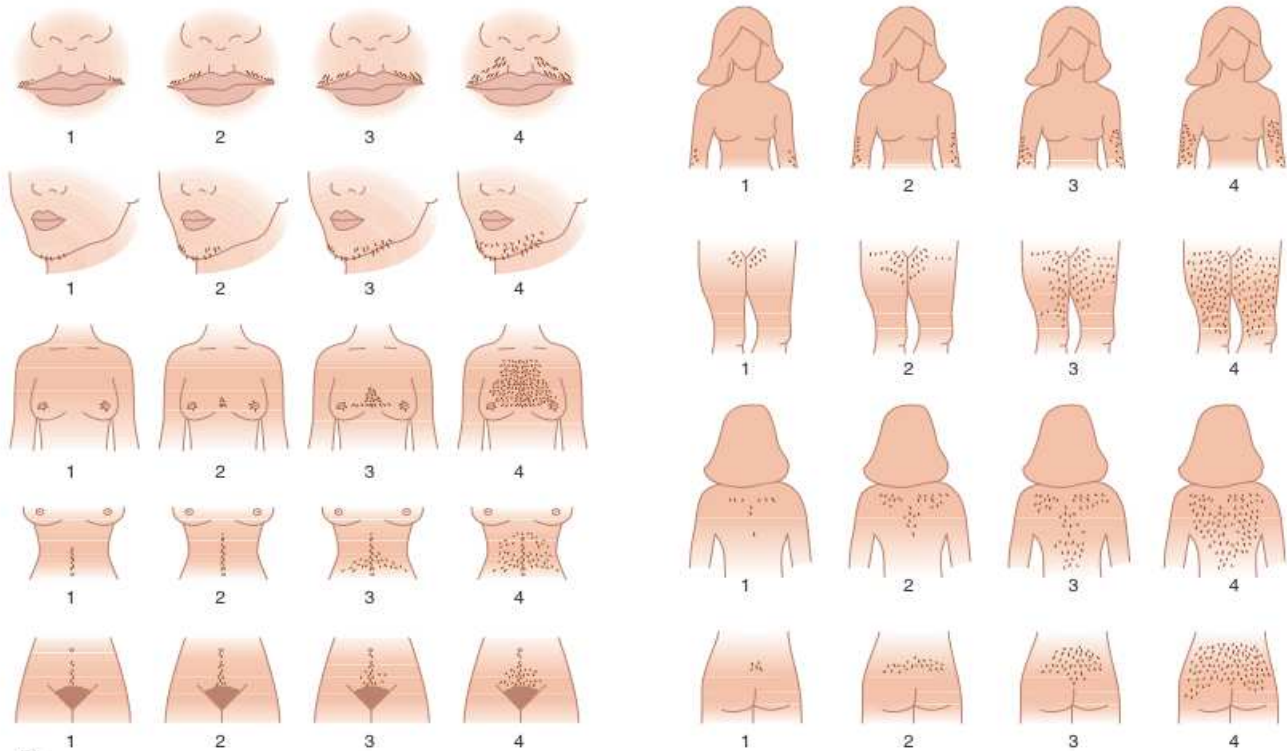
Afin de poser ce diagnostic, il convient donc d'analyser différents aspects de la patiente, à savoir la clinique, la biologie et l'imagerie.

#### **A. Le diagnostic clinique**

Le diagnostic clinique repose sur l'observation globale visuelle de la patiente. On peut notamment y déceler des signes cliniques d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, alopecie, ...), des signes d'oligo ou d'anovulation par questionnement sur les cycles menstruels ou encore des signes de résistance à l'insuline et de syndrome métabolique par la mesure du tour de taille, la prise de la tension artérielle ou par l'observation caractéristique de l'acanthosis nigricans (4).

#### **Les indicateurs cliniques de l'hyperandrogénie**

L'hirsutisme est évalué de façon clinique par le score modifié de Ferriman et Gallwey. Il repose sur l'observation de la pilosité de 9 zones corporelles sensibles aux androgènes. Chaque zone est cotée avec un score allant de 0 à 4 en fonction de l'importance de la pilosité (*Fig 20*). Un score total supérieur à 6 est considéré comme pathologique (7,40). Ce système de notation n'est cependant pas parfait. En effet, il dépend fortement du regard subjectif de l'observateur et ne tient pas compte des traitements cosmétiques antérieurs (36). De plus, il est à adapter à chaque population car il existe de grandes différences ethniques et raciales dans le développement de la pilosité. Ainsi, un score supérieure à 2 peut déjà être considéré comme pathologique chez des femmes asiatiques alors que le score pathologique se situe aux alentours de 9 chez les femmes hispaniques (36,40).



**Figure 20 :** Le score modifié de Ferriman et Gallwey (7)

L'acné rétentionnelle se présente sous la forme de comédons noirs ou blancs. L'acné inflammatoire, quant à elle, se caractérise plutôt par des papules et pustules (Fig 21). Cependant, l'acné est un processus courant chez les adolescents, et n'est pas systématiquement corrélée à une hyperandrogénie. C'est pourquoi son observation ne justifie pas à elle seule la présence d'un excès d'androgènes. En pratique, elle doit être d'aspect inflammatoire, sévère et située dans des régions masculines (menton, barbe, dos, ...) (7).



**Figure 21 :** Acné inflammatoire papulo-pustuleuse (42)

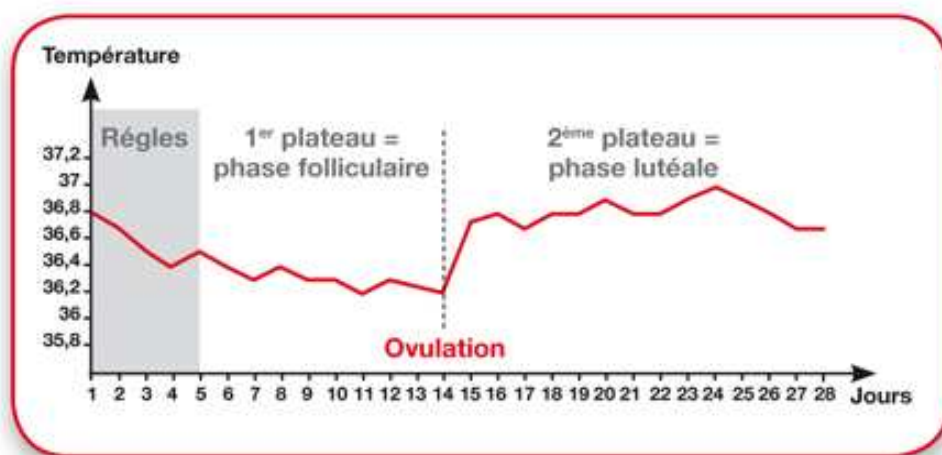
Enfin, un amincissement de la chevelure au niveau de la couronne du cuir chevelu, voir au niveau des golfes frontaux peut être révélateur d'une hyperandrogénie.

## Les indicateurs cliniques de l'oligo ou anovulation

L'oligo ou l'anovulation se manifeste par des cycles menstruels irréguliers. Lors de l'interrogatoire, les femmes évoquent le plus souvent des cycles longs (35-45 jours au lieu de 28 jours). Il peut également s'agir de spanioménorrhée (moins de 8 épisodes menstruels par an) ou encore d'aménorrhée secondaire et plus rarement d'aménorrhée primaire (absence de règles) (7).

D'un point de vue clinique, l'ovulation peut être repérée par un changement dans la courbe de température. En effet, il est recommandé aux femmes de prendre leur température corporelle chaque matin à la même heure. Au cours d'un cycle, la courbe de température se dessine en 2 plateaux séparés par une hausse de température de quelques dixièmes de degrés. Cette élévation de température fait suite à la libération de progestérone par le corps jaune et survient donc juste après l'ovulation (51). Si aucun changement de température n'est décelé, il peut s'agir d'anovulation (*Fig 22*).

Certaines femmes en désir d'enfant se plaignent également d'une période de conception trop longue, signe potentiel d'un problème ovulatoire.



**Figure 22** : Le suivi de la courbe de température afin de détecter l'ovulation (51)



## Les indicateurs cliniques du syndrome métabolique

Comme évoqué précédemment, le syndrome métabolique et la résistance à l'insuline ne font pas partie des critères diagnostics du SOPK car ils peuvent être retrouvés même en l'absence de SOPK. Néanmoins, ils sont considérés comme des facteurs aggravants et leur recherche est tout de même effectuée en pratique.

D'un point de vue clinique, l'hyperinsulinisme se manifeste au niveau cutané par l'acanthosis nigricans. De plus, un tour de taille > 80 cm ainsi qu'une PA > 130/80 peuvent être évocateurs de ce syndrome métabolique.

### **B. Le diagnostic biologique**

Le prélèvement sanguin permet de doser le taux d'hormones et de confirmer ou non la clinique. Elle permet également d'affirmer le syndrome métabolique. La prise de sang est réalisée au 3<sup>ème</sup> jour du cycle chez les femmes réglées. Chez les femmes en aménorrhée, les examens sont réalisés soit indifféremment soit à J3 d'une hémorragie de privation induite par un progestatif (52).

#### Le dosage de la testostérone

Le taux de testostérone totale est l'indicateur biologique de l'hyperandrogénie. Néanmoins, ce n'est pas le plus représentatif car dans le SOPK, c'est la forme libre qui est augmentée. Le taux de testostérone totale peut donc se trouver dans la norme, alors que la testostérone libre est en excès. C'est pourquoi le dosage de la testostérone libre est plus judicieux. Cependant, ce dernier n'est pas réalisable en routine. L'indice de testostérone libre devra donc être calculé à partir d'une formule incluant le taux de SHBG (le transporteur de la testostérone). Ainsi, la formule est la suivante :  $\text{Testostérone libre} = \text{Testostérone totale} / \text{SHBG} \times 100$  (7,52).

#### Le dosage de la progestérone

Le dosage de la progestérone se réalise en 2<sup>ème</sup> partie de cycle, lors de la phase lutéale, afin de connaître l'état ovulatoire. En effet, cette dernière est augmentée après l'ovulation.

### Le dosage de l'estradiol

Les taux d'estradiol (E2) en début de phase folliculaire sont généralement dans la norme mais ne varient pas au cours du cycle (52). Cependant, une augmentation des taux d'estrone (E1) peut être observée, suite à l'hyperoestrogénie relative.

### Le dosage des gonadotrophines : LH et FSH et calcul du rapport LH/FSH

Le taux de FSH se situe dans la norme, à la différence du taux de LH qui est augmentée. Ce qui entraîne un rapport LH/FSH augmenté. Il convient de porter attention à la présence plus ou moins rapprochée d'une ovulation, qui peut modifier les taux de LH voir la normaliser de façon transitoire. De plus, un IMC faible entraîne un taux de LH plus élevé. Toutes ces interférences dans le dosage de la LH ont amené à remettre en cause la fiabilité de ce dosage. La mesure des gonadotrophines n'est donc plus considérée comme nécessaire pour le diagnostic du SOPK (7,52).

### Le dosage de l'AMH

L'hormone antimüllérienne est sécrétée par les follicules antraux. La quantité de ces follicules étant excessive dans le SOPK, le taux d'AMH est alors augmenté. Ainsi, c'est un bon reflet du nombre de follicules antraux dans les ovaires. La valeur seuil de l'AMH pour déterminer un SOPK est de 60 pmol/ml. (7,52). Ce dosage est particulièrement intéressant lorsque l'échographie pelvienne est impossible.

### Le bilan lipidique et glycémique

Un bilan lipidique à jeun est également réalisé afin d'apprécier la présence et le degrés du syndrome métabolique. Pour ce faire, les taux de triglycérides, de cholestérol total, de LDL cholestérol et de HDL cholestérol sont mesurés. De plus, le dosage de l'insulinémie, une glycémie à jeun, ainsi qu'une mesure 2h après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) sont réalisées afin d'apprécier la résistance à l'insuline (52). Pour évaluer quantitativement cette résistance à l'insuline, certains laboratoires réalisent la mesure de l'index HOMA (*Homeostasis Model*

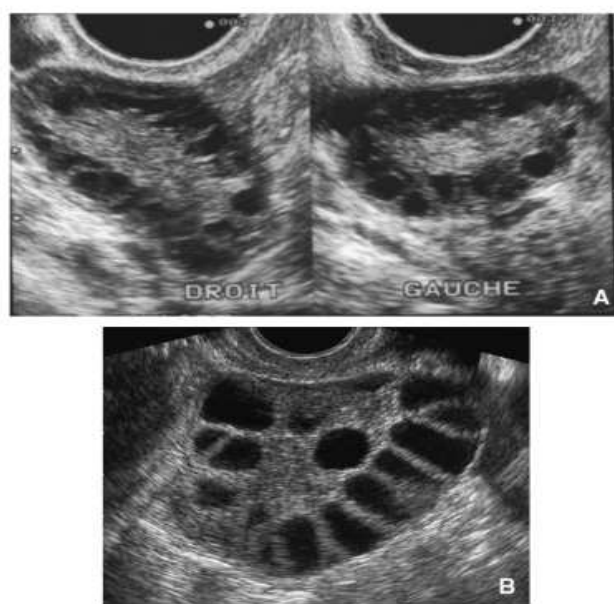
*Assessment of insulin resistance*) dont la formule est la suivante :  $HOMA = \frac{Insuline \times Glucose}{22.5}$ . Un index HOMA supérieur à 3 indique une insulino-résistance.

### C. L'imagerie médicale

Enfin, l'aspect d'ovaires polykystiques est recherché par échographie. Comme pour le prélèvement sanguin, celle-ci est réalisée à J3 du cycle chez les femmes réglées, ou à J3 d'une hémorragie de privation pour les femmes en aménorrhée. Le diagnostic échographique d'ovaires polykystiques est posé lorsque sont observés au moins 12 follicules (images anéchogènes) compris entre 2 et 9 mm par ovaire et/ou que le volume ovarien est supérieur à  $10\text{cm}^3$  (Fig 23). Il est à noter qu'un seul ovaire répondant à la définition est suffisant pour confirmer le diagnostic (7,52).

Si un follicule dominant > 10 mm ou un corps jaune sont observés lors de l'échographie, l'examen doit être renouvelé au cycle prochain (52). En effet, si la patiente présente une oligo-anovulation, il est possible qu'elle présente des cycles normaux.

L'observation du stroma épaissi et hyperéchogène est un critère secondaire pouvant aider au diagnostic dans des situations particulières.



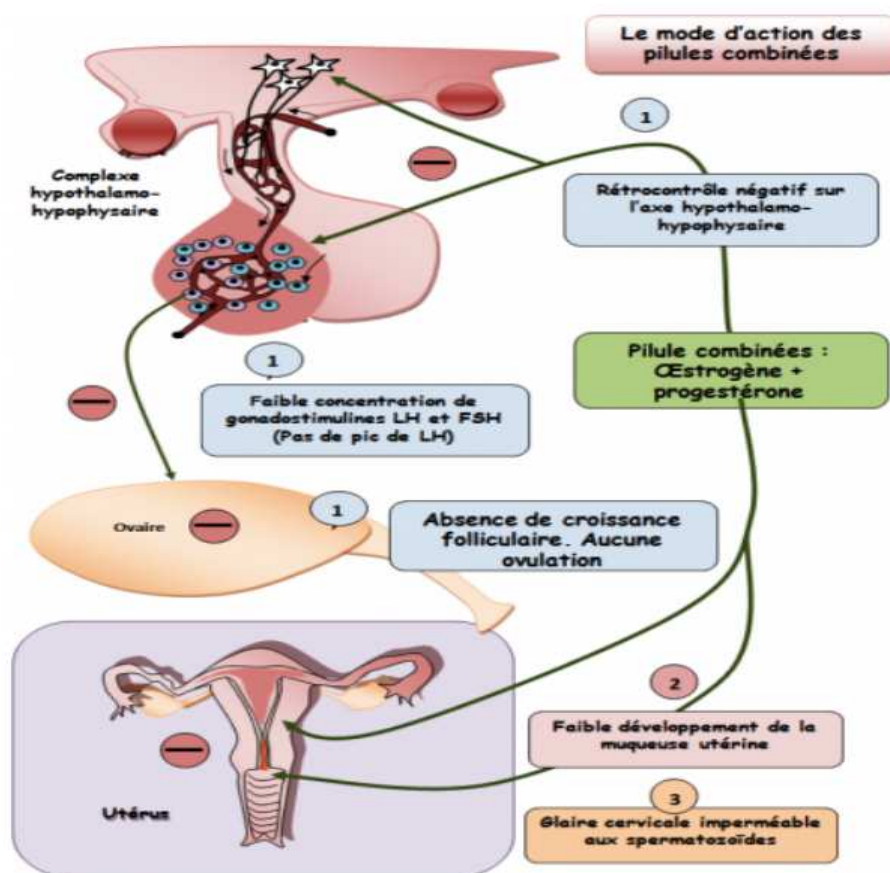
**Figure 23** : L'aspect échographique des ovaires polykystiques (7)

## **PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE DU SOPK A L'OFFICINE**

Pour les femmes ne désirant pas de grossesse, le traitement commun des symptômes du SOPK est bien souvent la pilule contraceptive. En effet, celle-ci est capable d'améliorer les symptômes liés à l'hyperandrogénie (acné, hirsutisme, alopecie), mais aussi de réguler les cycles menstruels.

### **I. La pilule contraceptive oestroprogestative**

Les pilules les plus courantes sont les pilules oestroprogestatives. C'est-à-dire qu'elles contiennent une certaine quantité d'éthinylestradiol (EE) associé à un progestatif de nature plus ou moins androgénique, qui définira la génération de la pilule. Les progestatifs utilisés dans les pilules sont soit des dérivés de la nortestostérone (1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération), soit des dérivés de la 17 alpha spironolactone ou de la 17-hydroxyprogestérone (4<sup>ème</sup> génération).



**Figure 24 :** Le mode d'action de la pilule oestroprogestative (53)

Le mode d'action de ces pilules oestroprogestatives se définit sur 3 niveaux différents (*Fig 24*). Dans un premier temps, l'éthinylestradiol et dans une moindre mesure le progestatif, vont exercer une action anti-gonadotrope par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ils vont s'opposer à la libération de FSH et de LH et vont donc bloquer la maturation folliculaire et l'ovulation. De plus, l'ajout du progestatif va également permettre une atrophie de l'endomètre, le rendant impropre à la nidation, ainsi qu'un épaissement de la glaire cervicale rendant le passage des spermatozoïdes plus difficile (53).

Outre le fait d'exercer une activité contraceptive, la pilule est intéressante dans le traitement du SOPK car elle va permettre tout d'abord de réguler les cycles de la femme, de par un apport hormonal régulier. De plus, son action anti gonadotrope permet la diminution de la LH en excès dans le SOPK, ce qui a pour conséquence une baisse de la production ovarienne d'androgène. L'estradiol apporté induit également la synthèse hépatique de la protéine de transport de la testostérone, la SHBG, permettant d'en diminuer la forme libre (7,8,36,40,50). Elle contribue donc à diminuer l'hyperandrogénie et ses symptômes cliniques, à savoir l'acné et l'hirsutisme.

La seule pilule de 1<sup>ère</sup> génération, Triella®, dont le progestatif était la noréthistérone, n'est plus commercialisée depuis février 2017. Les pilules de 2<sup>ème</sup> génération contiennent quant à elles comme progestatif, le lévonorgestrel. Il s'agit par exemple des spécialités Leeloo®, Minidril® ou encore Optidril®.

Les pilules de 3<sup>ème</sup> génération sont moins dosées en estradiol car le progestatif a une plus forte activité anti gonadotrope que les générations précédentes. De plus, elles ont l'avantage d'avoir un progestatif à faible activité androgénique, comparativement aux pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. Ces pilules sont donc plus intéressantes pour les femmes ayant un SOPK souffrant d'hyperandrogénie et d'hyperestrogénie relative (7,8). Nous pouvons retrouver dans cette catégorie les pilules Varnoline® avec comme progestatif le désogestrel, la pilule Minulet® à base de gestodène ou encore les pilules Triafémi®, Naravela® ou le patch Evra® contenant du norgestimate.

Les pilules de 4<sup>ème</sup> génération possèdent 2 catégories de progestatifs :

- Les progestatifs à base de dérivés de la spironolactone : ils possèdent une activité anti-minéralocorticoïde associée à une activité anti-androgénique(50). L'effet diurétique du progestatif permet un contrôle du poids, une limitation de la tension artérielle et une amélioration de la rétention hydrosodée prémenstruelle mais il peut provoquer une hyperkaliémie (50). Ces pilules sont également intéressantes dans le SOPK associé à un syndrome métabolique, de par l'activité anti-androgénique et diurétique qu'elles proposent. Nous pouvons y retrouver les pilules Jasmine® ou Jasminelle® à base de drospirénone (40).
- Les progestatifs à base de dérivés de la 17 hydroxy progestérone ayant également une activité anti-androgénique. Nous pouvons y retrouver la spécialité Belara® constitué d'acétate de chlormadinone.

Enfin, deux pilules de nouvelle génération ont été plus récemment mises sur le marché. Elles ne sont plus constituées d'éthynylestradiol mais d'œstrogènes plus naturels. Il s'agit de la spécialité Qlaira® contenant du valérate d'estradiol et du dienogest. Le progestatif est ici un dérivé de la nortestostérone aux propriétés anti-androgéniques. Elle a une indication particulière pour traiter les saignements menstruels abondants, de par le gradient de concentration qu'elle propose. En effet, les concentrations en œstrogènes sont diminuées progressivement au fur et à mesure de la plaquette, tandis que les concentrations en progestatif augmentent. Zoely® quant à elle, contient du 17-B-estradiol et de l'acétate de nomégestrol, progestatif aux propriétés anti-oestrogéniques et anti-androgéniques modérés. Cependant, il semblerait que les effets des œstrogènes naturels soient moindre sur l'élévation du taux de SHBG par rapport à l'éthynylestradiol, ce qui expliquerait leur effet moins important sur la diminution de l'hyperandrogénie.

Pour finir, une autre pilule oestroprogestative dénommée Drovelis® a reçu une autorisation de mise sur la marché en 2021. Elle se compose d'Estétrol et de drospirénone (progestatif de 4<sup>ème</sup> génération). Tout comme les pilules de 4<sup>ème</sup> génération dérivées de la spironolactone, elle a pour avantage de posséder un léger effet diurétique, pouvant être potentiellement bénéfique dans les SOPK associés à un syndrome métabolique (54)

Ainsi, les pilules oestroprogestatives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ont un profil moins voir anti-androgénique et sont souvent indiquées comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention du SOPK car elles améliorent la majorité des symptômes retrouvés (acné, hirsutisme, alopecie, irrégularité des cycles)(7,8,50). Cependant, elles sont à utiliser avec prudence après estimation d'un rapport bénéfice/risque favorable car l'œstrogène apporté peut entraîner une hausse du LDL-cholestérol, une hyperglycémie, une augmentation de la pression artérielle et des risques thrombotiques (8). Ce risque cardiovasculaire est deux fois plus élevé qu'avec les pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération aux profils plus androgéniques.

Dans cette même continuité, les patchs transdermiques à base d'éthinylestradiol et de Norelgestromine (3<sup>ème</sup> génération) dénommés Evra® peuvent également présenter un intérêt dans le SOPK, au même titre que l'anneau vaginal Nuvaring® composé d'éthinylestradiol et d'étonogestrel (3<sup>ème</sup> génération).

La liste des pilules regroupant leur catégorie et leur composition est annexée à la fin du document (*Annexe 1*).

## **II. La pilule contraceptive progestative**

Il existe également des pilules uniquement progestatives. Elles peuvent être macro ou micro dosées.

Les pilules progestatives macrodosées contiennent un progestatif a forte dose et sont utilisées chez des femmes souffrant de troubles liés à l'hyperoestrogénie (ou à une insuffisance en progestérone), comme cela peut être le cas pour le SOPK, ou présentant un risque vasculaire. En effet, elles ne contiennent pas d'éthinylestradiol mais le progestatif à haute dose permet de maintenir l'inhibition sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elles entraînent donc également une diminution de la LH sans ajouter d'estradiol et contribuent ainsi à la diminution de la sécrétion ovarienne androgénique.

La molécule la plus connue est l'acétate de chlormadinone dosée à 10 mg, dont la spécialité est le Lutéran®. C'est un progestatif de 4<sup>ème</sup> génération anti-androgénique, ce qui ajoute un intérêt de plus dans le traitement du SOPK. Il n'a pas d'AMM comme contraceptif mais peut être indiqué pour les irrégularités de cycle et exercer une activité

anti-gonadotrope avec une administration du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle (55). L'association à un œstrogène est tout de même recommandé compte tenu du risque d'atrophie de l'endomètre et de saignements anarchiques causés par l'utilisation d'un progestatif seul. Dans cette même catégorie, nous pouvons également retrouver l'acétate de nomégestrol dosé à 5 mg (Lutenyl®) ou encore le medrogestrone (Colprone®).

Cependant, ces molécules ont été associées à l'augmentation de l'apparition de méningiomes chez certaines femmes, avec un risque multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement pour l'acétate de chlormadinone et un risque multiplié par 12,5 après 5 ans de traitement pour l'acété de nomégestrol (56). C'est pourquoi leur utilisation dans les irrégularités menstruelles a été revue à la baisse et jugée comme défavorable compte tenu des risques encourus par les patientes. Le Lutéran® et le Lutenyl® ne sont plus recommandés dans le SOPK. De plus, dans l'éventualité d'un maintien de traitement, la remise d'une fiche informative à la patiente (Annexe 2) ainsi qu'un suivi particulier a été instauré depuis le mois de juillet 2021. Un IRM de contrôle doit être réalisé au bout d'un an de traitement si ce dernier est amené à être poursuivi ou à tout moment si la patiente présente des symptômes.

Une nouvelle pilule progestative a vu le jour en 2019. Il s'agit de la spécialité Slinda® composée de 4 mg de drospirénone (progestatif anti-androgénique et anti minéralocorticoïde de 4<sup>ème</sup> génération). Elle n'est pas associée à un risque de méningiome et pourrait donc se montrer intéressante dans le cas du SOPK associé à un syndrome métabolique. Sa prise se fait en continue pendant 28 jours (24 comprimés actif et 4 comprimés placebo) (57).

De plus, il existe une spécialité appelée Visanne® à base de dienogest dosée à 2 mg, actuellement indiquée dans le traitement de l'endométriose. Il s'agit d'un puissant progestatif anti-androgénique ayant une activité comparable à un tiers de celle de l'acétate de cyprotérone que nous verrons par la suite. Utilisé seul en continu dans l'endométriose, ses propriétés progestatives permettent de réduire la production oestrogénique responsable du développement excessif du tissu endométrial. Une méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée en parallèle car cette molécule n'a pas d'indication contraceptive. La question de son utilisation dans le cadre du SOPK pourrait donc se poser compte tenu de ses propriétés anti-androgéniques puissantes qui pourraient contribuer à l'amélioration de l'hyperandrogénie.



Enfin, les pilules progestatives microdosées contiennent un progestatif de 2<sup>ème</sup> (Lévonorgestrel dans Microval ®) ou 3<sup>ème</sup> génération (Désogestrel dans Optimizette®) faiblement dosé. De ce fait, leur action anti-gonadotrope est moins complète que pour les autres pilules oestroprogestatives ou progestatives macrodosées. Elles ont donc un intérêt diminué dans le traitement du SOPK.

### **III. Les anti androgènes**

D'autres dérivés de la 17 hydroxy-progestérone, comme l'acétate de cyprotérone, sont également utilisés en cas d'hyperandrogénie. Cependant, à l'inverse de ceux cités précédemment, ils n'ont pas d'indication contraceptive dans l'AMM.

#### **A. Diane 35 et ses génériques (Minerva®, Evepar®)**

Diane 35 est un médicament associant 2 mg d'acétate de cyprotérone à 35 ug d'éthynylestradiol (58). L'acétate de cyprotérone est considéré comme un progestatif de 4<sup>ème</sup> génération avec une puissante activité anti-gonadotrope et anti-androgénique. En effet, il est capable d'inhiber certaines enzymes impliquées dans la synthèse des androgènes et d'empêcher la liaison de ces derniers à leur récepteur (7,8). Il s'agit donc d'une association bénéfique pour le SOPK qui va permettre de diminuer les taux de LH et l'hyperandrogénie.

Cependant, à l'inverse des autres progestatifs de 4<sup>ème</sup> génération, cette spécialité est indiquée uniquement dans le traitement de l'acné ou de l'hirsutisme sévère associés aux androgènes, chez les femmes en âge de procréer (58). Elle n'a pas d'AMM en tant que pilule contraceptive, même si elle en possède les propriétés. Elle est administrée de façon quotidienne à la même heure pendant 21 jours suivis d'une pause de 7 jours et il convient de ne pas l'associer à d'autres contraceptifs hormonaux (58).

Enfin, ce progestatif étant très anti-androgénique, son utilisation est associée à une augmentation du profil oestrogénique de la pilule et donc à d'importants risques thromboemboliques veineux.

Dans ce contexte, cette spécialité s'est vu suspendre son AMM en février 2013 suite à la demande de la France d'une réévaluation européenne de son rapport bénéfice/risque. La décision finale européenne rendue le 25 juillet 2013 a finalement conduit à remettre cette spécialité sur le marché à partir de janvier 2014 sous réserve de certaines modifications concernant l'indication, les précautions d'emplois et les contre-indications de ce médicament (59).

Cette spécialité est donc maintenant réservée au traitement de 2<sup>ème</sup> intention de l'acné hyperandrogène après échec d'un traitement antibiotique topique ou systémique, chez les femmes en âge de procréer (59). Elle ne doit plus être utilisée en première intention. Son utilisation pour traiter l'hirsutisme est maintenue. De plus, le surrisque de thrombose veineuse a été notifié dans l'AMM, celui-ci étant 2 fois supérieur aux pilules de 2<sup>ème</sup> génération, et les informations concernant les facteurs de risques ont été consolidées (alitement, âge, IMC, tabagisme, antécédents familiaux...) (59).

## **B. L'acétate de cyprotérone (Androcur®)**

L'Androcur est une spécialité renfermant 50 mg d'acétate de cyprotérone seul (60). L'activité anti-androgénique est ici largement renforcée puisque son dosage est 25 fois supérieur à celui retrouvé dans la spécialité Diane 35®. Il est indiqué dans le traitement de l'hirsutisme féminin majeur non tumoral lorsqu'il retenti gravement sur la vie sociale (60–62) et son utilisation doit se faire en dernier recours, lorsque les traitements à base d'acétate de cyprotérone à plus faibles doses n'ont pas été satisfaisants.

Cette utilisation très restreinte et règlementée fait suite à la découverte d'une augmentation du risque de méningiome, au même titre que le Lutéran® évoqué précédemment. Cette découverte est plus ancienne que pour l'acétate de chlormadinone, puisque les premières rumeurs ont vu le jour en 2008. En effet, lors d'un congrès, Froelich *et al*, ont rapporté une série de 9 puis de 12 femmes atteintes de méningiomes et traitées par acétate de cyprotérone avec progression de la tumeur sous traitement et régression à l'arrêt (61,62).

Le méningiome est une tumeur du cerveau généralement hormonodépendante et bénigne (61,63). Elle possède des récepteurs à la progestérone et l'utilisation d'un progestatif, surtout à forte dose pourrait donc jouer un rôle dans cette pathologie (61). Cependant, on ne sait pas encore si le progestatif est responsable de l'induction de la tumeur ou juste d'une augmentation de son développement (62,63).

Il a été démontré un lien entre la dose d'acétate de cyprotérone et la durée d'exposition, et le risque de développer un méningiome. Ainsi, d'après l'étude de Gil *et al*, les patientes recevant des doses élevées d'acétate de cyprotérone pendant une longue période de plusieurs années, ont un risque relatif de méningiome augmenté de 11,4 par rapport aux femmes n'en recevant pas (64). Aujourd'hui, on sait qu'il existe une relation probable entre l'administration prolongée d'acétate de cyprotérone à des dosages supérieurs à 25 mg/j et l'observation de méningiomes (61,62).

De plus, l'âge de la patiente est également un facteur à prendre en compte dans l'apparition de cette pathologie. En effet, une étude épidémiologique réalisée à partir des données de l'assurance maladie a démontré une prévalence de méningiomes plus forte chez des femmes plus âgées traitées par acétate de cyprotérone pendant une longue période (63).

Ainsi, l'utilisation de l'Androcur® est à évaluer en fonction du contexte et du rapport bénéfice/risque. Compte tenu de son efficacité remarquable dans l'hirsutisme sévère, son utilisation reste tout de même envisageable chez des femmes jeunes bien informées et sans antécédents de méningiome, pendant une période de temps réduite et à la dose minimale efficace (63). Pour se faire, l'Androcur® doit désormais être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an, en même temps que la réévaluation de la nécessité de la poursuite du traitement (60).

Il est également important de rappeler aux femmes utilisatrices que la patience est de rigueur dans ce type de prise en charge. En effet, l'Androcur® montre ses premiers effets en 3 mois sur la séborrhée et l'acné (hors AMM), et au bout de 6 mois sur l'hirsutisme. Ainsi, un minimum de 1 an de traitement est nécessaire pour assurer une bonne efficacité. Un relai par un oestroprogestatif de dernière génération est tout à fait envisageable par la suite (7).

Son action anti-gonadotrope étant pleinement assumée à la dose de 50 mg/j, sa prise pendant une durée consécutive de 20 ou 21 jours par mois assure un effet contraceptif dès le 1<sup>er</sup> cycle (7). Cependant, même si l'acétate de cyprotérone assure à lui seul l'activité anti-gonadotrope, il est associé au 17-B-oestradiol pendant ces 20 ou 21 jours de traitement afin d'éviter une atrophie de l'endomètre et les métrorragies causées par l'utilisation du progestatif seul(7).

### **C. La spironolactone**

La spironolactone (Aldactone®) est le chef de file des médicaments anti-minéralocorticoïdes, s'opposant aux effets de l'aldostérone (50,62). Elle est prescrite en France pour le traitement de l'hypertension artérielle ou des œdèmes grâce à ses effets diurétiques. Cependant, elle est utilisée depuis de nombreuses années aux Etats-Unis (7) et depuis peu en France hors AMM, pour le traitement de l'hyperandrogénie et en particulier pour le traitement de l'hirsutisme en 2<sup>ème</sup> intention, lorsque l'acétate de cyprotérone est mal toléré, contre indiqué ou refusé par la patiente (62,65).

En effet, la spironolactone est un dérivé de la progestérone aux propriétés anti-androgéniques à forte dose (7,8,40,62). Elle antagonise les récepteurs aux androgènes et permet l'inhibition de la stéroïdogénèse ovarienne et surrénalienne. De plus, elle entraîne également une baisse d'activité de la 5-alpha-réductase (50).

La posologie journalière utilisée dans l'hyperandrogénie se situe entre 100 et 200 mg/j en continu (7,40,62). Cette spécialité doit être associée à une contraception, le plus souvent oestroprogestative car à l'inverse de l'acétate de cyprotérone, elle ne possède pas d'activité anti-gonadotrope (7). Cela permet par ailleurs de remédier au principal effet indésirable retrouvé avec la spironolactone, à savoir les troubles du cycles (aménorrhée, modification de l'abondance des règles, spotting, raccourcissement du cycle...) (7,40,62) La spironolactone étant également potentiellement tératogène et pouvant induire une féminisation des fœtus males, cette contraception est désormais obligatoire en association avec l'Aldactone® (36,50,62). Pour finir, l'adjonction de ce traitement à la pilule oestroprogestative de dernière génération entraîne une action synergique de l'effet anti androgénique, et donc un

meilleur résultat sur les symptômes de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, alopecie) (40,50,62).

Afin de juger de son efficacité et de sa tolérance, une étude a été réalisée à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHU de Lille, dans laquelle ses effets ont été évalués en relai de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone (62). D'un point de vue clinique, environ 90% des patientes ont remarqué une stabilité de leur acné par rapport au traitement par l'Androcur®, 76% des patientes n'ont remarqué aucune différence entre les 2 traitements en ce qui concerne l'hirsutisme (les observateurs n'ont d'ailleurs pas retrouvés de différences au niveau du score de Ferriman et gallwey), et 82% des femmes étaient satisfaites de l'effet de la spironolactone sur leur alopecie. D'un point de vue biologique, les prélèvements sanguins montrent une diminution significative des taux de testostérone et de delta-4-androsténédione avec les 2 types de traitements, comparativement à l'absence de thérapeutique (62).

Cela témoigne donc, comme de nombreuses autres études, de la non infériorité de la spironolactone dans le traitement de l'hyperandrogénie, par rapport aux autres anti-androgènes et notamment par rapport à l'acétate de cyprotérone (62). Ce dernier présentant de nombreux effets indésirables (prise de poids, troubles de l'humeur, dysménorrhées, baisse de libido, perturbations du bilan hépatique, troubles cutanés et plus récemment méningiomes (60,62)), la spironolactone pourrait donc être une bonne alternative pour traiter l'hyperandrogénie, d'autant plus que ses effets néfastes sont bien moindres et bien mieux tolérés. L'Aldactone® peut être responsable d'une asthénie, de mastodynies, de troubles du cycle, de polyurie, voire d'une augmentation de la kaliémie et d'une hypotension dans de rares cas, de par ses propriétés diurétiques (50,62). Cela reste rare et supportable par les patientes, il n'y a pas eu d'interruption de traitement dans l'étude sous prétexte d'intolérance au traitement.

Cependant, la spironolactone ayant été prise en même temps qu'une contraception oestroprogestative dans la plupart des cas, et en relai d'une longue période de traitement par l'acétate de cyprotérone, les résultats de cette étude peuvent présenter un biais car on ne connaît pas la part de chaque molécule dans les améliorations des symptômes de l'hyperandrogénie. En effet la pilule oestroprogestative est responsable d'une activité anti-gonadotrope voir anti-androgénique en fonction de sa génération, qui peut s'ajouter aux effets anti-androgéniques de la spironolactone et en augmenter

l'efficacité. L'acétate de cyprotérone quant à lui, a pu entraîner une diminution des symptômes cliniques et biologiques avant la prise de la spironolactone (62).

Un paramètre a tout de même subi une modification au cours de l'étude lors du relai entre l'acétate de cyprotérone et la spironolactone. Il s'agit du BMI. En effet ce dernier avait tendance à diminuer 6 mois après la mise en place de la spironolactone. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'acétate de cyprotérone provoquait une prise de poids et donc une augmentation du BMI comparativement à l'absence de traitement (BMI = 30,5 kg/m<sup>2</sup> sans traitement VS BMI = 34,0kg/m<sup>2</sup> avec l'acétate de cyprotérone). La moyenne des BMI retrouvée avec la spironolactone était de 29,5 kg/m<sup>2</sup> (62).

Ainsi, la spironolactone, associée à certaines règles hygiéno-diététiques, serait davantage bénéfique chez les femmes obèses ou en surpoids présentant une hyperandrogénie, le surpoids entraînant une augmentation de l'insulinorésistance responsable d'une aggravation de l'hyperandrogénie.

#### **IV. Les traitements complémentaires de l'acné**

Il existe des traitements symptomatiques de l'acné à la fois par voie locale et par voie systémique qui peuvent précéder ou soutenir une thérapeutique curative à base d'anti-androgènes.

##### **A. Les traitements locaux**

Les différents traitements locaux actuellement disponibles en France pour le traitement de l'acné sont répertoriés dans les tableaux ci-dessous (Tableaux 4, 5 et 6). Ils peuvent être regroupés en 3 grandes catégories à savoir : les rétinoïdes kératolytiques pour les acnés plutôt rétentionnelles, les bactéricides anti-inflammatoires et les antibiotiques anti-inflammatoires pour le traitement des acnés inflammatoires modérées à sévères. L'ensemble des informations sont issues du résumé des caractéristiques des produits évoqués ou du Vidal (66–73).

|                                      |                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                              |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <b>Les rétinoïdes kératolytiques</b>                                                                                                                                                                                       |                                                        |                                                                                                              |
| <b>Mode d'action</b>                 | Lyse du bouchon de cornée permettant le passage du sébum (inhibition de la différenciation, de la prolifération et de la cohésion des kératinocytes)                                                                       |                                                        |                                                                                                              |
| <b>Indication</b>                    | Acnés légères (rétentionnelles) à sévères seuls ou en association avec d'autres traitements locaux                                                                                                                         |                                                        |                                                                                                              |
| <b>Exemples de spécialités</b>       | Trétinoïne (Effederm®, Retacnyl®)                                                                                                                                                                                          | Isotrétinoïne (Roaccutane gel®)                        | Adapalène® (Différine®)                                                                                      |
| <b>Principaux EI</b>                 | Irritation, sécheresse cutanée<br>Phototoxicité<br>Délai d'efficacité long, entre 4 et 6 semaines<br>Exacerbation de l'acné au début de traitement (recrudescence de la séborrhée, conséquence de l'irritation de la peau) |                                                        |                                                                                                              |
| <b>Recommandations d'utilisation</b> | De 1j/2 à 2x/j en massage léger, de préférence le soir<br>Irritants, donc alternance le matin avec une crème hydratante<br>Sa laver les mains après utilisation<br>Ne pas s'exposer au soleil                              |                                                        |                                                                                                              |
| <b>Spécificités</b>                  | Dérivé acide de la vitamine A                                                                                                                                                                                              | Moins irritant et moins phototoxique que la trétinoïne | Activité kératolytique moins bonne donc moins efficace que les 2 autres mais mieux toléré car moins irritant |
| <b>Contre-indications</b>            | Grossesse ou femme planifiant une grossesse                                                                                                                                                                                |                                                        |                                                                                                              |

**Tableau 4** : Les rétinoïdes kératolytiques dans le traitement de l'acné

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <b>Les bactéricides anti-inflammatoires</b>                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mode d'action</b>                 | Dégradation des propionibactéries et de leur lipase => moins de facteurs chimiotactiques attirant les PNN et moins de transformation du sébum en AG irritants donc moins d'inflammation<br><br>Petite action kératolytique et anti-séborrhéique |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Indication</b>                    | Acné inflammatoire papulo-pustuleuse en 1 <sup>ère</sup> intention                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Exemples de spécialités</b>       | Peroxyde de Benzoyle (Cutacnyl®, Curaspot® non listé)                                                                                                                                                                                           | Acide Azélaïque (Finacea®)                                                                                                                                                                      |
| <b>Principaux EI</b>                 | Très irritant, surtout au début<br><br>Sècheresse et déshydratation cutanée<br><br>Réaction allergique, phototoxicité<br><br>Décoloration des vêtements, des cheveux, des phanères                                                              | Sècheresse cutanée et prurit<br><br>Moins irritant que le cutacnyl®.<br><br>Non photosensibilisant (utilisation possible le matin)                                                              |
| <b>Recommandations d'utilisation</b> | De 1j/2 à 2x/j en massage léger, de préférence le soir<br><br>Irritants, donc alternance le matin avec une crème hydratante<br><br>Sa laver les mains après utilisation, le curaspot® se rince après 5 min                                      |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Spécificités</b>                  | Différentes concentrations à adapter en fonction de la tolérance et de l'épaisseur de la peau :<br><br>Visage : 2,5% voir 5%<br><br>Dos : 5 voir 10%                                                                                            | Action plus lente que le peroxyde de Benzoyle : attendre plus de 4 à 6 semaines pour voir les résultats.<br><br>Durée de traitement d'au - 12 mois<br><br>Non remboursé par la sécurité sociale |
| <b>Contre-indications</b>            | Avec tous les autres traitements locaux car il les dégrade (sauf adapalène).<br><br>Epiduo : association adapalène + peroxyde de Benzoyle 2,5 % : 1x/j le soir,<br>Non remboursé                                                                |                                                                                                                                                                                                 |

**Tableau 5** : Les bactéricides anti-inflammatoires locaux dans le traitement de l'acné



|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <b>Les antibiotiques anti-inflammatoires</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Mode d'action</b>                 | Action antibactérienne sur les Propionibacteries s'accompagnant d'une action anti-inflammatoire.                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Indication</b>                    | Acné inflammatoire papulo-pustuleuse en 2 <sup>ème</sup> intention                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Exemples de spécialités</b>       | Érythromycine (Eryfluid®, Erythrogel®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Clindamycine (Dalacine T Topic®, Zindacline®)                                                                                                                                                                             |
| <b>Principaux EI</b>                 | <p>Bonne Tolérance mais à éviter au niveau des muqueuses (peu sècheresse)</p> <p>Pas de photosensibilisation donc utilisation possible le jour</p> <p>Au long court : développement d'une flore résistante donc à utiliser en alternance avec d'autres produits (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde si intolérance au peroxyde)</p> <p>Réactions allergiques</p> |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Recommandations d'utilisation</b> | <p>De 1 à 2x/j en massage léger, souvent le matin</p> <p>Ne pas utiliser plus de 3 mois consécutifs</p>                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Spécificités</b>                  | <p>Antibiotique local le + utilisé</p> <p>Gel ou solution alcoolique</p> <p>Souvent en alternance avec le peroxyde de Benzoyle</p> <p>Utilisable pendant la grossesse</p>                                                                                                                                                                                       | <p>Précaution si utilisation large et prolongée (dos) car le passage systémique permet la sélection du clostridium difficile pouvant entraîner des colites pseudo membraneuses</p> <p>Retrait du marché le 03/08/2021</p> |
| <b>Contre-indications</b>            | Pas d'association avec un antibiotique systémique car augmente les risques de développement de résistance                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |

**Tableau 6** : Les antibiotiques anti-inflammatoires locaux dans le traitement de l'acné

## **B. Les traitements systémiques**

Un traitement systémique s'impose lorsque l'acné ne répond pas ou trop peu aux traitements locaux. Parmi ces traitements per os, nous pouvons retrouver les cyclines, le zinc et en dernier recours l'Isotrétinoïne.

### **1) Les cyclines**

Les cyclines sont des antibiotiques inhibant la synthèse des protéines bactériennes. Elles sont particulièrement actives sur la *Propionibacterium acnes*, bactérie responsable du développement de l'acné inflammatoire. C'est pourquoi, elles sont indiquées dans le traitement de l'acné inflammatoire papulo-pustuleuse étendue, lorsque les traitements locaux ne suffisent pas, et pendant une durée minimale de 3 mois (74,75) .

Les molécules les plus fréquemment prescrites sont référencées dans le tableau ci-dessous :

| Molécules | <b>Doxycycline</b> (Doxyllis®, Tolexine®) | <b>Lymécycline</b> (Tetralysal) |
|-----------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| Posologie | 100 mg/j le soir                          | 150 mg 2x/j ou 300 mg 1x/j      |

Elles sont souvent associées à un traitement local kératolytique ou au cutacnyl®. En revanche, elle ne doivent pas être combinées à un autre antibiotique, que ce soit par voie orale ou systémique afin de limiter les résistances.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, nous pouvons retrouver une photosensibilité importante ainsi que la création d'ulcères œsophagiens. Il est donc vivement recommandé de limiter au maximum les expositions solaires (prise le soir) et que l'administration se fasse avec une grande quantité d'eau en évitant la position allongée dans l'heure suivante afin d'empêcher les lésions de l'œsophage (74,75).

Ces molécules sont contre-indiquées à partir du 4<sup>ème</sup> mois de la grossesse, en cas d'allaitement et chez les enfants de moins de 8 ans en raison d'une complexification du calcium dentaire ayant pour conséquence une coloration permanente des dents et une hypoplasie de la maille dentaire chez le jeune enfant ou une malformation du bourgeon dentaire chez le fœtus. Sur ce même principe de complexation, elles sont à prendre à distance de 2h de certains minéraux, comme le fer ou le zinc, afin d'éviter une diminution d'absorption des cyclines (74,75).

Enfin, l'administration de cyclines ne doit jamais être associée à l'Isotrétinoïne par voie orale en raison d'une augmentation trop importante de la production du liquide céphalo-rachidien pouvant entraîner une augmentation de la pression intracrânienne provoquant des céphalées voir des convulsions dans les cas les plus sévères (74,75).

## 2) Le zinc

Le zinc est présent sous forme de gluconate de zinc dans les spécialités Effizinc® ou Rubozinc®. Il est utilisé dans le traitement des acnés inflammatoires mineures à modérées grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et anti-séborrhéiques. Il peut être utilisé en association aux cyclines, à condition de respecter un intervalle de 2h entre les deux molécules. Cependant, il peut être intéressant également de l'utiliser en alternative aux cyclines dans certaines situations particulières comme une acné pré-pubertaire, durant les périodes de fortes expositions solaires car il n'est pas photosensibilisant ou en cas de grossesse.

Il est administré à la posologie de 30 mg par jour en une seule prise (soit 2 gélules) pendant 3 mois puis diminué à 15 mg par jour par la suite. Il est à prendre à distance des repas pour en améliorer l'absorption et avec un grand verre d'eau pour éviter les gastralgies. Il est recommandé de ne pas s'allonger dans les 30 min qui suivent son ingestion. De plus, son administration concomitante avec des sels de fer ou de calcium perturbe son assimilation par l'organisme, il est donc important de respecter un intervalle de 2h avec ces minéraux, tout comme avec les cyclines (76).

Il est parfois substitué par du zinc sous forme amino-chélaté afin de favoriser son absorption par l'organisme et de diminuer les risques d'intolérances digestives.

### 3) L'Isotrétinoïne systémique (Roaccutane®)

L'Isotrétinoïne par voie orale est le traitement de dernier recours des acnés sévères résistantes à des cures appropriées de traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (acné nodulaire ou susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) (77).

L'Isotrétinoïne utilisée par voie systémique entraîne une atrophie de la glande sébacée par apoptose des sébocytes ainsi qu'une diminution de l'hyperkératinisation canalaire et de l'inflammation au niveau du derme. Elle a donc une action kératolytique, anti-séborrhéique et anti-inflammatoire très efficace.

Cependant, son utilisation est restreinte et très surveillée en raison des effets indésirables qu'elle peut entraîner et notamment de son puissant effet tératogène. Une contraception efficace est obligatoire pour débuter ce traitement et un programme de prévention de la grossesse est mis en place et doit être scrupuleusement respecté et compris par les patientes.

Les modalités de prescription, de délivrance et d'utilisation de ce médicament sont référencées dans le tableau ci-dessous (77) :

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Modalités de prescription</b></p> | <p><b>Prescription initiale par un dermatologue</b> après vérification du respect des conditions du programme de prévention de la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acné sévère</li> <li>- Compréhension du risque tératogène</li> <li>- <b>Contraception efficace à compter d'un mois avant le début du traitement et jusqu'à un mois après la fin du traitement.</b></li> <li>- Acceptation d'un suivi rigoureux et de réalisation de tests de grossesse chaque mois.</li> </ul> <p>La patiente doit signer un accord de soin et de contraception et le dermatologue lui remet un carnet de suivi dans lequel devront être indiqués les dates et les résultats des tests de grossesse (annexe 3).</p> <p><b>Renouvellement</b> possible par tout médecin</p> <p>La prescription est faite pour un <b>mois maximum et n'est pas renouvelable</b> en raison de la nécessité de la vérification d'un test de grossesse négatif à réaliser dans les <b>3 jours précédents la prescription</b>. Le dernier test doit être réalisé 5 semaines après la fin du traitement en raison de la ½ vie longue de l'Isotrétinoïne.</p> |
| <p><b>Modalités de délivrance</b></p>   | <p>Délivrance dans les <b>7 jours qui suivent la prescription</b>.</p> <p>La patiente doit <b>présenter son carnet de suivi</b> stipulant la réalisation d'un test de grossesse négatif dans les 3 jours précédant la date de prescription du médecin. A chaque délivrance, le pharmacien appose le cachet sur la case du mois correspondant.</p> <p>Pas de renouvellement exceptionnel.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Posologie</b></p>                   | <p>Le traitement est débuté à la dose de <b>0,5 mg/kg/j</b> puis ajustement possible jusqu'à <b>1mg/kg/j</b> en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance des effets indésirables pendant une durée de 16 à 24 semaines. L'efficacité du traitement se poursuit jusqu'à 8 semaines après son arrêt.</p> <p>Les capsules sont à prendre <b>pendant les repas en 1 ou 2 prises par jour.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Effets indésirables majeurs</b></p> | <p>Les effets indésirables sont dose-dépendants et réversibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sècheresse cutanéomuqueuse +++ :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sècheresse cutanée : utilisation de pains sans savon, de crème hydratante, pas d'épilation à la crème dépilatoire ou à la cire...</li> <li>• Sècheresse oculaire : larmes artificielles +++ et pas de port de lentilles.</li> <li>• Sècheresse nasale : crème nasale grasse, risque de saignements.</li> <li>• Chéilite : sècheresse des lèvres : baumes +++</li> <li>• Érythème et desquamation faciale.</li> </ul> </li> <li>- <b>Troubles métaboliques</b> avec perturbation du bilan : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation des transaminases avec risque de cytolyse hépatique (arrêt du TT si les transaminases dépassent 2 à 3 fois la norme).</li> <li>• Augmentation des triglycérides, du LDL cholestérol et de la glycémie.</li> </ul> </li> <li>- <b>Phénomènes dépressifs.</b></li> <li>- <b>Tératogène</b></li> <li>- <b>Photosensibilisation</b></li> <li>- <b>Augmentation de la pression intracrânienne.</b></li> </ul> |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CI absolues</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avec <b>tout autre traitement anti-acnéique</b> (locaux et systémiques) car fort effet anti-séborrhéique donc trop de risque de sècheresse et d'irritation.</li> <li>- Avec les <b>cyclines et autres rétinoïdes</b> systémiques car augmentation de la production de LCR et augmentation de la pression intracrânienne avec risque de convulsions.</li> <li>- <b>Exposition solaire</b> : risque de brulures.</li> <li>- <b>Grossesse et allaitement.</b></li> </ul> |
| <b>Suivi biologique</b> | <p><b>Test de grossesse mensuel</b> dans les 3 jours qui précèdent la prescription. Le dernier test est à réaliser 5 semaines après l'arrêt du traitement.</p> <p><b>Bilan lipidique et hépatique mensuel</b> avec dosage des triglycérides, du cholestérol, de la glycémie, et des transaminases.</p>                                                                                                                                                                                                         |

**Tableau 7** : Les modalités de prescription, de délivrance et d'utilisation du Roaccutane®

#### 4) Les règles hygiéno-diététiques

Il est important de rappeler aux patientes les bons comportements à adopter face à leur acné. Il convient donc d'éviter les agressions manuelles des comédons, ce qui pourrait entraîner une inflammation et une infection du derme, de procéder à un démaquillage rigoureux le soir ainsi que de nettoyer régulièrement les outils de maquillage. Le nettoyage de la peau est indispensable chaque soir avec un produit adapté à son type de peau. Il est nécessaire d'attirer l'attention de la patiente sur le caractère potentiellement irritants de certains savons liquides ou solutions antiseptiques. Il vaut mieux préconiser l'utilisation de gels nettoyants ou de pains dermatologiques.

De plus, la plupart des traitements locaux s'appliquent le soir car ils peuvent assécher la peau et certaines peuvent être photosensibilisantes. Il est également important d'appliquer une crème hydratante chaque matin afin de compenser les effets desséchants des traitements.

Le soleil est également à proscrire en cas d'acné. En effet, même s'il réduit transitoirement le caractère inflammatoire des lésions au départ, il a tendance à entraîner un épaissement de la peau et une poussée d'acné réctionnelle par la suite. De plus, il existe un certain nombre de traitements incompatibles avec une éventuelle exposition solaire.

Enfin, il faut rappeler que la patience est de rigueur dans ce type de prise en charge. 2 à 3 mois sont souvent nécessaires afin d'obtenir un résultat appréciable. Il faut donc favoriser l'observance même si le résultat n'est pas immédiat.

## **V. Les traitements complémentaires de l'hirsutisme**

### **A. L'épilation**

Dans le domaine cosmétique, de nombreuses autres pratiques se sont développées afin de diminuer l'hirsutisme, en complément des traitements hormonaux vu précédemment. Les techniques d'épilation par arrachage physique des poils sont les plus utilisées car elles permettent un retrait des poils avec leurs racines (épilation à la cire, épilateur électrique...), contrairement aux techniques dépilatoires qui elles, ne permettent d'extraire le poil qu'à sa surface sans atteindre le bulbe (rasage, crème dépilatoire), ce qui entraîne généralement une repousse plus rapide et plus épaisse.

Depuis quelques années, « l'épilation définitive » acquiert un succès grandissant car elle permet un résultat à long terme. Deux techniques sont mises en avant afin de brûler le poil en profondeur par atteinte de la mélanine du bulbe : le laser et la lumière pulsée. La technique du laser n'est réalisée qu'en milieu médical par des



dermatologues, car elle utilise un faisceau puissant d'une longueur d'onde unique permettant de détruire la racine du poil de façon ciblée. La lumière pulsée quant à elle, peut être proposée dans des cabinets esthétiques car elle émet plusieurs longueurs d'ondes de plus faibles énergies. Ces techniques permettent une élimination définitive des poils en quelques séances. Cependant, il est important de faire attention aux risques de brûlures, surtout avec les lumières polychromatiques. De plus, ces techniques sont plus efficaces sur les peaux blanches présentant une pilosité foncée car le contraste de la peau avec la mélanine du poil est plus important (36).

## **B. L'Eflornithine**

De plus, il existe une crème appelée Vaniqa® composée d'éflornithine, Cette dernière inhibe de façon irréversible l'ornithine décarboxylase, enzyme participant à la production du poil par le follicule pileux. Elle est indiquée dans le traitement de l'hirsutisme facial de la femme lorsqu'elle est appliquée deux fois par jour pendant au moins 8 semaines. Elle permet ainsi de ralentir la croissance du poil (7,8,36,78).

## **C. Le finastéride**

Pour finir, une molécule n'ayant pas d'AMM dans cette indication attire tout de même l'attention des chercheurs dans ce domaine. Il s'agit du finastéride, utilisé en pratique courante pour le traitement de l'alopecie masculine et de l'hypertrophie bénigne de la prostate (7). Cette dernière inhibe de façon compétitive la 5-alpha réductase de type 2 qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (7,8,50). Cette DHT étant responsable de la croissance et de la dureté du poil, l'inhibition de sa production devrait entrainer une amélioration des symptômes de l'hirsutisme. Cependant, cette idée reste à étudier car l'isoenzyme la plus présente au niveau du follicule pilosébacé est celle de type 1 (8), la deuxième étant davantage retrouvée au niveau de la prostate. Son utilisation dans cette indication reste donc controversée (7). La dose de 2,5 mg par jour pendant au moins 6 mois semble être suffisante pour en tirer le maximum d'efficacité (7). Comme la spironolactone, ce produit est susceptible d'entrainer une féminisation des fœtus males en cas de grossesse, c'est pourquoi une contraception efficace est nécessaire pendant l'utilisation de ce traitement (7,36,50).

## **VI. Les traitements complémentaires de l'alopecie**

L'alopecie est causée par l'action de la DHT sur les follicules pileux du cuir chevelu. En agissant sur les récepteurs aux androgènes présents à ce niveau, elle est responsable d'un raccourcissement de la phase de croissance du follicule avec pour conséquence une miniaturisation du cheveu jusqu'à sa disparition complète.

### **A. Le Minoxidil®**

Le traitement de première intention de l'alopecie androgénique chez la femme est le Minoxidil® dosé à 2%. (40,79). Il s'agit d'une solution non listée et non remboursée, à appliquer matin et soir sur le cuir chevelu. Son mécanisme d'action est mal connu. Cette molécule était initialement utilisée par voie systémique dans les années 1960 comme traitement anti-hypertenseur par effet vasodilatateur. C'est suite à la découverte d'un effet secondaire, à savoir l'hypertrichose chez les utilisateurs de ce produit, qu'une nouvelle indication par voie topique a été décrite (79). En effet, le minoxidil®, appliqué localement, entraîne une vasodilatation au niveau du cuir chevelu, permettant un afflux sanguin plus important avec une meilleure oxygénation et une meilleure nutrition de la papille dermique. Cela a pour conséquence un ralentissement de la chute des cheveux par prolongation de la phase anagène et une repousse plus dense. Son utilisation provoque une accentuation de la perte des cheveux les quatre premières semaines, suivi d'une repousse observée après 4 à 12 mois d'utilisation. Cependant, un retour à l'état antérieur est remarqué 3 à 4 mois après l'arrêt du traitement(79,80). Il nécessite une grande rigueur et une bonne observance. Les effets indésirables rapportés sont minimes. Il s'agit en général de dermatite de contact, d'allergie ou d'une hypertrichose faciale (79). Le minoxidil dosé à 5% est réservé à l'homme, il est contre-indiqué chez la femme en raison d'un risque d'hypertrichose, en particulier au niveau des régions axillaires et pubiennes.

### **B. Le finastéride**

Le finastéride à 1 mg, doté d'une activité inhibitrice de la 5 alpha-réductase possède une indication pour l'alopecie masculine. L'augmentation de la dose ne permet pas une efficacité supplémentaire. Cependant, il est contre indiqué chez la femme en raison du risque de féminisation des fœtus males (79,81). Seule l'utilisation

du finastéride dans le traitement de l'hirsutisme chez la femme a été étudié hors AMM, en association à une méthode contraceptive (40). Au même titre, le dutastéride, inhibiteur 3 fois plus puissant de l'isoenzyme 1 de la 5 alpha-réductase, pourrait également être utilisé en 2<sup>ème</sup> intention. Cependant, il n'a pas d'AMM dans cette indication et est également contre indiqué chez les femmes (79).

### **C. L'acétate de cyprotérone et la spironolactone**

De plus, les anti-androgènes évoqués précédemment, l'acétate de cyprotérone et la spironolactone, bien que n'ayant pas d'AMM dans l'alopecie, peuvent également être utilisés chez la femme hyperandrogène présentant une calvitie hormonale. Ces dernières agissent en inhibant la synthèse des androgènes, en antagonisant leurs récepteurs et en réduisant l'activité de la 5 alpha -éductase. En effet, d'après un essai clinique réalisé par Sinclair *et al*, dans lequel 80 patientes recevaient soit de l'acétate de cyprotérone, soit de la spironolactone à 200 mg par jour, 44% des femmes ont remarquées une repousse des cheveux sans différence significative entre les 2 types de traitement (79). Ces molécules peuvent éventuellement être associées au minoxidil topique.

### **D. La luminothérapie ou l'injection de plasma riche en plaquettes**

Parmi les autres méthodes pouvant traiter l'alopecie, nous pouvons retrouver la luminothérapie. Il s'agit de casques ou de peignes à usage domestique émettant des radiations laser à une ou plusieurs longueurs d'onde permettant de favoriser le flux sanguin dans le cuir chevelu et de réduire l'inflammation folliculaire. Ces appareils sont à utiliser une dizaine de minutes tous les jours ou plusieurs fois dans la semaine en fonction du type de produit. Ils peuvent engendrer des effets indésirables mineurs tels qu'une sensation de brûlure, une peau sèche ou un prurit (79). D'autres praticiens utilisent la réinjection du plasma riche en plaquettes des patients dans le cuir chevelu. Ce plasma contient de nombreux facteurs de croissance qui permettent de stimuler les follicules pileux.

## **E. Les compléments alimentaires**

De nombreux compléments alimentaires aux propriétés attractives sont proposés sur le marché afin de remédier à cette perte de cheveux. Mais qu'en est-il vraiment ? Les allégations de santé apposées sur les boîtes des compléments alimentaires doivent être au préalable approuvées par l'autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA). La seule allégation autorisée est « Contribue au maintien de cheveux normaux ». Cependant, aucun complément ne peut prétendre enrayer la chute des cheveux. Ainsi, les seuls nutriments disposant de cette allégation sont la biotine (vitamine B8), le zinc et le sélénium. Ces derniers possèdent des propriétés stimulantes et antioxydantes sur la synthèse de la kératine et du collagène. Les autres vitamines du groupe B, la cystine ou encore la levure de bière ont été invalidées par l'agence (82).

## **VII. La régularisation des cycles**

Les irrégularités des cycles causées par les troubles de l'ovulation, et les désordres hormonaux qui en découlent (manque de progestérone et hyperoestrogénie relative) peuvent être responsables à terme d'une hyperplasie de l'endomètre à l'origine de cancer (8,50).

C'est pourquoi, un traitement préventif est nécessaire afin de régulariser les cycles. Il s'agit soit d'un apport progestatif seul dix jours par mois (par exemple, le Duphaston® (dydrogestérone) à 20 mg/j en 2 prises du 16<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle(83)), soit d'un apport oestroprogestatif au sein d'une contraception orale (8,50). Il existe également des pilules uniquement progestatives lorsque l'hyperoestrogénie est trop importante (Lutéran® (acétate de chlormadinone) utilisé 20 ou 21 jours sur 28 ou Slinda®).

En règle générale, les traitements utilisés pour lutter contre l'hyperandrogénie (acné, hirsutisme : diane 35®, androcur®, pilules...) permettent de s'affranchir de ce problème et entraînent une régularisation des cycles de la femme.

Comme mentionné antérieurement, certains médicaments sont utilisés hors AMM dans le cadre du SOPK (spironolactone, diane 35, lutéran, finastéride...). Le rôle du pharmacien en plus de la délivrance classique, est alors de rassurer la patiente qui pourrait se questionner sur la légitimité de ces traitements dans la prise en charge de sa pathologie. De plus, certains traitements utilisés nécessitent une surveillance particulière (Roaccutane®, pilules, lutéran®, androcur®, ...), il est important de créer un réel dialogue avec la patiente afin de s'assurer qu'elle réalise correctement les examens essentiels pour le bon déroulement des traitements (analyse sanguine, IRM,...). Cela incite également la patiente à évoquer d'éventuels effets indésirables ressentis et au pharmacien d'y remédier ou de la rediriger vers son spécialiste.

## **VIII. Le syndrome métabolique**

La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme qui en découle, retrouvées dans certains phénotypes du SOPK sont causées à la fois par l'excès d'androgènes qui provoquent une augmentation de la masse adipeuse viscérale (5,44), mais aussi par la morphologie du récepteur à l'insuline (30). Cette résistance est d'autant plus accentuée par le surpoids et l'obésité. La traduction clinique de cette hyperinsulinisme est le syndrome métabolique dans lequel nous pouvons retrouver des taux anormalement élevés de LDL-cholestérol, de triglycérides, de la glycémie, de la pression artérielle et du tour de taille. Tous ces facteurs auront un impact à plus ou moins long terme sur la santé cardiovasculaire de la patiente (45,46).

C'est pourquoi, des règles hygiéno-diététiques sont à recommander aux patientes dans un premier temps. Le pharmacien est un acteur de santé publique et contribue à l'éducation du patient pour sa santé. Il est en capacité de relayer des informations et recommandations sur les règles hygiéno-diététiques à adopter afin de diminuer l'insulino-résistance. Cela peut se manifester par des conseils dispensés au comptoir sur l'équilibre alimentaire et l'activité physique, par la remise de dépliants ou de brochures aux patientes, par le recours à divers compléments alimentaires ou encore par l'orientation des patientes auprès de diététiciennes, nutritionnistes ou coach sportifs...

Il s'agit avant tout d'adopter un régime alimentaire équilibré associé à une réduction du poids pour les femmes en surpoids (7,8). Cela passe par une réduction des hydrates de carbones dans l'alimentation, la consommation d'aliments riches en oméga 3 et 6 (poissons, fruits à coque, margarine...), la limitation du sel, de l'alcool et des produits transformés, la consommation de fruits et légumes et la réduction des viandes rouges et de la charcuterie au profit de la volaille. La mise en place d'une activité physique régulière (30 min 3x/semaine) et la réduction voir l'arrêt du tabac vont également permettre de diminuer le risque cardiovasculaire chez ces femmes. Ces règles hygiéno-diététiques vont permettre d'améliorer la sensibilité à l'insuline et de diminuer les symptômes du syndrome métabolique.

La diminution du taux d'insuline entraine donc une amélioration du syndrome métabolique et de la qualité de vie, mais permet également d'améliorer l'hyperandrogénie et ses conséquences (acné, hirsutisme, alopecie). Effectivement, l'effet potentialisateur de l'insuline sur la sécrétion ovarienne des androgènes induites par la LH se retrouve nettement abaissé (7,8). Par ce principe, la baisse du taux d'androgènes permet à son tour d'améliorer l'hyperinsulinisme et le syndrome métabolique. De même, la réduction de l'hyperinsulinisme a également fait ses preuves dans l'amélioration de l'ovulation et donc dans l'amélioration des troubles du cycle et de la fertilité (7,8). Il s'agit donc d'un objectif thérapeutique à ne pas négliger dans le SOPK.

Dans le cas où l'application des règles hygiéno-diététiques citées précédemment ne suffirait pas à améliorer le syndrome métabolique et l'hyperinsulinisme, des thérapies peuvent être mises en place afin d'aider la patiente. Parmi celles-ci, nous pouvons retrouver en première intention la metformine, puis les glitazones ou thiazolidinediones.

La metformine est un antidiabétique de la famille des biguanides, n'ayant pas d'AMM dans le SOPK en France (7). C'est un anti-hyperglycémiant potentialisateur de l'action de l'insuline. En effet, elle inhibe la néoglucogenèse hépatique et favorise l'utilisation du glucose par les muscles et le tissu adipeux. La baisse de l'insuline circulante qui en résulte permet d'améliorer le syndrome métabolique, l'hyperandrogénie, l'oligonovulation et la fertilité (7,8). Sa tolérance digestive est assez mauvaise, c'est pourquoi son absorption est préconisée au milieu ou en fin de repas (7).

Les glitazones sont des ligands des récepteurs PPAR- $\gamma$ . Ils potentialisent l'action de l'insuline dans le foie, les muscles et le tissu adipeux mais n'ont qu'un impact minime sur la néoglucogenèse hépatique (7,8). Parmi cette famille de molécules, il existe la troglitazone, la rosiglitazone et la pioglitazone. Cependant, elles ont été retirées du marché en France en raison d'effets indésirables hépatiques et cardiovasculaires trop importants (rétention hydrosodée, atrophie cardiaque, hépatites). Leur effet est équivalent à celui de la metformine mais à l'inverse de cette dernière, ils entraînent une prise de poids et sont tératogènes, ce qui limite leur utilisation dans la prise en charge du syndrome métabolique et de l'infertilité (7,8,52). Certaines glitazones (pioglitazones), agonistes des récepteurs PPAR sont actuellement étudiées dans le cadre de la prise en charge de la NASH.

## **IX. La lutte contre l'anxiété et la dépression**

L'impact psychologique de certains symptômes n'est pas à négliger. En effet, l'acné, l'alopécie ou encore l'hirsutisme peuvent parfois prendre des formes très prononcées et retentir sur le bien être mental et l'estime de soi des patientes. Qui plus est, certaines de ces femmes tentent peut être en vain d'obtenir une grossesse et cela peut s'avérer de plus en plus culpabilisant au fil des échecs. Cela apporte un stress quotidien supplémentaire à ces femmes, chez qui le seuil de résistance au stress et à l'anxiété est déjà globalement plus faible que chez les femmes témoins du même âge. D'autres problèmes de la vie courante peuvent également venir impacter l'humeur, indépendamment de la répercussion des symptômes du SOPK. Il est donc important de considérer le problème dans son entièreté. C'est pourquoi, le pharmacien se doit d'avoir une oreille attentive à ce genre de situation. L'écoute et l'empathie permettent aux patientes de se sentir considérée et en confiance avec leur professionnel de santé.

En fonction des situations rencontrées, le pharmacien pourra être amené à proposer un soutien par la modification du mode de vie et l'application de conseils et de règles hygiéno-diététiques (préconiser des heures régulières de coucher et de levée, une activité physique pendant la journée, éviter la consommation d'alcool et de café qui accentuent l'anxiété, proposer des exercices de relaxation et de méditation pour soulager les tensions nerveuses, éviter l'exposition prolonger aux écrans surtout

le soir, qui peuvent réduire la qualité du sommeil, prendre du temps pour soi, ne pas s'isoler et oser en parler autour de soi).

Il peut également préconiser le recours à la phytothérapie ou à l'aromathérapie afin de soulager le stress et l'anxiété (valériane, passiflore, tilleul, houblon, mélisse, aubépine, eschscholtzia, ballote, lavande vraie, Ylang-ylang, marjolaine, camomille romaine...). De plus, des soins complémentaires avec des professionnels qualifiés peuvent également être suggérés (psychologues, dermatologues, sophrologues...).

Cependant, dans le cadre d'une symptomatique plus lourde, il est plus judicieux de rediriger ces femmes vers des médecins généralistes ou des psychiatres afin d'entamer une prise en charge médicamenteuse à base d'anxiolytiques ou d'antidépresseurs.

## **X. Le myo-inositol**

Le myo-inositol est un sucre appartenant à la famille des inositols et dont la présence est retrouvée dans certains compléments alimentaires destinés aux femmes atteinte de SOPK désireuses d'une grossesse. En effet, ce dernier serait impliqué dans l'insulino-sensibilité et la maturation ovocytaire, améliorant ainsi les chances de grossesse.

Le myo-inositol est le stéréoisomère le plus abondant des inositols. Il est retrouvé au niveau alimentaire dans les fruits, les haricots, les noix ou encore les céréales (aliments riches en phytates). Il existe également une synthèse endogène par le corps humain à partir du glucose-6-phosphate au niveau du foie et du cerveau. Aucune carence n'est à déplorer dans la population générale mais les besoins augmentent au cours de la période péri conceptionnelle et pendant la grossesse (84).



## Le rôle du myo-inositol dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline

Le myo-inositol (MYO) mais aussi le D-chiro-inositol (DCI), un autre stéréoisomère de la famille des inositols joueraient un rôle dans l'insulino-sensibilité. Le D-chiro-inositol est présent à l'état de trace dans l'organisme et est synthétisé par une épimérase insulino-dépendante à partir du myo-inositol (84,85). Leur implication dans la voie de signalisation cellulaire du récepteur à l'insuline a été démontrée. En effet, la fixation de l'insuline sur son récepteur provoque la synthèse de deux seconds messagers dont ils sont précurseurs : les inositolphosphoglycanes (IPG) : MYO-IPG et DCI-IPG. Ces deux seconds messagers stimulent les enzymes permettant d'activer l'absorption du glucose et la glycogénogénèse. Il en résulte alors une diminution de la glycémie (85).

Chez les femmes présentant un SOPK, la fixation de l'insuline sur son récepteur n'aboutit pas à l'enchaînement réactionnel escompté. Comme évoqué précédemment, cela pourrait s'expliquer en partie par la présence d'une variante de ce récepteur ayant une activité amoindrie. Cependant, certaines études ont révélé une hausse de l'élimination urinaire du MYO et du DCI chez les femmes atteintes de SOPK (86). Ainsi, leur disponibilité s'avérant plus faible au niveau tissulaire, il en résulte une diminution de leur conversion en IPG contribuant ainsi à l'insulino-résistance.

L'apport externe de myo-inositol pourrait donc améliorer la voie de signalisation du récepteur à l'insuline et donc l'insulino-sensibilité. En effet, cela a pu notamment être confirmé par une étude ayant comparé l'effet d'une supplémentation en myo-inositol à 2 g/jour sur l'insulino-sensibilité et l'insulino-résistance avant traitement et 8 semaines après. Il en résulte une amélioration de l'insulino-sensibilité par calcul du rapport glycémie/insulinémie et une diminution de l'insulino-résistance par réduction de l'indice HOMA ( $\text{glucose} \times \text{insuline} / 22,5$ ) (87).

## Le rôle du myo-inositol dans l'amélioration de l'hyperandrogénie

L'amélioration de l'insulino-résistance entraîne une diminution de l'insulinémie. Cela a pour conséquence une réduction des taux de LH et de la synthèse des androgènes au niveau de la thèque interne des follicules. L'apport de myo-inositol peut donc également contribuer indirectement à la correction de l'hyperandrogénie et des

symptômes associés (hirsutisme, acné, alopecie). En effet, l'administration de MYO à hauteur de 4 g/j pendant 6 mois permet d'obtenir une baisse de tous les androgènes ainsi qu'une augmentation des taux de SHBG avec une diminution de la testostérone sous forme libre (88).

### Le rôle du myo-inositol dans l'ovogenèse et la fertilité

Le myo-inositol est impliqué dans le bon déroulement de la maturation ovocytaire terminale. En effet, la progression de l'ovocyte jusqu'au stade terminal nécessite l'acquisition des capacités de méiose rendue possible par une libération importante de calcium dans les ovocytes. Or, le myo-inositol régule cette signalisation calcique intra-ovocytaire en permettant cette entrée accrue de calcium. Cela aboutit à l'obtention d'un ovocyte mature et fécondable. Le MYO permet également le bon déroulement des premiers stades du développement embryonnaire (89,90).

Cependant, les taux de myo-inositol au niveau ovarien semblent plus faibles chez les femmes présentant un SOPK. En effet, le MYO peut être transformé en DCI par une épimérase. Cette dernière étant insulino-dépendante, l'hyperinsulinisme retrouvé dans le SOPK entraîne une formation accrue de DCI au détriment du MYO. Or, le DCI provoque une stimulation de la synthèse ovarienne de testostérone. Ainsi, il s'en suit une perturbation du ratio MYO/DCI dans les ovaires (91). Cela a pour conséquence une baisse de la qualité ovocytaire par diminution de la maturation ovocytaire terminale et une élévation des taux de testostérone (84,90).

Ainsi, l'administration de myo-inositol seul à un dosage de 4 g/jour pendant 6 mois entraîne une amélioration de l'ovogenèse et de l'embryogenèse. Cela permet d'obtenir la restauration à divers degrés d'ovulation, de cycles réguliers et de grossesse spontanée (92). De plus, ce dernier apporte également un intérêt dans l'amélioration de la réponse aux traitements inducteurs de l'ovulation. Il permet une réduction de la dose et de la durée d'utilisation des gonadotrophines et abaisse les risques d'hyperstimulation et de grossesse multiple. En effet, les ovocytes matures obtenus sont moindres mais de meilleure qualité (93,94).

En conclusion, l'apport de myo-inositol chez les femmes atteintes de SOPK permet de diminuer l'insulino-résistance, l'hyperandrogénie et les symptômes associés et d'améliorer les cycles ovulatoires, la qualité ovocytaire et la fertilité.

Le myo-inositol est souvent retrouvés dans les spécialités suivantes, associé à l'acide folique et d'autres vitamines et minéraux : Gynositol®, Inofolic®, Oligobs®, Gametix®, Zytolia®... L'acide folique aide à prévenir le défaut de fermeture du tube neural qui est une anomalie fréquente de la grossesse survenant au cours des quatre premières semaines. Il arrive que certaines formes de défaut de fermeture résistent à l'action de l'acide folique. Son association au myo-inositol permet de contre carrer ces résistances et de prévenir la majorité de ces défauts de fermeture du tube neural. Ces compléments alimentaires sont à débiter dès le projet de grossesse et à poursuivre au minimum pendant les 3 premiers mois de la grossesse (95).

## **XI. Quelques remèdes naturels au SOPK**

Au cours de sa pratique officinale et en parallèle des traitements allopathiques mis en place, le pharmacien peut être amené à conseiller quelques remèdes naturels pouvant contribuer à améliorer les symptômes du SOPK et la qualité de vie des femmes. En voici quelques exemples, référencés dans le tableau ci-dessous :

| Type de remède | Nom et partie utilisée         | Vertus bénéfiques pour les symptômes du SOPK                                                                                                                                                              |
|----------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Les plantes    | <b>Les graines de Fenugrec</b> | Régule les cycles menstruels<br>Réduction du nombre de petits follicules<br>Amélioration de la sensibilité à l'insuline                                                                                   |
|                | <b>Le gattilier</b>            | Régularisation des cycles menstruels<br>Régule les taux d'hormones et stimule l'ovulation<br>Améliore la fertilité<br>Lutte contre le syndrome prémenstruel<br>Régule les faibles niveaux de progestérone |

|  |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>La maca</b>                                                                        | Plante adaptogène : améliore le stress et l'anxiété<br>Augmente la libido et la fertilité<br>Maintien d'un bon équilibre hormonal entre œstrogène et progestérone                                                                        |
|  | <b>La racine de curcuma</b>                                                           | Antiinflammatoire et antioxydant puissant<br>Diminue les taux de glycémie et d'insuline à jeun<br>Diminue les taux d'androgènes et l'hirsutisme<br>Améliore l'hyperandrogénie et l'hyperglycémie                                         |
|  | <b>La racine de bardane</b>                                                           | Anti-inflammatoire et anti-infectieuse de la peau<br>Action drainante de la peau et stimulante cutanée et capillaire, Traitement de l'acné<br>Traitement de la chute de cheveux en lotion<br>Action hypoglycémiante                      |
|  | <b>La racine d'ortie</b>                                                              | Propriétés anti androgéniques<br>Anti-inflammatoire et dépuratives de l'épiderme Freine la sécrétion de sébum<br>Traite l'acné et l'hyperséborrhée                                                                                       |
|  | <b>Houblon, sauge, réglisse, graines de lin</b>                                       | Contiennent des phyto-estrogènes s'opposant aux effets des androgènes, diminution des taux de testostérone<br>Diminution de l'hyperandrogénie, de la résistance à l'insuline et améliore la fréquence des ovulations                     |
|  | <b>Valériane, passiflore, mélisse, ballote, lavande, tilleul, aubépine, camomille</b> | Propriétés sédatives, calmantes et anxiolytiques<br>Mélisse si troubles digestifs associés<br>Aubépine en cas de palpitations ou oppression<br>Lavande antibactérienne et antiinflammatoire en application locale sur les boutons d'acné |

|               |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <b>La feuille d'ortie</b>                                                                                    | <p>Propriétés tonifiante du cuir chevelu.</p> <p>Facilite la microcirculation sanguine et l'apport de nutriment vers le bulbe.</p> <p>Contient du silicium constituant de la kératine</p> <p>Freine la chute des cheveux et favorise la pousse</p> <p>Réduit la production de sébum</p>                                                                                                 |
|               | <b>La prêle des champs</b>                                                                                   | <p>Riche en silicium organique</p> <p>Favorise la résistance capillaire</p> <p>Propriétés tonifiante, stimule la circulation sanguine</p> <p>Stimule la pousse des cheveux et ralentit leur chute</p> <p>Régule la production de sébum</p>                                                                                                                                              |
|               | <b>Pensée sauvage</b>                                                                                        | <p>Anti-inflammatoire cutané (acide salicylique) et dépurative de la peau par stimulation du système lymphatique</p> <p>Utilisée dans le traitement de l'acné, le maintien d'une peau saine</p>                                                                                                                                                                                         |
|               | <b>Graines de Nigelle (cumin noir)</b>                                                                       | <p>Permet la régularisation des cycles</p> <p>Améliore la maturation ovocytaire</p> <p>Module les taux d'hormones sexuelles (estradiol, progestérone, testostérone, LH, FSH)</p> <p>Antiinflammatoire cutané : traite l'acné</p> <p>Antioxydante et cicatrisante</p>                                                                                                                    |
| Les vitamines | <b>La vitamine B6 (pyridoxine)</b><br><b>La vitamine B9 (folates)</b><br><b>La vitamine B12 (cobalamine)</b> | <p>Rôle important dans la régulation de l'homocystéine (acide aminé pro inflammatoire associé à un risque cardiovasculaire élevé et à des troubles de la reproduction)</p> <p>Action anti-inflammatoire et diminution de la résistance à l'insuline</p> <p>L'acide folique est importante pour la prévention des anomalie de fermeture du tube neural en cas de désire de grossesse</p> |

|                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | <b>La biotine<br/>(vitamine B8)</b>          | Favorise la synthèse des acides aminés nécessaire à la constitution de la kératine, permet la régénération cellulaire : accentue la pousse des cheveux, améliore l'état de la peau et des ongles                                                                                                                                                                                                  |
|                       | <b>La vitamine D</b>                         | Réduit les taux de testostérone, diminue l'hirsutisme<br>Améliore la régularité des cycles et la fertilité<br>Favorise la perte de poids et l'insulinosensibilité                                                                                                                                                                                                                                 |
|                       | <b>La vitamine E et le<br/>Co-enzyme Q10</b> | Anti-inflammatoire et antioxydantes<br>Diminution de la glycémie et de l'insulinorésistance<br>Diminution de la testostérone et augmentation de la SHBG                                                                                                                                                                                                                                           |
| Les oligo<br>éléments | <b>Le zinc</b>                               | Participe aux fonctions normales du système immunitaire, rôle antiinflammatoire et anti-oxydant<br>Module la synthèse et la sécrétion d'insuline<br>Effet inhibiteur sur la 5-alpha-réductase<br>Utilisé dans l'acné inflammatoire, l'alopécie, la beauté des ongles et de la peau.<br>Joue un rôle dans la régulation de la testostérone. Participe à une fertilité et une reproduction normale. |
|                       | <b>Le sélénium</b>                           | Effet anti-inflammatoire et anti-oxydant<br>Participe au fonctionnement normal du système immunitaire et au maintien d'une chevelure et d'ongles normaux                                                                                                                                                                                                                                          |
|                       | <b>Le magnésium</b>                          | Cofacteurs de nombreuses réactions enzymatiques<br>Rôle dans la gestion des émotions et du stress<br>Rôle dans la régulation de la glycémie et la sécrétion d'insuline                                                                                                                                                                                                                            |

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Les oméga 3</b></p>                | <p>Antioxydants puissants</p> <p>Améliore la résistance à l'insuline et les troubles ovulatoires liés au stress oxydatif</p> <p>Maintien d'une cholestérolémie normale</p> <p>Contribue à réduire les taux de triglycérides et la PA</p> <p>Limite le risque cardiovasculaire</p>                                             |
| <p><b>La N-acétyl-cystéine (NAC)</b></p> | <p>Propriétés antioxydantes et mucolytiques</p> <p>Améliore la qualité des ovocytes et de l'ovulation</p> <p>Fluidifie la glaire cervicale, améliore la fertilité</p> <p>Améliore la sensibilité à l'insuline</p> <p>Améliore l'hyperandrogénie en réduisant les taux de testostérone (limite acné, alopecie, hirsutisme)</p> |

**Tableau 8 : Les remèdes naturels contre le SOPK**

Le pharmacien d'officine constitue le dernier maillon de la chaîne médicale. C'est pourquoi, outre son devoir de dispensation de thérapeutiques, son rôle d'écoute et de conseil est primordial, principalement du fait de la méconnaissance de ce syndrome dans la population générale et de la diversité des symptômes qu'il engendre.

Sa principale mission est la délivrance des traitements prescrits par les médecins dans le cadre de la prise en charge de l'acné, de l'hirsutisme, de l'alopecie ou encore des troubles du cycle, tout en apportant les recommandations adéquates à leur bon usage. Cependant, il peut également conseiller des méthodes complémentaires aux médicaments, soit pour augmenter leur chance d'efficacité (exemples : compléments alimentaires pour lutter contre la chute des cheveux, produits d'hygiène anti-acnéiques, remèdes naturels pour lutter en synergie contre certains symptômes), soit pour atténuer les effets indésirables rencontrés avec certains d'entre eux (exemple : soin anti desséchant sous Roaccutane®). Ce sont des alternatives qui ne sont pas forcément abordées ni prescrites par les professionnels de santé, mais qui peuvent aider les patientes à faire face à leurs symptômes.

### **PARTIE 3 : LES TROUBLES DE LA FERTILITE**

En temps normal, lorsqu'un couple ne parvient pas à concevoir un enfant après un an de rapports sexuels réguliers sans contraception, un bilan de débrouillage d'infertilité est mis en place. Il s'agit d'une série d'examens réalisés à la fois chez la femme, mais aussi chez l'homme, afin de trouver et de traiter la ou les causes de l'infertilité (96). Les principaux examens réalisés selon le sexe, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous :

|                 | Femme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Homme                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interrogatoire  | <p>Age et mode de vie (sédentarité, tabac, alcool, drogue...)</p> <p>ATCD gynécologique (gestité, ATCD IVG, d'IST ou de chirurgie ovarienne ou pelvienne)</p> <p>Durée et régularité des cycles.</p> <p>Dysménorrhée, dyspareunie.</p> <p>ATCD médicaux (maladies auto-immunes, diabète...)</p> <p>ATCD familiaux (diabète, ménopause précoce, SOPK, cancer gynécologiques...)</p> | <p>Age et mode de vie</p> <p>ATCD génitaux (cryptoridie, torsion ou traumatisme testiculaire, malformations, ATCD IST, oreillons, chimio ou radiothérapie)</p> <p>ATCD médicaux et familiaux.</p> |
| Examen clinique | <p>Taille et poids =&gt; IMC</p> <p>Signes d'hyperandrogénie (acné, hirsutisme, alopecie)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Taille et poids =&gt; IMC</p> <p>Pilosité, gynécomastie</p>                                                                                                                                    |



|                                  |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                         |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Examen des seins (galactorrhée)<br><br>Examen gynécologique et frottis<br>si le dernier > 3 ans                                                                                 | Examen génital<br>(varicocèle, volume<br>testiculaire,<br>malformations)                                                |
| Imagerie                         | Échographie pelvienne (aspect<br>utérus, endomètre, ovaires,<br>réserve ovarienne)<br><br>Hystérosalpingographie<br>(perméabilité tubaire)                                      | Échographie testiculaire                                                                                                |
| Biologie                         | 17-OH-progestérone, œstradiol,<br>testostérone totale, SHBG,<br>SDHEA, prolactine, TSH,<br>éventuellement AMH                                                                   | Spermogramme (couleur,<br>viscosité, volume, pH,<br>numération, mobilité,<br>vitalité, globules blancs,<br>morphologie) |
| Test post-coïtal ou<br>de Huhner | Analyse de l'interaction sperme/glaire cervicale après un<br>rapport en pré-ovulatoire (qualité de la glaire cervicale et du<br>comportement des spermatozoïdes dans la glaire) |                                                                                                                         |

**Tableau 9** : Examens réalisés dans le cadre du bilan de débrouillage de l'infertilité

Il arrive parfois que ce bilan de débrouillage d'infertilité révèle un SOPK non connu chez la femme. Cependant lorsque qu'une pathologie telle que le SOPK est déjà connue, ou que la femme a plus de 35 ans, ce bilan est réalisé non pas à l'issue de la première année de tentatives, mais après 6 mois, dans le but de ne pas retarder la mise en place d'un traitement ou d'une procédure d'aide à la procréation.

## **I. Les traitements de l'infertilité dans le cadre du SOPK**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les problèmes ovulatoires retrouvés dans certains phénotypes de SOPK sont responsables de troubles du cycle et d'infertilité. En effet, l'infertilité par anovulation est retrouvée chez 20 à 75% des femmes SOPK, ce qui fait du SOPK la 1<sup>ère</sup> cause d'infertilité chez les femmes en âge de procréer (5(96)).

La prise en charge de cette infertilité repose tout d'abord sur des traitements médicamenteux permettant d'induire une ovulation. En cas d'échecs de ces traitements ou lorsque le bilan de débrouillage a révélé d'autres causes d'infertilités (pathologie tubaire, infertilité masculine, ...), le recours à l'aide médicale à la procréation (AMP) par insémination intra-utérines ou FIV peut alors être envisagé (7).

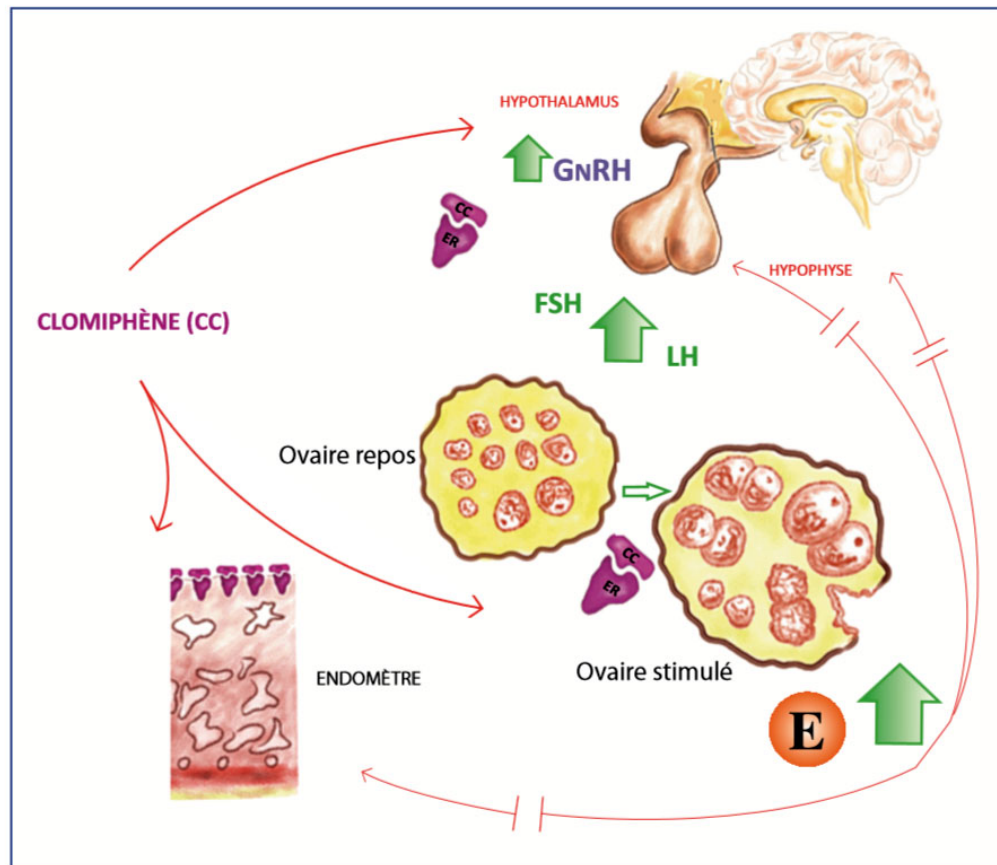
### **A. Les traitements médicamenteux par induction de l'ovulation**

La stratégie thérapeutique va être de mimer la fenêtre de FSH afin de déclencher une ovulation. En effet, cette fenêtre fait défaut dans le SOPK suite à l'excès d'AMH et d'IGFBP4 (inhibiteurs de l'action de la FSH). Le recrutement du follicule dominant et l'ovulation n'ont donc pas lieu. Il existe deux thérapeutiques différentes : le citrate de clomifène par voie orale, et les gonadotrophines par voie injectable. Nous verrons ensuite qu'il existe une alternative à ces méthodes, à savoir le recours à la chirurgie par le drilling ovarien.

#### **1) La voie orale : le citrate de clomifène (Clomid®)**

Le citrate de clomifène est un anti-œstrogène, antagoniste des récepteurs aux œstrogènes sur l'hypothalamus. Son rôle est d'inhiber le rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur la sécrétion de FSH (*Fig 25*). Cela entraîne une élévation de la FSH responsable de la maturation folliculaire (7,50,96–98). Une dose de 50 mg est administrée une fois par jour pendant 5 jours du 2<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> jour du cycle ou du 3<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> jour, après le début d'une hémorragie de privation naturelle ou induite par le sevrage d'un progestatif (duphaston) (7,50,97,98).

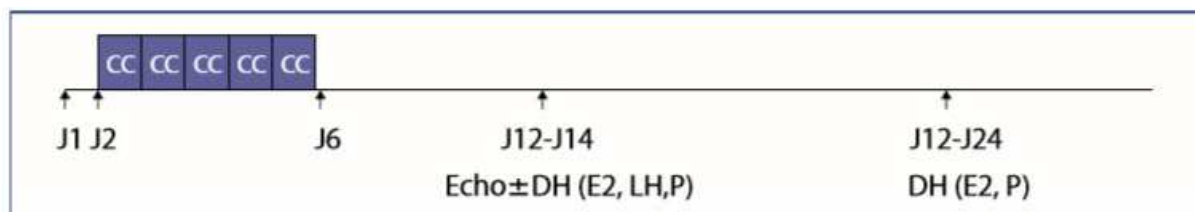
A son arrêt, les œstrogènes sécrétés par les follicules en croissance vont pouvoir reprendre leur rétrocontrôle négatif sur leurs récepteurs hypothalamique. Cela aura pour conséquence une baisse de la sécrétion de FSH. La fenêtre de FSH est donc rétabli artificiellement. Un follicule dominant peut être sélectionné et son pic sécrétoire d'œstrogènes permettra l'induction d'un pic de LH et une ovulation 6 à 12 jours après la prise du dernier comprimé. Un test de grossesse sanguin peut être effectué dès le 9<sup>ème</sup> jour suivant l'ovulation.



**Figure 25** : Le mode d'action du citrate de clomifène (98)

Ce traitement nécessite un suivi par monitoring échographique. En effet, une échographie est réalisée au 12<sup>ème</sup> jour du cycle afin de contrôler la croissance des follicules, l'épaisseur de l'endomètre et la taille du ou des follicules qui semblent être dominants (*Fig 25*) (7,96,98). Cela permet de prévoir le moment de l'ovulation et de programmer les rapports sexuels. Le citrate de clomifène peut être responsable d'une hyperstimulation aboutissant à une grossesse multiple dans 11% des cas (96), cela peut éventuellement être visible à l'échographie si deux follicules ont une taille pré-ovulatoire (98). Il est important de questionner le couple au préalable sur la poursuite ou non du processus en cas d'éventuelle grossesse gémellaire.

Un dosage de la progestérone est effectué entre J23 et J26 permettant d'attester ou non d'une ovulation (*Fig 26*) (98). Si l'ovulation n'a pas eu lieu, dans un souci de gain de temps, il est possible de mettre la femme sous progestatif pendant une courte période afin de déclencher une hémorragie de privation et le début d'un nouveau cycle(7,97).



**Figure 26** : Les modalités d'administration et de suivi du Clomid® (98)

Le Clomid® peut être prescrit sur une durée maximale de 6 cycles (7,50,97). La posologie peut être augmentée à 100 mg voir 150 mg par jour en cas de cycles précédents non ovulatoire malgré l'administration de Clomid® à 50 mg/j. Cependant, si une ovulation n'a pas été obtenu après 3 cycles à cette posologie, il est inutile de poursuivre le traitement (7,50). A l'inverse, certaines patientes peuvent être hypersensibles au Clomid® avec un risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Dans ce cas, la posologie peut être réduite à 25 mg/j (97).

Il s'agit du traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans le cadre de l'infertilité sous-jacente au SOPK (96,98). Les taux de réussites sont bons avec un pourcentage d'ovulation allant de 70 à 85 % par cycle (50). Le taux de naissance avoisine les 60 % après un traitement de 6 mois, ce qui équivaut de près à celui des femmes sans problème ovulatoire (7,50,98).

Cependant, comme tout médicament, ce dernier peut être responsable d'effets indésirables. Des effets néfastes sur la qualité de la glaire cervicale et sur l'épaisseur de l'endomètre ont été observés, de par son activité anti-oestrogénique (7,98) (*Fig24*). Il peut également entraîner à divers degrés des bouffées vasomotrices, des nausées, des céphalées, des troubles visuels (97,98). Dans 5 % des cas, le Clomid® peut donner lieu à des grossesses multiples et un syndrome d'hyperstimulation ovarienne est observé dans moins d'1% des cas (99). Il s'agit d'une stimulation excessive des follicules entraînant une augmentation de la taille des ovaires, et une

augmentation de la perméabilité capillaire avec pour conséquence une extravasation dans la cavité abdominale et la formation d'œdèmes pouvant mettre en jeu le pronostic vital (100). C'est pourquoi, la surveillance échographique est primordiale.

## 2) La voie injectable : les gonadotrophines

Lorsque six cycles de citrate de clomifène n'aboutissent pas à une grossesse, la femme peut avoir recours aux gonadotrophines. Il s'agit d'un traitement injectable, plus invasif à base d'hormones recombinantes (FSH, LH, HCG, ...) ou de produits d'extraction urinaire.

Les hormones recombinantes sont des produits souvent chers obtenus par génie génétique à partir de lignées cellulaires ovariennes de hamster, transfectées par des gènes codants pour les sous unités de FSH, LH ou HCG humaine. Cela permet d'obtenir des séquences d'acides aminés identiques à la FSH, LH ou HCG humaine (101). Ces dernières sont ensuite déposées dans des stylos injectables. Les produits d'extractions urinaires purifiés sont quant à eux obtenus à partir de prélèvements urinaires chez des femmes ménopausées (102), chez lesquelles les concentrations de FSH ou LH sont augmentées. Il s'agit le plus souvent de produits à reconstituer.

Les gonadotrophines entrent dans la catégorie des médicaments à prescription restreinte. En effet, elles ne peuvent être prescrites que par certains spécialistes, à savoir les endocrinologues, les gynécologues médicaux ou obstétriciens. Elles nécessitent également une surveillance particulière pendant le traitement réalisée par ces mêmes médecins selon les conditions de l'AMM (103). De plus certaines d'entre elles possèdent des instructions de conservation particulières.

Exemples d'hormones recombinantes :

| Produit     | Type d'hormone | Présentation                                                                         | Conditions de conservation                                                                                                                            |
|-------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gonal-F®    | FSH            | Stylos préremplis multidoses de 300, 450 et 900 UI ou flacon de 75 UI à reconstituer | Avant ouverture : entre 2 et 8°C ou T° < 25°C max 3 mois<br>Après ouverture : max 28 jours à T° ambiante                                              |
| Bemfol-B®   | FSH            | Stylos préremplis à usage unique de 75, 150, 225, 300 et 450 UI                      | Conservation entre 2 et 8°C ou T° < 25°C max 3 mois                                                                                                   |
| Puregon®    | FSH            | Cartouche de 300, 600 et 900 UI ou flacon à 50 UI                                    | Conservation entre 2 et 8°C ou T° < 25°C max 3 mois<br>Les cartouches s'utilisent avec le stylo PuregonPen® et se conservent 28 jours après ouverture |
| Pergoveris® | FSH + LH       | Stylo prérempli 300 UI/ 150 UI, 450 UI/ 225 UI ou 900 UI/450 UI                      | Avant ouverture : entre 2 et 8°C<br>Après ouverture : 28 jours < 25°C                                                                                 |
| Ovitrelle®  | HCG            | Seringue préremplie de 6500 UI                                                       | A conserver entre 2 et 8°C et à utiliser immédiatement après ouverture à une heure précise                                                            |

**Tableau 10** : Présentation de quelques gonadotrophines recombinantes

Exemples de produits d'extraction urinaire :

| Produit   | Type d'hormone | Présentation                                                                                                       | Conditions de conservation                                                 |
|-----------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Menopur®  | FSH + LH       | Flacon de poudre réutilisable contenant 600 UI de FSH et 600 UI de LH + solvant pour la reconstitution             | Avant ouverture : entre 2 et 8°C<br>Après reconstitution : 28 jours < 25°C |
| Fostimon® | FSH            | Flacons de poudre à usage unique contenant 75 UI, 150 UI, 225 UI ou 300 UI de FSH + solvant pour la reconstitution | A conserver T° < 25°C et utiliser de suite après reconstitution            |

**Tableau 11 :** *Présentation de quelques gonadotrophines issues de produits d'extraction urinaire*

Tout comme le Clomid®, le but de cette thérapeutique est de reproduire la fenêtre de FSH afin de stimuler la croissance folliculaire. Dans la plupart des cas, la FSH seule est administrée par injection sous cutanée quotidiennement pendant 10 à 14 jours jusqu'à l'obtention de conditions pré-ovulatoire (follicule > 18 mm à l'échographie et taux d'oestradiolémie entre 300 et 900 pg/ml). Lorsque ces conditions sont remplis, l'ovulation est déclenchée par l'administration d'hormone recombinante HCG appelé Ovitrelle® dont la séquence ressemble fortement à celle de la LH humaine (101,104). Le pic de LH ainsi reproduit permet d'obtenir l'ovulation. Dans le cadre de la stimulation ovarienne simple, des rapports sexuels sont programmés le jour et le lendemain de l'injection d'Ovitrelle® afin de favoriser la fécondation (101,104,105).

Le protocole le plus utilisé est appelé « **Step up low down** » (14). Il consiste à démarrer le traitement par de faibles dosages pour identifier le seuil de réponse individuel à la FSH, puis à augmenter la posologie si nécessaire par palier, en fonction du suivi échographique et biologique effectué toutes les 48h (7,50,101). Cette

posologie est maintenue jusqu'à l'ovulation sans fermeture de la fenêtre. Cependant, la production d'œstradiol et d'inhibine par les follicules en croissance provoque une baisse de la sécrétion endogène de FSH, qui contribue à diminuer le taux global de FSH (14). Cela aboutit donc à une diminution de sa concentration avant l'ovulation, et permet de minimiser le nombre de follicules en croissance pouvant être sélectionné.

Prenons l'exemple du Puregon®. Il se présente sous la forme d'un stylo injectable contenant de la FSH recombinante. Une dose de 50 UI est tout d'abord administrée quotidiennement par injection sous cutanée pendant au moins 7 jours. Le dosage est ensuite progressivement augmenté jusqu'à ce que les échographies et les prélèvements sanguins de contrôles indiquent une réponse adéquate au traitement (croissance des follicules et taux d'œstradiol en hausse (101). Une augmentation de 25 unités par palier de 7 jours est indiquée en l'absence de follicule > 10 mm et/ou estradiolémie < 100 pg/ml (7)). Cette posologie est alors maintenue jusqu'à l'obtention des conditions pré-ovulatoire, c'est-à-dire l'observation d'un follicule dominant de taille supérieure à 18 mm de diamètre et/ou un taux d'œstradiol compris entre 300 et 900 pg/ml (101). En général, 7 à 14 jours de traitement suffisent pour atteindre ces conditions. Les injections de Puregon® sont alors arrêtées et l'ovulation est déclenchée par l'administration d'Ovitrelle 24 à 48h après. Des rapports sexuels sont alors programmés le jour même et le lendemain de cette injection (105).

Si au cours des contrôles, le taux d'œstradiol augmente trop fortement (> au double de la veille pendant 2-3 jours consécutifs) ou si les follicules en croissance sont trop nombreux, la dose quotidienne est réduite. De même, un follicule de plus de 14 mm de diamètre peut conduire à une grossesse. Ainsi, la présence de plusieurs follicules > 14 mm peut amener à une grossesse multiple. L'administration d'Ovitrelle® est alors remise en question afin de l'éviter (50,101).

Tout comme le citrate de clomifène, les éventuelles réactions indésirables les plus gênantes sont la survenue d'une grossesse multiple non désirée ou le développement d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. C'est pourquoi le protocole « **Step down** » consistant à administrer directement de fortes doses de traitement pendant une durée courte de 5 jours puis de diminuer la posologie, est de moins en moins utilisé (7,50). Il respecte davantage la fenêtre de FSH mais est plus incertain et dangereux vis-à-vis de ce syndrome.



Les gonadotrophines ont une durée d'utilisation limitée à 6 cycles également. Une grossesse est obtenue chez environ 50% des patientes ne répondant pas au citrate de clomifène (7).

La technique d'injection nécessite au préalable une formation auprès d'un médecin spécialisé dans les troubles de la fertilité. La femme peut ensuite poursuivre elle-même les injections à la maison. Un mélange d'hormones peut être nécessaire si la femme présente des taux insuffisants de LH (Menopur® (FSH + LH)). En effet, la croissance folliculaire peut être stimulée par l'administration unique de FSH. Cependant, en cas de taux de LH insuffisants ( $<1,2$  UI/L), la stéroïdogénèse ne se fera pas correctement et les taux d'œstradiol seront trop faibles (102,104).

### 3) Vers une nouvelle indication pour le Letrozole

Le létrozole est une molécule déjà existante ayant une AMM dans le traitement du cancer du sein (7,50,106). Cependant, son utilisation pourrait être étendue à l'induction de l'ovulation chez les femmes désirant une grossesse.

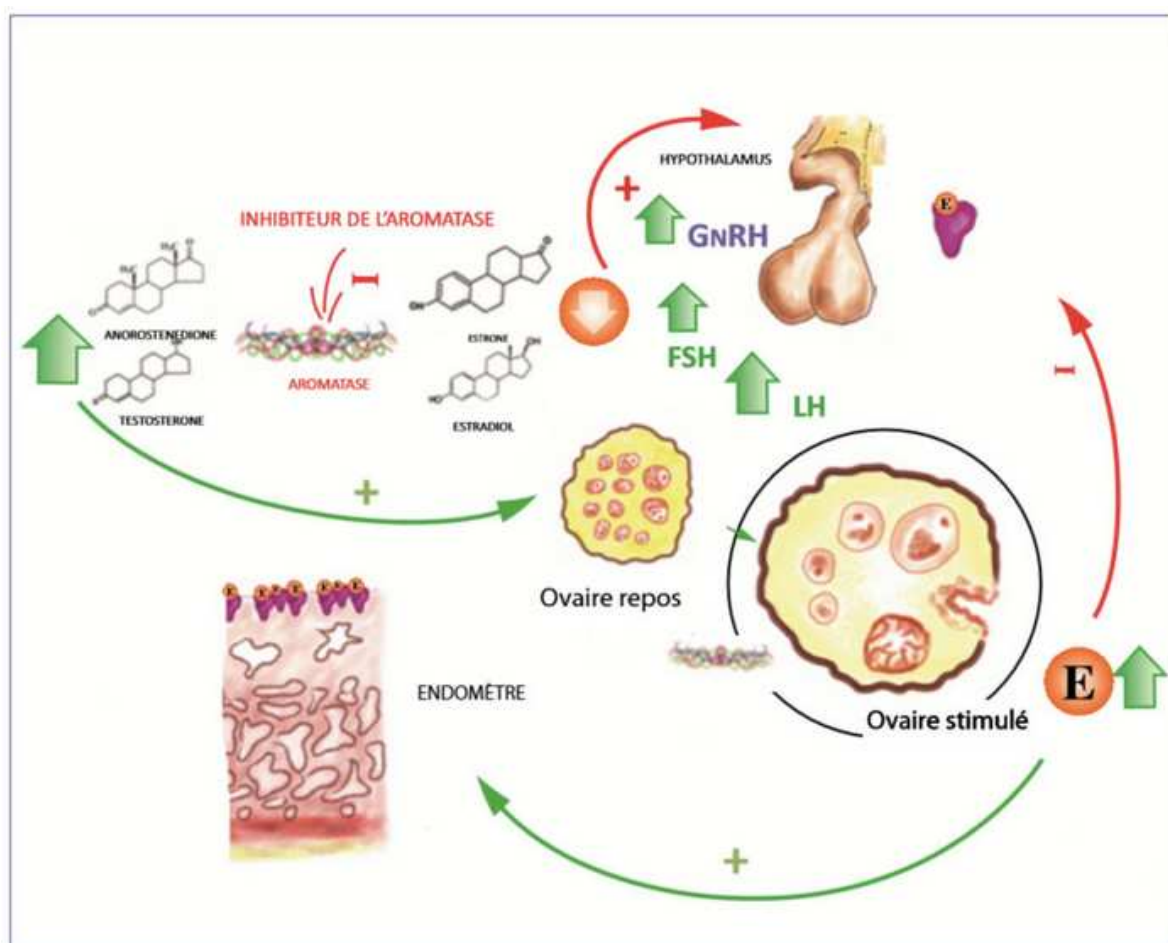
En effet, il s'agit d'un anti-aromatase. Il rend donc possible l'inhibition de l'activité catalytique de l'aromatase, enzyme présente dans les cellules de la granulosa permettant la conversion des androgènes notamment la testostérone et l'androsténédione en estradiol et en estrone (Fig 27 ). Ce blocage entraîne une baisse des taux d'œstrogènes plasmatiques et libère ainsi l'hypothalamus de leur rétroaction négative, ce qui induit une élévation de la sécrétion de FSH (7,50).

En l'administrant à des doses comprises entre 2,5 et 7,5 mg à partir du 3<sup>ème</sup> jour du cycle et ce pendant 5 jours, il permet alors de reproduire la fenêtre de FSH absente dans le cadre du SOPK et rend possible l'ovulation (50).

Le létrozole pourrait présenter quelques avantages par rapport au citrate de clomifène car il n'engendre pas les effets anti-oestrogéniques néfastes sur l'endomètre et la glaire cervicale (7). En effet, sa demi vie étant courte, elle rend possible la sécrétion d'œstradiol par le follicule sélectionné, ce qui autorise alors la croissance

endométriale et la reprise du rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus permettant ainsi de maintenir le processus d'ovulation mono-folliculaire (98).

Il présente donc des chiffres plus élevés d'ovulation mono-folliculaire et une demi-vie plus courte que le citrate de clomifène (50). De plus, son action n'est pas réduite par un IMC élevé, à l'inverse du Clomid® (98). Il pourrait donc être plus intéressant, d'autant plus chez les patientes obèses. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires afin de vérifier l'absence de risque tératogène pendant la période péri-conceptionnelle pour espérer prétendre à une extension de son AMM dans l'induction de l'ovulation (7).



**Figure 27** : Le mécanisme d'action du Létrozole (98)

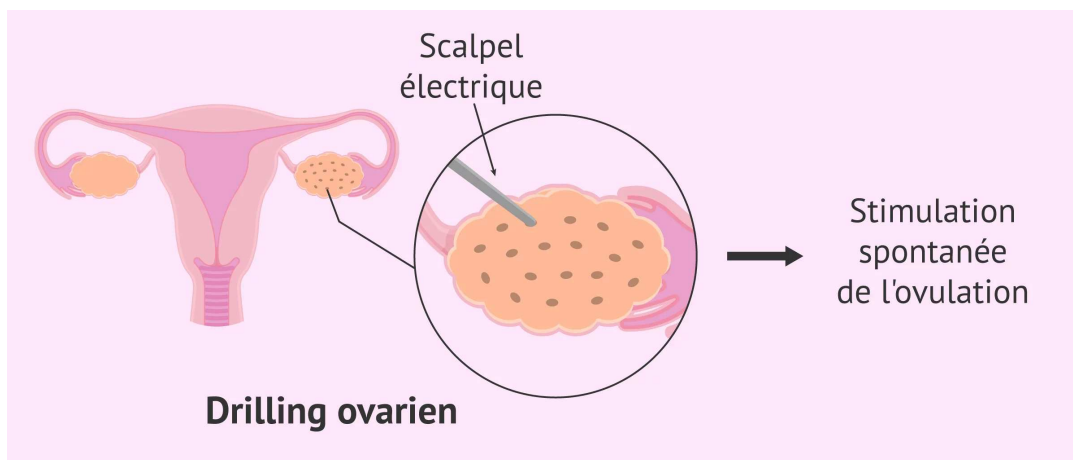
Un autre inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien est utilisé comme traitement adjuvant du cancer du sein. Il s'agit de l'anastrozole qui pourrait se voir reconnaître les même effets que le létrozole sur l'induction de l'ovulation. Cependant, les études cliniques se portent à ce jour, uniquement sur l'utilisation du létrozole.

#### 4) Le drilling ovarien

Lorsque les patientes sont résistantes aux traitements inducteurs de l'ovulation (citrate de clomifène ou gonadotrophines) ou qu'elles ne peuvent tout simplement pas assurer le protocole de suivi de ces traitements, elles peuvent avoir recours à une technique chirurgicale alternative appelée le drilling ovarien ou forage ovarien par laparoscopie (LOD) (50,107).

Il s'agit d'une opération réalisée en ambulatoire consistant à multi perforer l'ovaire (environ 4 trous par ovaire) afin de rétablir son bon fonctionnement (7) (Fig 28) Cette technique permet d'obtenir dans le meilleur des cas une ovulation spontanée ou à minima d'améliorer la réponse aux traitements hormonaux (7). Son mécanisme d'action reste mal connu, mais les différentes perforations pourraient altérer l'hypertrophie du stroma ovarien produisant les androgènes (8,108). Ainsi, plusieurs études démontrent une baisse de la testostéronémie, de la LH et du score de Ferriman Gallwey associées à une augmentation des chances d'ovulation (8,107,108) .

Comme toute technique chirurgicale, cette dernière comporte quelques risques à prendre en compte tels qu'une potentielle infection, des adhérences pouvant entraver la fertilité ou des risques liés à l'anesthésie (107), mais elle permet en une seule visite de rétablir l'ovulation et de minimiser les risques de grossesses multiples rencontrés avec les traitements médicamenteux d'induction de l'ovulation.



**Figure 28** : Mécanisme d'action du Drilling ovarien (109)

## 5) La metformine

Comme évoqué précédemment, la metformine et la perte de poids en général, ont un impact positif sur l'amélioration du syndrome métabolique, sur l'hyperandrogénie, mais aussi sur la fertilité en augmentant l'ovulation et en potentialisant les traitements inducteurs de l'ovulation.

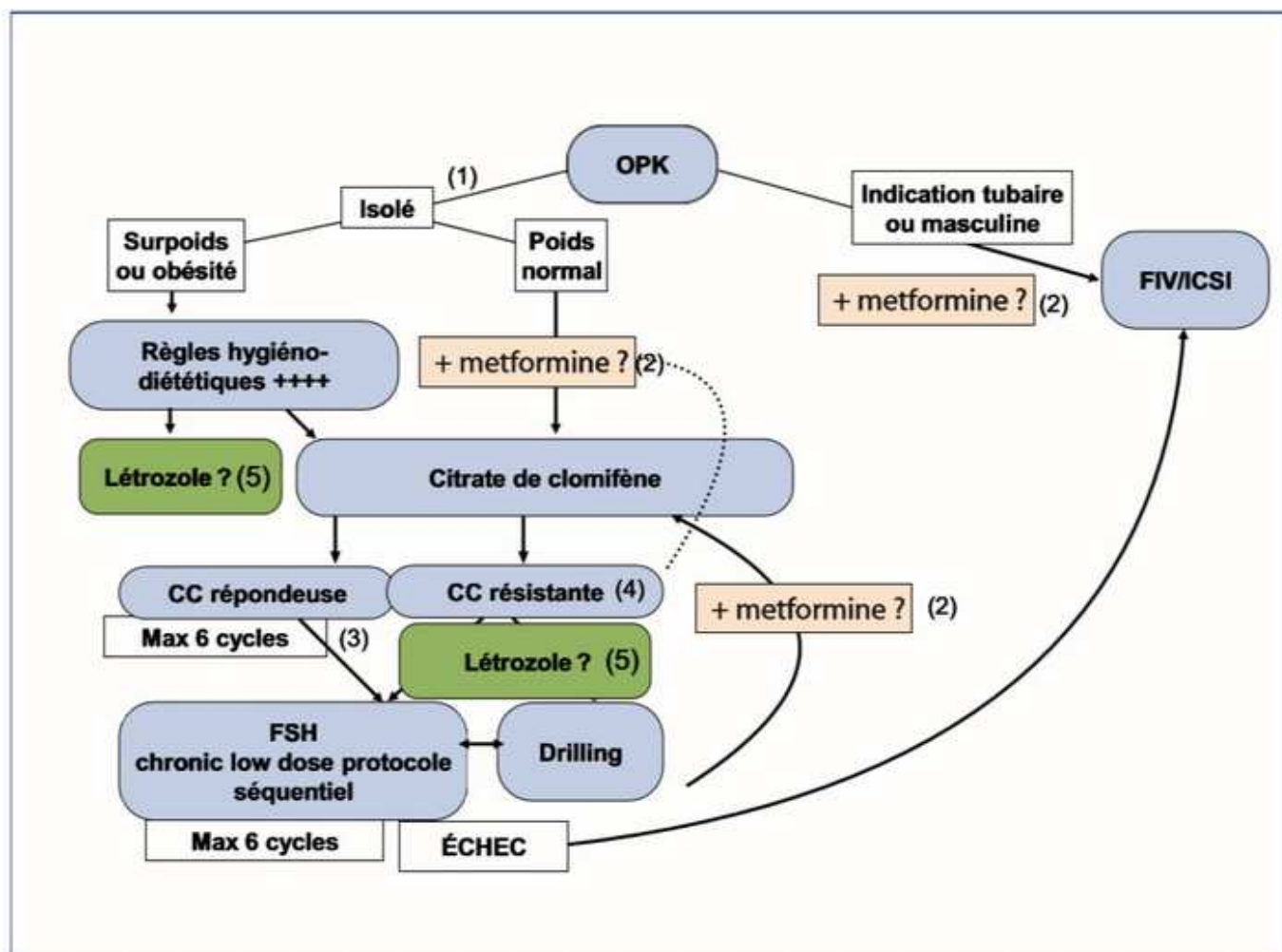
Son mécanisme d'action sur l'induction de l'ovulation n'est pas élucidé, mais il semble être indépendant de la normalisation hormonale. En effet, l'ovulation est améliorée y compris chez les femmes anovulatoires non hyperandrogéniques (8).

De plus, d'autres études ont prouvé une efficacité sur l'induction de l'ovulation équivalente au citrate de clomifène chez des femmes non obèses, ce qui suggère que son mécanisme n'est pas non plus relié au traitement du syndrome métabolique. Néanmoins, son action semble moins efficace que le Clomid® chez les femmes obèses. Les bénéfices de la metformine sur l'induction de l'ovulation sont donc prouvés même s'ils sont moins visibles chez les femmes en surpoids pour lesquelles cela ne semble pas être suffisant, cependant, le taux de grossesse obtenu reste tout de même inférieur au Clomid® (8).

La metformine n'ayant pas sa place officielle dans les stratégies d'aide à la procréation, quelques études ont cependant essayé de lui en définir une. Après vérification de l'absence d'effet tératogène par des études supplémentaires (7), cette dernière pourrait être utilisée en monothérapie chez des femmes non obèses. En effet, les résultats sur l'induction de l'ovulation sont les mêmes que pour le Clomid®, tout en s'affranchissant du risque de grossesse multiple et en ayant un impact positif sur le plan métabolique (8).

Cependant, son utilisation seule chez les femmes en surpoids ne semble pas suffisante. Elle pourrait alors être utilisée en association au citrate de clomifène, en pré-traitement durant les 3 à 6 mois précédent l'administration du citrate de clomifène afin d'en améliorer son efficacité (7). Cela permettrait également de traiter le syndrome métabolique et l'hyperinsulinisme.

Toutes ces études concernant l'impact de la metformine sur l'induction de l'ovulation et in fine sur le taux de grossesse sont controversées. Cependant, l'ajout de metformine en association au Clomid®, chez les patientes présentant un syndrome métabolique et désirant une grossesse ne peut qu'augmenter les chances de grossesses.



1. Sans autre atteinte chez la femme ou chez le partenaire.
2. La place de la metformine est discutée mais non validée à ce jour.
3. Chez une patiente ovulant sous CC, un maximum de 6 cycles est préconisé en l'absence de grossesse.
4. Pas d'ovulation sous CC à la dose maximale autorisée.
5. Place potentielle du létrozole qui n'a à ce jour pas l'AMM dans cette indication.

**Figure 29** : Proposition d'arbre décisionnel de prise en charge de l'infertilité dans le cadre du SOPK (98)

## **B. L'aide médicale à la procréation (AMP)**

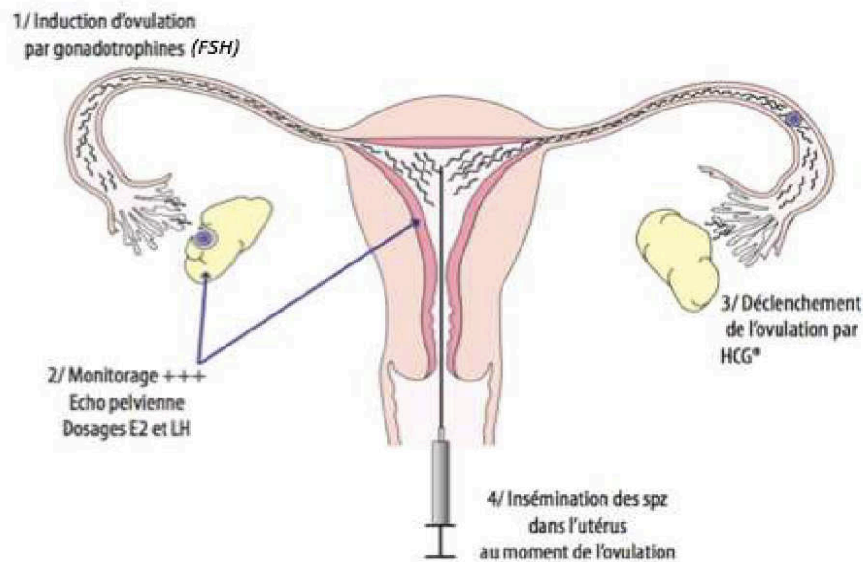
En cas d'échecs des traitements inducteurs de l'ovulation ou lorsqu'il existe en plus, une autre cause d'infertilité (pathologie tubaire, infertilité cervicale, infertilité masculine, troubles sexuels ...), le recours à l'aide médicale à la procréation (AMP) peut être envisagé (*Fig 29*). Deux techniques sont principalement utilisées : l'insémination intra-utérine et la fécondation in vitro (FIV).

Ces techniques étant en général assez coûteuses, l'AMP peut être prise en charge à 100% par l'assurance maladie sur demande du médecin traitant. Ce dernier remplit alors un formulaire de prise en charge selon l'article L-322-2-12 du code de la sécurité sociale, ouvrant les droits au 100% pour une période de 2 ans. Les actes d'AMP sont remboursés à 100% par l'assurance maladie jusqu'au 43<sup>ème</sup> anniversaire de la femme et ce pour un maximum de 6 inséminations et 4 tentatives de FIV. Après l'obtention d'une grossesse, cette procédure peut être reconduite pour chaque nouvelle grossesse désirée (110).

### **1) L'insémination intra-utérine**

L'insémination intra-utérine consiste à stimuler la croissance folliculaire et à déclencher l'ovulation à l'aide de gonadotrophines (FSH recombinante ou urinaire et Ovitrelle®), puis à déposer artificiellement le recueil de spermatozoïdes directement dans l'utérus de la femme dans les 24h suivants l'ovulation (*Fig 30*).

Les spermatozoïdes recueillis le jour de l'ovulation sont centrifugés sur un gradient afin d'initier le processus de capacitation, puis seuls ceux qui sont mobiles et super-actifs sont gardés pour l'insémination. Cette technique permet de s'affranchir du parcours des spermatozoïdes dans le vagin puis dans l'utérus pour enfin arriver dans la trompe. Elle permet de maximiser les chances de fécondation lorsque plusieurs causes d'infertilités sont mises en causes.



**Figure 30** : Principes de l'insémination intra-utérine (111)

## 2) La fécondation in-vitro (FIV)

La fécondation in-vitro est utilisée en dernier recours. Cinq étapes sont nécessaires à sa réalisation :

- La stimulation ovarienne multi folliculaire à l'aide de gonadotrophines.
- La recueil des ovocytes par ponction trans-vaginale.
- La fécondation in-vitro conventionnelle ou par injection intracytoplasmique.
- La transfert des embryons dans l'utérus de la femme.
- La congélation en cas d'excès d'embryons viables.

La première étape consiste donc à stimuler les ovaires à l'aide de fortes doses de FSH selon le protocole step down évoqué précédemment. Les dosages de FSH administrés ici sont supraphysiologiques et dépassent largement les conditions naturelles d'obtention de la fenêtre de FSH. Le but est en effet d'obtenir le plus de follicules possibles (14). On ne cherche pas à éviter une grossesse multiple comme c'est le cas pour la stimulation simple. Ces follicules en croissance vont sécréter très rapidement des concentrations très importantes d'œstradiol. Cela aura pour conséquence le déclenchement très rapide d'un pic de LH responsable de l'induction de l'ovulation, ce qui n'est pas l'objectif dans cette technique. En effet, la finalité n'est pas d'obtenir une ovulation mais d'avoir un maximum de follicules à exploiter.

Des analogues de la GNRH (agonistes ou antagonistes) vont alors être administrés afin de bloquer cette ovulation. Deux protocoles peuvent être employés. Le protocole long agoniste consiste à administrer des agonistes de la GNRH dès le début de la stimulation (exemple : Decapeptyl® 0,1 mg injectable ou Synarel® nasal) afin d'obtenir un effet « flare up », une désensibilisation hypophysaire puis un blocage de la sécrétion de LH en 2 semaines environ, tandis que le protocole rapide antagoniste consiste à injecter un antagoniste de la GNRH (Orgalutran®, Fyremadel®, Cerotide®) au moment où les conditions nécessaires à l'ovulation sont remplies afin d'obtenir directement (le jour même) un blocage de la libération de LH. Dans les deux cas, ces analogues de la GNRH, agonistes ou antagonistes, vont avoir pour effet de bloquer l'hypophyse et d'empêcher la sécrétion de LH nécessaire à l'ovulation.

#### Exemples d'agonistes de la GnRH

| Produit               | Présentation                                                               | Posologie                                                                                                                                                                                                        | Conditions de conservation                                                    |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Synarel®              | Acétate de nafaréline, solution pour pulvérisation nasale (60 doses)       | Une pulvérisation dans une narine le matin (200 ug) et une pulvérisation dans la narine controlatérale le soir (200 ug), à débiter à J2 du cycle                                                                 | A l'abri de la lumière et de l'humidité                                       |
| Decapeptyl®<br>0,1 mg | Poudre et flacon pour solution injectable contenant 100 ug de triptoréline | Une injection par jour en sous cutanée à partir de J2 conjointement au début de la stimulation ovarienne et à poursuivre jusqu'à la veille du jour fixé pour le déclenchement de l'ovulation (env 10 – 12 jours) | Pas de précaution particulière, à utiliser immédiatement après reconstitution |

**Tableau 12 : Les agonistes de la GnRH**



### Exemples d'antagonistes de la GnRH

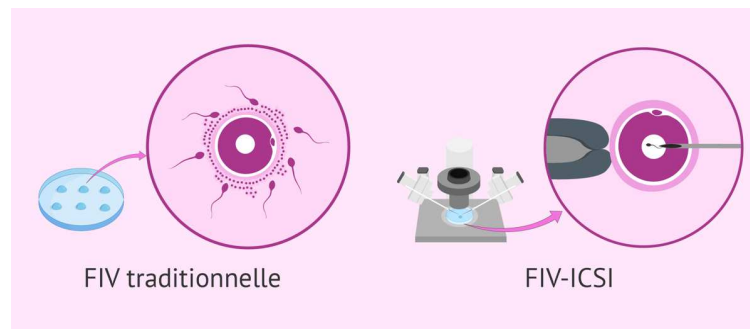
| Produit                         | Présentation                                                                               | Posologie                                                                                                                                                                               | Conditions de conservation                                                    |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Orgalutran®<br>ou<br>Fyremadel® | Seringue préremplie contenant 0,25 mg de ganirelix dans 0,5 ml de solution injectable      | Une injection par jour à débiter au 5 ou 6 <sup>ème</sup> jour de la stimulation ovarienne par FSH jusqu'au matin même de l'injection d'Ovitrelle® ou la veille l'après midi            | Pas de conservation particulière                                              |
| Cetrotide®                      | Flacon de poudre contenant 0,25 mg d'acétate de cetorelix + seringue préremplie de solvant | Une injection par jour à débiter au 5 ou 6 <sup>ème</sup> jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines jusqu'au matin même de l'injection d'Ovitrelle® ou la veille au soir | Pas de conservation particulière, utiliser immédiatement après reconstitution |

**Tableau 13 : Les antagonistes de la GnRH**

L'ovulation sera déclenchée artificiellement à l'aide d'Ovitrelle® lorsque la quantité de follicules obtenues dans les ovaires sera jugée suffisante pour le recueil. Le déclenchement de l'ovulation est nécessaire pour la maturation des follicules et leur passage de la prophase 1 à la métaphase 2.

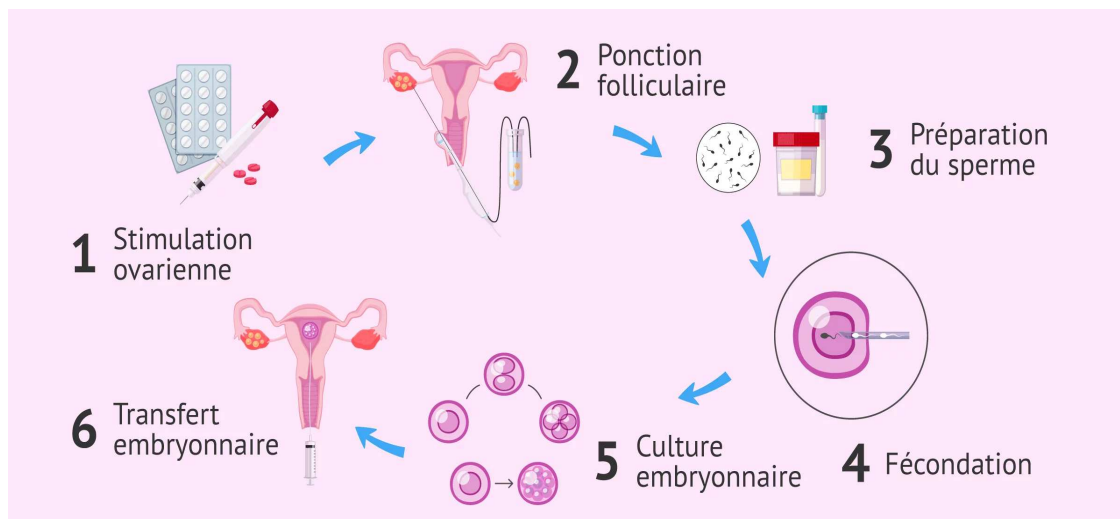
36h après l'injection d'Ovitrelle®, la ponction des ovocytes ayant atteint une taille comprise entre 15 et 20 mm de diamètre, peut être réalisée au bloc opératoire sous anesthésie.

La fécondation in-vitro à l'aide du recueil de spermatozoïdes peut alors commencer. Lors d'une FIV conventionnelle, deux à trois ovocytes sont placés dans des puits en présence de spermatozoïdes. L'ensemble est déposé dans une étuve à 37°C. La fécondation se fera seule. A l'inverse, s'il s'agit d'une FIV ICSI par injection intracytoplasmique de spermatozoïde, le spermatozoïde est injecté artificiellement dans l'ovocyte (*Fig 31*).



**Figure 31** : FIV conventionnelle VS FIV ICSI (112)

Une fois la fécondation effectuée, les embryons peuvent être transférés dans l'utérus de la femme. Un à deux embryons sont déposés à 1,5 à 2 cm du fond de l'utérus à l'aide d'un monitoring échographique.



**Figure 32** : Les différentes étapes d'une FIV (113)

La dernière étape consiste à soutenir la phase lutéale par administration de progestérone par voie vaginale (200 mg 3x/j) ou de dihydrogestérone (duphaston®) par voie orale. Cette dernière est utilisée hors AMM mais donne des résultats similaires et permet d'éviter la voie vaginale.

La FIV présente de nombreux risques liés aux multiples étapes utilisées. Elle peut engendrer une hyperstimulation ovarienne, un risque infectieux ou hémorragique lors de la ponction, ou encore des grossesses gémellaires lors du transfert de plus de 2 embryons. S'il reste des embryons viables après le transfert, ils peuvent être congelés et réutilisés en cas d'échec de la procédure en cours.

## **II. Le rôle du pharmacien d'officine dans le relai de l'hôpital, l'accompagnement psychologique et le suivi**

A la suite du bilan de débrouillage d'infertilité, un traitement est mis en place à l'hôpital puis les patientes sont amenées à se rendre à l'officine afin de récupérer leur traitement. Il s'agit le plus souvent d'une procédure inconnue par ces patientes qui semblent parfois déboussolées face au protocole millimétré mis en place.

Le rôle du pharmacien d'officine consiste tout d'abord à analyser la prescription avec la patiente. Il est important de lui réexpliquer l'utilité de chacun des traitements prescrits ainsi que le timing à respecter entre chacun d'entre eux. De plus, le pharmacien veille également au bon suivi de la procédure en appuyant sur l'importance des suivi échographiques et biologiques pendant les traitements. Il en va de la réussite du processus.

Les produits utilisés sont souvent des dérivés hormonaux injectables qui nécessitent des méthodes d'injection et de conservation particulières. La femme est normalement formée à cette technique au préalable par son spécialiste. Cependant, un rappel complémentaire du pharmacien est toujours nécessaire et rassurant pour le couple. Il existe des vidéos faites par des professionnels de santé permettant à la femme de les visionner avant la réalisation des piqûres. Il est également possible de faire appel à un infirmier pour l'exécution des injections dans le cas où la femme ne souhaite pas les réaliser elle-même. Le pharmacien peut également rappeler les conditions d'asepsie nécessaires pour la réalisation des injections et procurer à la femme si besoin, des produits antiseptiques, des compresses, des aiguilles ou encore des conteneurs DASRI pour les déchets à risque infectieux.

Il est important de toujours rappeler les modalités de conservation des produits à la patiente. En effet, certains d'entre eux se conservent au frigo, d'autres peuvent rester à température ambiante après ouverture mais sur une durée limitée. Il convient donc de se renseigner auparavant sur les sites dédiés (Vidal, Thériaque, RCP, ...) ou d'appeler le laboratoire fabricant en cas de rupture de la chaîne du froid afin de délivrer la bonne information et la bonne conduite à tenir à la patiente.

La pluralité des traitements disponibles et leurs prix couteux impliquent qu'ils sont rarement en stock à la pharmacie. Il est nécessaire de les commander. Le délai de réception des commandes peut varier entre une demi-journée, le lendemain et quelques jours après en fonction de la disponibilité d'approvisionnement des produits. Le couple doit donc être tenu au courant de cette procédure afin qu'il puisse prévenir le pharmacien à l'avance et commencer le traitement dans les temps.

Concernant l'analyse de l'ordonnance, une attention particulière doit être portée au médecin prescripteur. En effet, certaines spécialités ne peuvent être prescrites que par certains spécialistes agréés. De plus, il convient de porter attention à ce que soit mentionné sur l'ordonnance le numéro de l'article du code de la santé publique en lien avec l'infertilité afin que cette dernière puisse être prise en charge à 100% par l'assurance maladie. Le pharmacien, étant le dernier maillon de la chaîne de professionnel de santé, doit également être capable de repérer les éventuelles contre-indications aux traitements (exemple : troubles de la coagulation, atteintes hépatiques, hyperprolactinémie avec le citrate de clomifène ou encore hypertrophie ovarienne, saignements vaginaux indéterminés, insuffisance gonadique primaire avec les gonadotrophines).

Compte tenu du sujet assez intimiste et du protocole personnalisé mis en place pour chacune des patientes, un programme d'éducation thérapeutique pourrait être mis en place pour les couples demandeurs à l'officine. Cela permettrait un échange plus constructif dans un espace dédié car la proximité des comptoirs peut être un frein pour certaines personnes. Ce programme aurait pour but d'expliquer le protocole et les traitements, mais également de relever les craintes du couple, les problèmes rencontrés quotidiennement, d'apporter des solutions et une écoute attentive et rassurante. En effet, ces couples font parfois face à plusieurs échecs avant d'obtenir une grossesse. Cela peut être déstabilisant, démoralisant et entacher leur quotidien. Il est important de savoir les soutenir et les remotiver lorsque cela est nécessaire. Une aide extérieure par un psychologue, un sexologue ou des associations dédiées peut parfois être recommandée (Esp'OPK, BAMP, ...).

De plus, le pharmacien peut également apporter son aide et ses conseils pour améliorer la fertilité du couple. En effet, chez les patientes, une baisse de 5% du poids pourrait optimiser l'ovulation et la réponse aux traitements inducteurs de l'ovulation. Un rappel des règles hygiéno-diététiques concernant l'alimentation et l'activité

physique peut alors être bénéfique. Il existe également des compléments alimentaires péri-conceptionnels, surtout lorsque la femme a certaines carences nutritionnelles.

Enfin, le pharmacien doit faire l'effort d'ouvrir le dialogue avec ces patientes. Le plus souvent, cela n'est pas réalisé de par le manque de connaissances des pharmaciens sur ces traitements. Cependant, les femmes sont en demande d'un accompagnement plus poussé de leur part. C'est pourquoi, une formation pourrait être nécessaire pour les officines amenées à délivrer régulièrement ce genre de thérapeutiques. De plus, une simple discussion avec la patiente au comptoir peut parfois permettre d'intercepter des problèmes plus ou moins graves qui n'auraient pas été révélés sans cette dernière.

En effet, étant le dernier maillon de la chaîne des professionnels de santé, il pourrait être le plus à même de découvrir un effet indésirable grave de la stimulation ovarienne, notamment le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, se caractérisant par des douleurs abdominales, un gonflement de l'abdomen, des mains et des pieds, un gain de poids rapide et un essoufflement au repos. Il est donc important de rester attentif à ce genre de signaux, même si les femmes sont suivies par des professionnels de santé régulièrement.

## **PARTIE 4 : Étude de cas**

Afin d'étayer les propos théoriques tenus tout au long de ma thèse, je me suis rendu à l'hôpital Jeanne de Flandre et dans diverses officines dans le but de recueillir plusieurs cas pratiques. Cela m'a permis d'étudier les modalités de diagnostics et de prescription dans la réalité quotidienne et de rassembler différents témoignages de femmes concernant l'impact de leur syndrome et de leurs traitements sur leur vie quotidienne. Ces cas vous sont présentés ci-dessous :

### **Cas hospitalier 1 :**

Il s'agit d'une patiente de 20 ans administrée en hôpital de jour à l'Hôpital Jeanne de Flandre à la suite d'une hyperandrogénie invalidante se présentant sous la forme d'une acné et d'un hirsutisme important.

Sa contraception actuelle (Leeloo®) a été arrêtée 2 mois avant son admission à J3 d'un cycle spontané. Au cours de cette matinée sont réalisés :

- Un interrogatoire et un examen clinique.
- Un bilan sanguin.
- Une échographie pelvienne.

Les résultats de l'ensemble de ces examens sont retrouvés dans le tableau ci-dessous et le véritable support utilisé par l'hôpital est retranscrit en annexe 4.

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |               |                                                          |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Examen clinique</b>  | <p>Hyperandrogénie invalidante se manifestant par un hirsutisme (score FG = 24) et une acné importante (visage, dos, poitrine). Pas de traitement spécifique excepté l'épilation.</p> <p>Puberté spontanée et cycles réguliers depuis ses 12 ans (28 à 30 jours) + dysménorrhée et hyperménorrhée.</p> <p>68 Kg pour 1m72 =&gt; IMC = 23 (corpulence normale).</p> <p>Pilule : Triafémi® arrêtée pour majoration de l'acné +++, actuellement sous Leeloo®.</p> |                    |               |                                                          |
| <b>Échographie</b>      | <p>Aspect d'ovaires polykystiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovaire droit : 4,79 cm<sup>2</sup> avec <b>34 follicules</b></li> <li>- Ovaire gauche : 4,17 cm<sup>2</sup> avec <b>44 follicules</b>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             |                    |               |                                                          |
| <b>Bilan Biologique</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Valeurs</b>     | <b>Normes</b> | <b>Interprétation</b>                                    |
|                         | LH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3,5 UI/l           | 2 – 7,6       | LH > FSH                                                 |
|                         | FSH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,7 UI/l           | 4,3 - 9       | AMH élevée : réserve ovarienne importante                |
|                         | AMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>45,7 pmol/l</b> | 11 – 30,3     |                                                          |
|                         | Estradiol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 15 pg/ml           | 21 - 251      |                                                          |
|                         | Testostérone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>0,44 ng/ml</b>  | 0,13 – 0.53   | Testostérone à la limite sup, autres androgènes          |
|                         | Androsténédione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,18 ng/ml         | 0,52 – 1,98   | normaux : élimination diagnostic différentiel            |
|                         | SBP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 43,7 nmol/l        | 18,2 – 135    |                                                          |
|                         | Rapport Testo / SBP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3,49               | 0,5 – 5,5     |                                                          |
|                         | 17-OH Progestérone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,27 ng/ml         | 0,12 – 1,65   | 17-OH-Prog normale : pas de bloc en 21 alpha hydroxylase |
|                         | Insulinémie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 12,4 mU/l          | 2,7 – 10,4    |                                                          |

|  |            |                 |             |                                                                               |
|--|------------|-----------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|  | HDL - chol | <b>0,45 g/l</b> | 0,45 – 0,95 | Hyperinsulinémie<br>HDL-Chol à la limite<br>inférieure et<br>hypertriglycémie |
|  | LDL – chol | 0,84 g/l        | < 1,90      |                                                                               |
|  | TG         | <b>0,54 g/l</b> | 0,30 – 1,30 |                                                                               |

Au vu des examens réalisés, la patiente souffre d'un SOPK de **phénotype C**. En effet, nous pouvons déceler :

- Une hyperandrogénie clinique (acné, hirsutisme avec score FG = 24) et biologique (taux de testostérone à la limite supérieure de la normale).
- Un aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie avec 34 follicules compris entre 2 et 9 mm au niveau de l'ovaire droit et 44 à gauche.
- Les cycles sont cependant réguliers tous les 28 à 30 jours, elle ne semble donc pas avoir de problème ovulatoire.

Étant donné le caractère incommodant de l'hirsutisme, notamment au niveau du visage, un traitement par acétate de cyprotérone (Androcur®) a été mis en place à la suite d'un recueil de consentement éclairé et écrit sur le risque de méningiome encouru, et de la réalisation d'un IRM de contrôle (voir annexe 4).

La prescription comporte de l'Androcur® 50 mg à 1 cp/jour 20 jours sur 28, associé à de l'estradiol (Provames®) afin d'éviter une carence oestrogénique.

Six mois après, la patiente est toujours sous traitement. Ce dernier est bien toléré et une amélioration est visible sur l'acné et la pilosité.



## Cas hospitalier 2

La patiente est envoyée en consultation en hôpital de jour pour un hirsutisme invalidant et un surpoids à la suite d'une première grossesse il y a 3 ans.

Un bilan clinique, une échographie et un examen biologique sont réalisés à J2 d'un cycle spontané. Les résultats sont les suivants :

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |               |                                                             |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Examen clinique</b>  | <p>Hirsutisme invalidant apparu après l'accouchement au niveau du visage, du dos, de la ligne blanche et des cuisses =&gt; laser en cours</p> <p>Cycles réguliers depuis ses 14 ans, délai de conception de la précédente grossesse : 2 mois.</p> <p>84 Kg pour 1m63 =&gt; IMC = 31,5 (obésité modérée)</p> <p>Pilule : Optikinzy® arrêtée pour migraine, actuellement sous Leeloo®</p> |                |               |                                                             |
| <b>Échographie</b>      | Surface augmentée des ovaires (7cm <sup>2</sup> à droite et 4,9 cm <sup>2</sup> à gauche), aspect polykystique                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |               |                                                             |
| <b>Bilan Biologique</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Valeurs</b> | <b>Normes</b> | <b>Interprétation</b>                                       |
|                         | LH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8,4 UI/l       | 2 – 7,6       | LH augmentée avec LH > FSH                                  |
|                         | FSH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5,5 UI/l       | 4,3 - 9       |                                                             |
|                         | Estradiol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 49 pg/ml       | 21 - 251      |                                                             |
|                         | Testostérone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,41 ng/ml     | 0,13 – 0.53   | Testostérone à la limite supérieure<br><br>Hyperinsulinémie |
|                         | 17-OH Progestérone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,6 ng/ml      | 0,12 – 1,65   |                                                             |
|                         | Insulinémie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 15,9 mU/l      | 2,7 – 10,4    |                                                             |

D'après les examens réalisés, nous pouvons en déduire qu'il s'agit d'un SOPK de phénotype C (hyperandrogénie clinique, aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie mais absence de troubles ovulatoires) associé à une obésité modérée avec hyperinsulinisme.

Au vu de l'hirsutisme incommodant et de l'insulinorésistance, le médecin prescrit de l'acétate de cyprotérone associé à de l'estradiol, ainsi que de la metformine, selon les modalités suivantes :

**CHU LILLE**

Pôle Femme, Mère, Nouveau-Né  
Clinique de Gynécologie  
Service de Gynécologie Médicale,  
Othogénie, Sexologie

Secrétariat :  
Tel : 03 20 44 63 09  
E-mail : benedict.pamart@chru-lille.fr  
Fax : 03 20 44 64 07

N° FINESS  
590006607

Professeur [redacted]  
Endocrinologue, Médecin de la reproduction,  
Gynécologue Médicale  
Chef de Service

N° RPPS  
10002305695

9/4/2020

① Acétate de cyprotérone 50mg  
1 cplj pendant 20j puis 8j d'arrêt  
puis reprise

② progestins 2mg 5j  
1 cplj pendant 20j puis 8j d'arrêt  
puis reprise

③ QSP 1 mois AR pour 6 mois.

Hôpital Jeanne de Flandre 2, Rue Eugène Avinée CS 70001 59 037 Lille Cedex, France  
Renseignements CHU de Lille : + 33 (0)3 20 44 59 62 [www.chru-lille.fr](http://www.chru-lille.fr) - Métro C.H.U. Eurasanté

**CHU LILLE**

Pôle Femme, Mère, Nouveau-Né  
Clinique de Gynécologie  
Service de Gynécologie Médicale,  
Othogénie, Sexologie

Secrétariat :  
Tel : 03 20 44 63 09  
E-mail : benedict.pamart@chru-lille.fr  
Fax : 03 20 44 64 07

N° FINESS  
590006607

Professeur [redacted]  
Endocrinologue, Médecin de la reproduction,  
Gynécologue Médicale  
Chef de Service

N° RPPS  
10002305695

9/4/2020

① METFORMINE 500 mg.  
1 cplj pdt 15j (au moment d'un repas)  
puis 2 cplj pdt 15j  
puis 3 cplj  
QSP 1 mois  
AR pour 6 mois

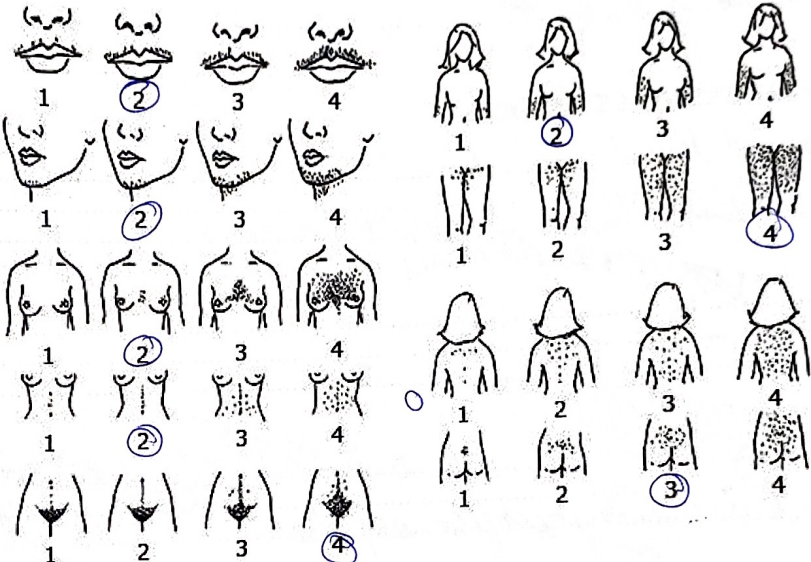
Un IRM de contrôle et un consentement éclairé ont été recueillis auparavant concernant le risque de méningiome sous acétate de cyprotérone. La patiente a un rendez-vous de contrôle prévu dans 6 mois.

Cinq mois après, l'Androcur® a considérablement amélioré l'hirsutisme, les séances de laser ont été espacées. Cependant, suite à une carence oestrogénique s'étant manifestée par des bouffées vasomotrices, une humeur dépressive et un petit prolapsus vésical, les modalités d'administration de l'Androcur® et du Provames® ont été revues. En effet, il a été convenu de diminuer la posologie d'Androcur® à ½ comprimé par jour et de prendre le Provames® en continu sans les 8 jours d'arrêt.

2 ans plus tard, la patiente envisage une nouvelle grossesse. Néanmoins, elle souhaite perdre du poids avant. Une consultation diététique a été programmée. De plus, elle ne désire plus poursuivre l'Androcur® en raison du risque de méningiome. Un traitement par **spironolactone** a donc été initié à la posologie de 50 mg/j pendant 15 jours puis de 100mg/j. Un contrôle de la fonction rénale a été effectué et s'est révélé normal. La **metformine** est poursuivie à hauteur d'un comprimé matin et soir en raison d'une intolérance de la prise le midi. Une contraception a été mise en place par Slinda® lors de cette consultation. En effet, contrairement à l'acétate de cyprotérone, la spironolactone n'a pas d'effet anti gonadotrope. De plus, elle est tératogène et peut causer des troubles du cycle. Ainsi, l'association à une pilule possédant un progestatif anti-androgénique pourrait à la fois éliminer le risque de grossesse, régulariser les cycles et contribuer de façon synergique à diminuer l'hyperandrogénie. La drospirénone ayant des propriétés anti-minéralocorticoïdes, elle peut également permettre à la patiente une perte de poids et une diminution du syndrome métabolique.

### **Cas hospitalier 3**

La patiente consulte pour une aménorrhée secondaire et un désir de grossesse depuis 3 ans. Elle a bénéficié d'une hospitalisation d'une matinée afin de réaliser un examen clinique, un bilan biologique et une échographie à J4 d'un cycle spontané. Elle a également été reçue par une diététicienne et une tabacologue.

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Examen clinique</b></p> | <p>Règles spontanées à 12 ans : <b>Oligospanioménorrhée</b> d'emblée (cycles &gt; 45 jours) alternant avec des périodes d'aménorrhée. Actuellement aménorrhée secondaire depuis 6 mois.</p> <p>Hyperandrogénie : hirsutisme avec un score de <b>Ferriman-Gallwey à 21</b> + acné au niveau du visage.</p>  <p>Prise de 30 kg entre l'âge de 15 et 18 ans suite à un épisode traumatique. Poids actuel : 95 kg pour 1m78 =&gt; <b>IMC à 30 (surpoids)</b>. <b>Tour de taille : 95 cm</b> (augmentée). Grignotage tout au long de la journée, repas déséquilibrés (tartine confiture le midi) =&gt; nécessite une consultation diététique.</p> <p>Tabagisme important : 10 cigarettes / jours =&gt; consultation avec une tabacologue.</p> |
| <p><b>Échographie</b></p>     | <p>Aspect d'ovaires polykystiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovaire droit : 4,8 cm2 avec <b>29 follicules</b></li> <li>- Ovaire gauche : 4,95 cm2 avec <b>28 follicules</b>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Bilan<br/>Biologique</b> |                     | <b>Valeurs</b>     | <b>Normes</b> | <b>Interprétation</b>                                                                                                   |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | LH                  | 3,3 UI/l           | 2 – 7,6       | FSH légèrement diminuée                                                                                                 |
|                             | FSH                 | 4,1 UI/l           | 4,3 - 9       |                                                                                                                         |
|                             | Estradiol           | 31 pg/ml           | 21 - 251      |                                                                                                                         |
|                             | AMH                 | <b>57,8 pmol/l</b> | 11 – 30,3     | AMH augmentée : réserve ovarienne importante                                                                            |
|                             | Testostérone        | <b>0,49 ng/ml</b>  | 0,13 – 0.53   |                                                                                                                         |
|                             | Androsténédione     | <b>2,49 ng/ml</b>  | 0,52 – 1,98   |                                                                                                                         |
|                             | SBP                 | 20,3 nmol/l        | 18,2 – 135    | Testostérone et delta 4 androsténédione augmentées. SBP diminuée. Rapport Testo / SBP augmenté : testostérone libre +++ |
|                             | Rapport Testo / SBP | <b>8,37</b>        | 0,5 – 5,5     |                                                                                                                         |
|                             | 17-OH Progestérone  | 0,65 ng/ml         | 0,12 – 1,65   |                                                                                                                         |
|                             | Insulinémie         | <b>10,5 mU/l</b>   | 2,7 – 10,4    | 17 HO Prog normale : élimine bloc en 21 hydroxylase.                                                                    |
|                             | HDL - chol          | <b>0,43 g/l</b>    | 0,45 – 0,95   |                                                                                                                         |
|                             | LDL – chol          | 0,93 g/l           | < 1,90        |                                                                                                                         |
|                             | TG                  | <b>2,07 g/l</b>    | 0,30 – 1,30   | Insulinémie à jeun augmentée.<br><br>Baisse du HDL et hausse TG et LDL.<br><br>Glycémies normales à jeun et après HPO.  |
|                             | Glycémie à jeun     | 0,80 g/l           | 0,70 – 1,10   |                                                                                                                         |
|                             | Glycémie Post-P     | 1,09 g/l           | < 1,40 à 2h   |                                                                                                                         |

Nous sommes donc devant un **syndrome des ovaires polykystiques de phénotype A** (hyperandrogénie clinique et biologique, aspect échographique d'ovaires polykystique et troubles du cycle), associé à un **syndrome métabolique** (tour de taille augmentée, hausse des triglycérides et baisse du HDL-cholestérol).

La prise en charge proposée consiste en l'administration de metformine à 500 mg 3x/j ainsi que la prise de Zytolia® dans le but d'améliorer les chances de grossesse. Une prescription de Clomid® a également été délivrée après vérification de l'hystérosalpingographie et du spermogramme afin d'écarter une autre cause d'infertilité. De plus, un suivi par une tabacologue et une diététicienne ont été vivement conseillés pour palier au syndrome métabolique.

Lors de la consultation avec la tabacologue, il a été révélé une consommation de 10 cigarettes / jour essentiellement justifiée par un ennui au domicile et au travail. Le degré de motivation à l'arrêt du tabac est de 6/10. En effet, la patiente se sent prête à accueillir un bébé dans un corps sain et souhaite se défaire des désagréments causés par le tabac (perte goût, mauvaise odeur, diminution du souffle, perte d'argent). Elle a cependant une crainte importante sur une éventuelle prise de poids à l'arrêt du tabac et sur le changement d'habitudes que cela engendrerait. En conclusion, la patiente souhaite arrêter de fumer mais ne se positionne pas encore sur une date précise. Elle n'est pas très dépendante physiquement et pense pouvoir arrêter sans substitution nicotinique. Une ordonnance a tout de même été proposée si besoin (Nicopatchlib® 7mg/24 + nicotinell® 1 mg +/- inhalateur), ainsi que des coordonnées pour le suivi.

Concernant la consultation diététique, cette dernière a révélé des troubles du comportement alimentaire avec un grignotage émotionnel important en lien avec une baisse de motivation et de moral, un mauvais équilibre alimentaire et de grandes variations de poids. L'alimentation est pauvre en fibres, hyperénergétique et se manifeste par une obésité (IMC à 30 kg/m<sup>2</sup>). Des conseils alimentaires ainsi qu'un plan alimentaire lui ont été remis. La patiente doit augmenter sa consommation de fibres (légumes, céréales complètes) afin de réduire les grignotages et anticiper la préparation du repas du lendemain midi sur son lieu de travail. Elle a également été encouragée à reprendre une activité physique (équitation). Un suivi psychologique serait également nécessaire afin de l'aider émotionnellement.

La patiente commence le citrate de clomifène 50 mg à 1 cp/ jour de J2 à J6 d'un cycle, c'est-à-dire le lendemain de l'apparition des menstruations et ce pendant 5 jours. Elle est ensuite suivie par échographie et bilan sanguin régulièrement afin de juger de l'évolution folliculaire et de prévoir l'ovulation.

Voici un exemple de fiche de stimulation réalisée à l'hôpital Jeanne de Flandre pour cette patiente :

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| TYPE DE STIMULATION:      | IIU: <u>  </u> / 6 |
| CYCLE N°: 1 CC 1 cp J2-J6 | PR SCJ             |
| DDR: 19/08/2022           |                    |

| DATE     | J   | E2 | LH | P | ovaire droit  | ovaire gauche | end       | Traitement<br>Remarques                                                                                                         |
|----------|-----|----|----|---|---------------|---------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30/08    | S11 |    |    |   | 7 + petits    | 7 + petits    | 7 AV TF   | RDV 02/09 12h15 ok VS                                                                                                           |
| 02/09/22 | S14 |    |    |   | 10.5 + petits | petits        | 8 AV TF   | RDV 06/09 10h si pas de réponse, duphaston et reprise 2cp CC J2-J6 ok VS                                                        |
| 06/09/22 | S18 |    |    |   | 10 + petits   | petits        | 9.9 RV TF | ↑ et reprise sous 2 CP J2-J6<br>Dcht règles par duphaston<br>Ss METFORMINE *3 j mais mauvaise tolérance dig<br>Repasse à 2 cp/j |
|          |     |    |    |   |               |               |           |                                                                                                                                 |
|          |     |    |    |   |               |               |           |                                                                                                                                 |
|          |     |    |    |   |               |               |           |                                                                                                                                 |
|          |     |    |    |   |               |               |           | DDR : 24.09                                                                                                                     |
|          |     |    |    |   |               |               |           |                                                                                                                                 |
|          |     |    |    |   |               |               |           |                                                                                                                                 |

Onze jours après le début de la prise de Clomid (S11), une échographie est programmée afin de mesurer les follicules en croissance. L'ovaire droit et l'ovaire gauche présentent tous les 2 un follicule à 7 mm, l'endomètre est également à 7mm. Un follicule de 14 mm de diamètre peut conduire à une grossesse, et les conditions pré-ovulatoires idéales nécessitent un follicule dominant d'au moins 18 mm de diamètre. Ainsi, la taille des follicules à J11 est trop faible. Une échographie a donc été reprogrammée trois jours après afin de constater ou non une évolution. A J14, on constate un léger développement folliculaire du côté droit mais cela reste encore trop faible par rapport au diamètre escompté. Une échographie est alors planifiée à J18 sur laquelle on n'observe pas d'évolution folliculaire. Le premier cycle sous Clomid® est donc un échec, la patiente ne répond pas suffisamment à la dose de 50mg/jour. L'équipe médicale décide donc de déclencher un nouveau cycle par la prise de Duphaston® pendant 10 jours et d'augmenter la dose de citrate de clomifène à 2 comprimés par jour pendant 5 jours.

|                           |          |
|---------------------------|----------|
| TYPE DE STIMULATION:      | IIU: / 6 |
| CYCLE N°: 2 CC 2 cp J2-J6 | PR SCJ   |
| DDR: 24/09/2022           |          |

| DATE     | J   | E2 | LH | P    | ovaire droit        | ovaire gauche    | end         | Traitement<br>Remarques                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|-----|----|----|------|---------------------|------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23/09    | S1  |    |    |      |                     |                  |             | A commencé CC à J2 des traces mais sang rouge seulement le 24/09                                                                                                                                                                                 |
| 04/10    | S12 |    |    |      | 9-7-7-petits++      | 9.5-8-8-7-petits | 5.4 mm AV I | BVM ss 2 cp de CC depuis S7<br>Revient le 7/10 12h                                                                                                                                                                                               |
| 07/10    | S15 |    |    |      | 10-9.5-8.5-petits++ | 9.5-8.5-petits++ | 8.2 AV TF   | Revient le 14/10 12h                                                                                                                                                                                                                             |
| 14/10    | S22 |    |    |      | petits              | 13.5 + petits    | AV TF 9.5   | Faire <u>progestéronémie</u> si <u>neg</u> et pas de réponse, reprendre 3cp CC malgré BVM ok SM (si ok avis SJC)<br><br>⇒ Ovulation vers 18/10 , prog 25/10<br>⇒ <u>hCGq</u> le 02/11 si non réglée<br>⇒<br>Si prog + , REPRENDRE à 2 cp (ok VS) |
| 24/10/22 |     |    |    | 0.32 |                     |                  |             | DDR : 23/10/22<br>S1 24/10/22<br>RDV : 04/11/22                                                                                                                                                                                                  |
|          |     |    |    |      |                     |                  |             |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|          |     |    |    |      |                     |                  |             |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|          |     |    |    |      |                     |                  |             |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|          |     |    |    |      |                     |                  |             |                                                                                                                                                                                                                                                  |

Pour le 2<sup>ème</sup> cycle sous Clomid®, la patiente prend 2 comprimés de J2 à J6. Elle présente des bouffées vasomotrices dues à l'augmentation de la dose. Au bout du 22<sup>ème</sup> jour après stimulation, un follicule de 13,5 mm de diamètre semble se démarquer du côté gauche. L'ovulation est estimée environ 3 à 4 jours après. Cela permet de programmer des rapports sexuels. La progestérone sera dosée une semaine après la date estimée de l'ovulation. En effet, cette dernière est un marqueur de l'ovulation puisqu'elle est sécrétée par le corps jaune. Si la progestérone est augmentée, l'ovulation a bien eu lieu. Il ne reste plus qu'à espérer une éventuelle fécondation. Un test de grossesse devra être réalisé 2 semaines après la date estimée de l'ovulation, en l'absence de règles. Si l'ovulation a eu lieu (progestérone augmentée) mais qu'il n'y a pas eu de fécondation, le cycle suivant sera reproduit à l'identique avec 2 comprimés de Clomid®. Cependant, si la progestérone n'augmente pas, cela signifie que l'ovulation n'a pas eu lieu à la dose de 100 mg de citrate de clomifène. Ainsi une augmentation à la dose de 150 mg/j sera réalisée au cycle prochain. Ici, la progestérone n'a pas augmentée et la patiente a été réglée. Le prochain cycle se fera donc à la dose de 150 mg de citrate de clomifène.



Lors du 3<sup>ème</sup> cycle sous Clomid® à 150 mg/J, la patiente a obtenu un follicule de 27 mm de diamètre. Elle a bien ovulé mais il n'y a pas eu de fécondation. Un 4<sup>ème</sup> cycle à 150 mg/j est programmé.

Lors du 4<sup>ème</sup> cycles, deux follicules se sont démarqués à 19 et 17 mm. La patiente a été informé du risque de grossesse gémellaire et souhaite poursuivre le cycle. Elle n'a cependant pas obtenu de grossesse. L'équipe médicale a donc décider d'arrêter le citrate de clomifène et de passer aux gonadotrophines avec du Puregon® 50 UI.

| + TYPE DE STIMULATION: <u>Puregon 50</u> IIU: <u>   </u> / <u>6</u> |     |     |      |   |              |               |             |                                                                                     |  |
|---------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|---|--------------|---------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| CYCLE N°: 1                                                         |     |     |      |   | Pr SCJ       |               |             |                                                                                     |  |
| DDR: 23/01/2023                                                     |     |     |      |   |              |               |             |                                                                                     |  |
| DATE                                                                | J   | E2  | LH   | P | ovaire droit | ovaire gauche | end         | Traitement<br>Remarques                                                             |  |
| 24/01/23                                                            | S1  |     |      |   |              |               |             |                                                                                     |  |
| 01/02/23                                                            | S7  | 47  | 7.6  |   | p            | p             | 8 mm (TF)   | HT : Poursuite <u>puregon 50</u> 2 jours RDV vendredi 03/02                         |  |
| 03/02/23                                                            | S9  | 86  | 6.9  |   | 13.5         | p             | 9,5 mm (TF) | RS ++<br>Même dose                                                                  |  |
| 06/02/23                                                            | S13 | 298 | 12,8 |   | 16           | p             | 11 mm 3f    | <u>Ovitrelle</u> ce soir<br>RS ++<br>Test urinaire 16 jours après <u>ovitrelle</u>  |  |
|                                                                     |     |     |      |   |              |               |             | Test urinaire 23/02 : nég<br>Nous recontacte dans 1 <u>sem</u> si absence de règles |  |
|                                                                     |     |     |      |   |              |               |             | DDR : 24/02/23<br>S 1 : 25/02/23<br>S8 :                                            |  |
|                                                                     |     |     |      |   |              |               |             |                                                                                     |  |
|                                                                     |     |     |      |   |              |               |             |                                                                                     |  |
|                                                                     |     |     |      |   |              |               |             |                                                                                     |  |

Le Puregon® se présente sous la forme d'un stylo injectable contenant de la FSH recombinante. Une dose de 50 UI est administrée quotidiennement pendant au moins 7 jours. A J7, l'échographie de contrôle ne montre que de petits follicules. Le Puregon® est alors poursuivi à la même dose et un contrôle est réalisé 2 jours plus tard. A J9, un follicule à 13,5 mm semble se démarquer du côté droit. La Puregon® est toujours maintenu au même dosage et des rapports sexuels sont programmés au cas où la patiente ovulerait seule. A J13, nous pouvons observer un follicule à 16 mm et un taux d'estradiol a 298 pg/ml. Une injection d'ovitrelle® est programmée afin de déclencher l'ovulation et un test de grossesse urinaire devra être réalisé 16 jours après. Le test de grossesse se révèle malheureusement négatif et un nouveau cycle va être engagé.

En résumé, l'admission d'une demi-journée en hôpital de jour permet un diagnostic et une prise en charge du SOPK dans sa globalité. En effet, au cours de cette matinée, la patiente est amenée à rencontrer un certain nombre de professionnels de santé travaillant en interdisciplinarité et à réaliser de nombreux examens (interrogatoire et examen clinique, bilan sanguin, échographie, consultation avec un tabacologue ou une diététicienne, ...). Cela a pour but de visualiser et d'aborder la prise en charge de la pathologie dans son entièreté tout en adaptant la thérapie au caractère inter-individuelle que peut prendre ce syndrome. En effet, comme nous pouvons le constater au travers de ces 3 cas hospitaliers, les consultations ne sont pas toutes motivées par les mêmes motifs (pilosité excessive, aménorrhée, désir de grossesse, ...). Cependant, l'ensemble des analyses réalisées pour ces femmes a conduit au même syndrome avec des phénotypes plus ou moins différents, dont la prise en charge se fera individuellement en fonction du désir et des projets de chaque femme.

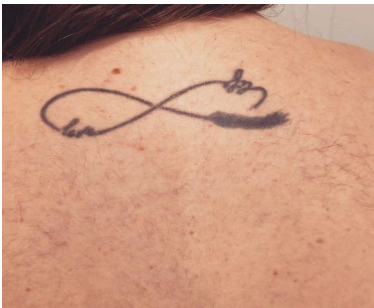
## Cas officinal 1

Je me suis rendue dans diverses officines afin d'interroger des femmes pour lesquelles un syndrome des ovaires polykystiques a été diagnostiqué. Cela m'a permis d'avoir un abord différent par rapports aux cas hospitaliers et de me rendre compte de la réalité quotidienne face au diagnostic, aux symptômes et aux traitements.

Pour la première patiente, il s'agit d'une femme de 27 ans, en couple depuis 11 ans. Son syndrome des ovaires polykystiques a été diagnostiqué il y a 5 ans suite au passage d'une pilule à un stérilet au cuivre. Les règles étaient très régulières grâce à la prise de pilule. Cependant, à l'arrêt de cette dernière, elles étaient de moins en moins fréquentes, plus abondantes et douloureuses. La patiente a donc décidé de consulter une gynécologue qui lui a diagnostiqué un SOPK après la réalisation d'une échographie et d'un bilan biologique.

Parmi ses symptômes, nous pouvons retrouver :

- **Un hirsutisme incommodant** au niveau du dos, du cou, de l'intérieur des cuisses, du menton, des joues des bras, de la lèvre supérieure..., signes d'une hyperandrogénie.



- **Des troubles du cycles** : Oligospanioménorrhée puis aménorrhée secondaire.



- Un **aspect échographique** d'ovaires polykystiques.
- Une **insulino-résistance** diagnostiquée lors d'un examen de routine chez son endocrinologue.

| BIOCHIMIE SANGUINE                                                              |                 |                    |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|
|                                                                                 |                 | Antériorités       | Valeurs de référence |
| GLYCÉMIE À JEUN<br><small>HK/G6PDT sur plasma ou sérum</small>                  | 1,03 g/L        | 0,98 06/09/19      | VR 0,74 - 1,09       |
|                                                                                 | 5,72 mmol/L     | 5,44 06/09/19      | VR 4,11 - 6,05       |
| Critères d'interprétation de la glycémie (jeûne à vérifier)                     |                 |                    |                      |
| Domaine de référence                                                            | 0,74 - 1,09 g/l | 4,11 - 6,05 mmol/l |                      |
| Hypoglycémie                                                                    | < 0,5 g/l       | < 2,7 mmol/l       |                      |
| Hyperglycémie non diabétique                                                    | 1,10 - 1,26 g/l | 6,10 - 7,0 mmol/l  |                      |
| Diabète sucré                                                                   | > 1,26 g/l      | > 7,0 mmol/l       |                      |
| EXAMENS TRANSMIS LBM EXALAB                                                     |                 |                    |                      |
|                                                                                 |                 | Antériorités       | Valeurs de référence |
| Prélèvement centrifugé puis congelé à : 9h30/12h30                              |                 |                    |                      |
| INSULINÉMIE à jeun<br><small>Electrochimiluminescence "ECLIA" sur sérum</small> | 314,10 pmol/l   |                    | VR 17,80 - 173,00    |
|                                                                                 | 45,2 µU/ml      |                    | VR 2,6 - 24,9        |
| INDICE DE HOMA                                                                  | 11,492          |                    | VR 0,744 à 2,259     |

- Une prise de poids importante (50 kg en 2 ans) associée à une **hausse des triglycérides, du LDL-cholestérol et à une baisse du HDL cholestérol.**

Nous sommes donc en présence d'un SOPK de phénotype A associé à un syndrome métabolique. La patiente n'a pas eu de traitement spécifique pour son SOPK mis à part la recommandation de règles hygiéno-diététique pour la perte de poids. Elle a été orientée vers une diététicienne qui lui a recommandé de réduire drastiquement le sucre afin de diminuer l'insulino-résistance et d'améliorer les symptômes du SOPK (anovulation, hyperpilosité, ...) grâce à la baisse des taux de testostérone. La patiente s'est donc inspirée de recettes du régime cétogène et a perdu 3 kg en 3 semaines.

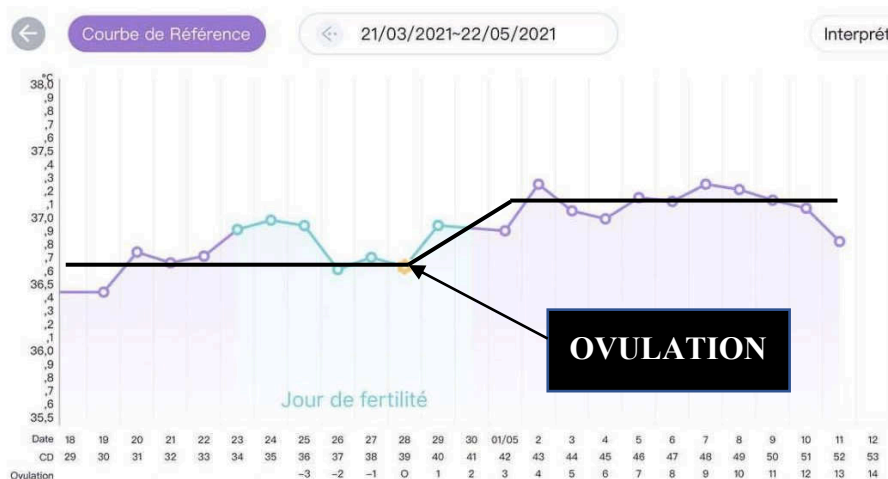
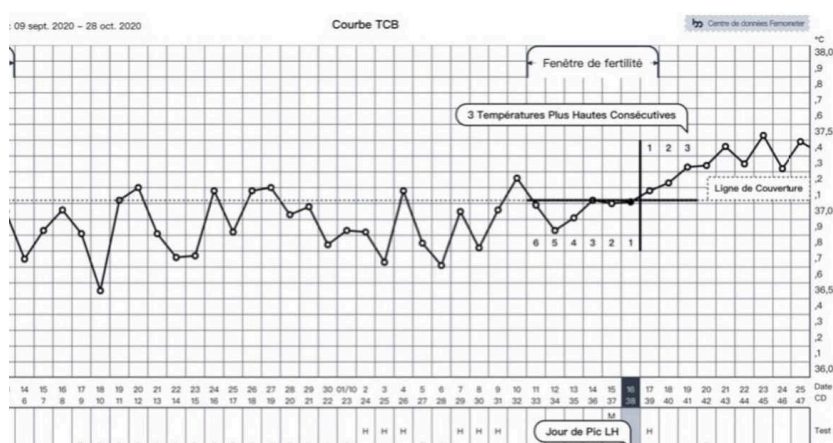
5 ans après, elle décide de concevoir un enfant avec son mari. Elle se fait donc retirer le stérilet. Sa gynécologue lui prescrit du Gynositol® 1 sachet matin et soir, ainsi que du Gynefam® 1 gélule le soir et de la vitamine D (10 gouttes le soir).



Des menstruations sont arrivées 7 jours après le retrait du stérilet et le commencement des vitamines, alors que la patiente était en aménorrhée secondaire depuis plus d'un an. Comme expliqué précédemment, le myo-inositol est impliqué dans la correction de l'insulino-sensibilité, de l'hyperandrogénie et dans la restauration de cycles réguliers par amélioration de la maturation folliculaire et de l'ovulation.

Selon la patiente, le myo-inositol a permis de réduire de façon considérable la durée de ses cycles (47 jours – 34 jours – 50 jours – 36 jours – 34 jours ...). Ses cycles ayant repris une certaine constance, elle a décidé d'utiliser la méthode de la courbe de température à l'aide d'une application téléphonique, afin d'estimer sa date d'ovulation.

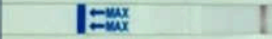
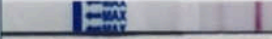
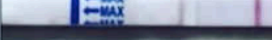
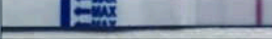
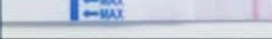
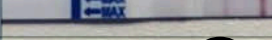
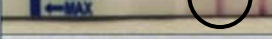
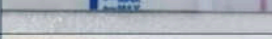
Exemples de courbe de température :



La patiente prend sa température buccale tous les matins à la même heure, dès le réveil. On distingue une hausse des températures après la date estimée de l'ovulation.

Cependant, la hausse de la température signifie que la femme a déjà ovulé. Or, la période de fertilité commence 3 à 5 jours avant l'ovulation et se termine 12 à 24h après. Cette méthode ne permet donc pas vraiment de prévoir les rapports sexuels au bon moment.

La patiente a donc recours, en même temps qu'à cette technique, à celle des tests d'ovulation ultra-sensibles. Les tests d'ovulation permettent de détecter l'augmentation des concentrations de LH dans les urines. Cela se manifeste par l'apparition d'un trait de couleur sur la bandelette réactive. Le pic de LH survient 24 à 36h avant l'ovulation. Cela permet donc de programmer des rapports sexuels les jours qui précèdent l'ovulation, c'est-à-dire dans la période de fertilité la plus propice à une fécondation. Cependant, chez les femmes ayant un SOPK, les concentrations de LH étant souvent augmentées, les tests d'ovulation sont souvent faussés car ils détectent constamment des concentrations élevées de LH. C'est pourquoi, il existe des tests d'ovulation ultra sensibles qui semblent plus adaptés aux cas des femmes SOPK.

| Date  | CD | Test LH Photo                                                                       | Temps | Résultat | Référence |
|-------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|-----------|
| 15/08 | 10 |  | 12:07 | Bas      | 8%        |
| 16/08 | 11 |  | 16:12 | Bas      | 0%        |
| 17/08 | 12 |  | 15:05 | Bas      | 2%        |
| 18/08 | 13 |  | 15:12 | Bas      | 0%        |
| 19/08 | 14 |  | 15:42 | Haut     | 18%       |
| 20/08 | 15 |  | 10:04 | Bas      | 2%        |
|       |    |  | 17:48 | Bas      | 0%        |
| 21/08 | 16 |  | 15:26 | Bas      | 0%        |
| 22/08 | 17 |  | 16:10 | Bas      | 0%        |
| 23/08 | 18 |  | 17:02 | Bas      | 10%       |
| 24/08 | 19 |  | 16:00 | Bas      | 8%        |
| 25/08 | 20 |  | 17:11 | Haut     | 23%       |
| 26/08 | 21 |  | 17:22 | Maximum  | 95%       |
|       |    |  | 22:00 | Bas      | 10%       |
|       |    |  | 11:59 | Bas      | 5%        |



Nous pouvons observer sur l'image précédente un trait rouge franc au 21<sup>ème</sup> jour du cycle, qui signifie que l'augmentation de la LH a eu lieu et qu'une ovulation se déclenchera certainement dans les 24 à 36h après. Les rapports sexuels peuvent donc débuter et se poursuivre pendant au moins 3 jours, jusqu'au lendemain de l'ovulation, cette dernière pouvant être détectée par la courbe de température.

La patiente a donc utilisé ces 2 techniques combinées, en plus de la prise de myo-inositol. Elle a réussi à obtenir une grossesse au bout de 11 cycles, sans PMA. Il est donc possible d'obtenir une grossesse naturellement chez les femmes SOPK qui ovulent spontanément, même si les cycles sont longs.

## **Cas officinal 2**

Pour le 2<sup>ème</sup> cas officinal, j'ai eu l'occasion de m'entretenir avec une femme de 24 ans atteinte de SOPK et ayant réussi à obtenir une grossesse après 2 ans d'essai. Elle m'a donc relaté son parcours PMA et son ressenti vis-à-vis du corps médical et des échecs.

Son syndrome des ovaires polykystiques a été découvert à la suite d'une aménorrhée secondaire après l'arrêt de la pilule. C'est une femme qui avait des cycles réguliers à l'adolescence puis qui a déclenché une anorexie mentale, ce qui a engendré une aménorrhée secondaire qui semble persister 5 ans après. Il y a donc probablement un lien entre ses troubles du comportements alimentaires et le déclenchement de son SOPK.

Après 4 mois sans reprise de cycle, elle consulte plusieurs médecins qui lui demandent d'attendre que cela revienne naturellement. Un des gynécologues finit par lui prescrire du Duphaston® afin de déclencher des menstruations et de réaliser une échographie et un bilan hormonal. C'est à ce moment que son SOPK lui est annoncé de but en blanc, sans aucune explication. Le médecin lui annonce qu'elle ne pourra pas avoir d'enfant naturellement et qu'elle va avoir besoin d'une aide extérieure.

Elle prend alors rendez-vous dans une clinique spécialisée en infertilité. Les mois d'attente sont longs et reportés à cause du COVID. Son gynécologue lui prescrit alors du Clomid® sans contrôle échographique pendant 3 mois.

Après avoir finalement obtenu son rendez-vous à la clinique, une hystérosalpingographie et un spermogramme sont programmés. A la suite des résultats qui se révèlent normaux, le Clomid® est à nouveau prescrit mais avec un suivi échographique.

Pendant ces 6 mois, le couple s'est senti seul et délaissé. Elle n'a pas eu de réponse à ses nombreux questionnements concernant son syndrome des ovaires polykystiques dont elle ne connaît rien. Sa gynécologue ne lui a pas non plus expliqué ce qu'était le traitement par Clomid et n'a pas respecté le protocole de suivi. De plus, le médecin qu'ils ont vu à la clinique ne leur a pas apporté de plus amples informations. La patiente a l'impression d'être relayé de spécialiste en spécialiste sans qu'on prenne le temps de lui expliquer la maladie, son origine et les traitements qui vont être mis en place sur son corps.

Elle prend alors un comprimé de Clomid® de J2 à J6 d'un cycle déclenché par du duphaston. Une échographie de contrôle est programmée à J12. Trois follicules se démarquent des autres. Les risques d'une éventuelle grossesse gémellaire sont abordés avec le couple qui décide de continuer la procédure. L'ovulation est alors déclenchée par une injection d'Ovitrelle®. Un test de grossesse sanguin est prévu 2 semaines après l'ovulation. Malheureusement la patiente a été réglée avant cette date. Les stimulations par le citrate de clomifène sont donc des échecs jusqu'à présent. Cette molécule ayant engendrée de fortes migraines chez la patiente, les essais suivant seront effectués avec une gonadotrophine appelé Gonal®.

Le Gonal® se présente sous la forme de stylos injectable préremplis contenant de la FSH recombinante. Les injections sont à faire chaque soir à la même heure en sous cutanée dans le bas ventre ou les cuisses et sont débutées à la dose de 37,5 UI. La dose est ensuite augmentée à 50 UI en fonction des échographies de contrôle. La patiente obtient 2 follicules après 10 jours de stimulation. L'ovulation est alors déclenchée par une injection d'Ovitrelle puis viennent les 2 semaines d'attente afin de pouvoir réaliser le test de grossesse qui se révèle négatif.



Selon la patiente, les injections requièrent une organisation importante. En effet, elles sont à réaliser dans des conditions d'asepsie, le soir à heure fixe et doivent être conservées au réfrigérateur. Ainsi, il devient alors plus compliqué d'organiser des activités de la vie quotidienne en extérieur, comme par exemple aller manger au restaurant ou chez des amis. De plus, leur réalisation est beaucoup plus visible que la prise d'un simple comprimé. Cela renvoie automatiquement au regard et au jugement des autres personnes, ce qui devient difficile pour ce couple qui souhaite rester discret sur les démarches qu'il effectue pour avoir un enfant. Il leur est également arrivé de devoir décaler des vacances afin de pouvoir finir les injections et déclencher l'ovulation avant leur départ. Cela a finalement un impact sur toute leur vie quotidienne.

La patiente a ensuite continué les essais avec le Gonal® pendant les 3 mois suivants, sans résultat. La stimulation durant le dernier mois sous Gonal a été beaucoup plus longue que les précédentes. Il a fallu 3 semaines d'injections, des échographies et bilans sanguins à répétition et des ajustements de dosages très fluctuants. Cela s'est terminé par l'apparition de kystes sur un ovaire, conséquence d'une hyperstimulation modérée. Une pause s'est alors imposée et la patiente a été mise sous pilule pendant 1 mois afin de mettre les ovaires au repos et de pouvoir reprendre les stimulations plus sereinement. La patiente a été dévastée au début car elle ne voulait pas perdre de temps dans les démarches pour avoir un enfant. Cependant, elle a reconnu par la suite que cela lui a permis de lâcher prise et de se reconnecter avec elle-même et avec son couple. En effet le « lâcher prise » s'avère compliqué lorsque la vie est rythmée par des injections, des échographies, des prises de sang, des rapports programmés, l'attente et le stress des résultats.

Après les 8 mois d'essais infructueux sous Clomid® et sous Gonal®, la patiente a changé de gynécologue car elle ne se sentait pas assez considérée. La nouvelle gynécologue a refait le point sur les traitements précédents et a décidé d'entamer une nouvelle stimulation sous Pergoveris®. Il s'agit d'un stylo contenant deux hormones recombinantes : la FSH et la LH, qui selon elle agirait davantage sur l'hypophyse, glande ayant été mise au repos pendant son anorexie. L'ovulation a été déclenchée une semaine après les stimulations. Cependant, la patiente n'a pas obtenu de grossesse. Un dossier pour entrer en PMA avec des inséminations artificielles a été déposé en parallèle.

Pour le 10<sup>ème</sup> mois de stimulation, le couple entre en PMA et a recours à une insémination artificielle. La stimulation folliculaire se fait toujours avec le Pergoveris et l'ovulation est déclenchée par Ovitrelle®. Même si c'est une étape supplémentaire à passer dans leur parcours, la patiente se sent tout de même soulagée car on lui enlève le poids et la pression d'avoir des rapports sexuels programmés réguliers et s'en remet au mains de la médecine. Cette insémination est de nouveau un échec.

La patiente évoque un retentissement important de la PMA sur sa vie de travail. En effet, elle occupait un poste d'accueil qu'elle appréciait, en contact avec la clientèle. Elle a cependant décider de quitter ce travail, à cause notamment du retentissement de la prise d'hormone et du stress engendré par l'attente d'un résultat sur sa sociabilité et son humeur quotidienne. Quelques mois plus tard, elle décide de reprendre une activité professionnelle, mais les rendez-vous de contrôle échographiques l'obligent d'une part à aborder le sujet avec son employeur et d'autre part à devoir s'absenter tous les 2-3 jours. Cela lui a valu la fin prématurée de sa période d'essai.

De plus, le questionnement incessant de l'entourage sur la moment venu d'un enfant, les repas de famille avec des enfants, les annonces de grossesses, ... deviennent de plus en plus durs à supporter pour elle et pour le couple.

La 2<sup>ème</sup> IAC est réalisée un mois après avec le même protocole. Cette dernière a abouti à un résultat positif. La patiente a donc obtenu une grossesse après 2 ans d'essai. La PMA n'est pas un parcours simple. Elle engendre beaucoup de stress, d'attente et demande une grande disponibilité pour le suivi échographique et biologique. Elle a un retentissement important sur la vie quotidienne du couple (vie sociale, vie professionnelle, vie familiale, ...). Les professionnels de santé ont tendance à déshumaniser les consultations, de par la pluralité des actes quotidiens. Cependant, il semble important de se recentrer sur le couple, ses attentes, ses questionnements, son ressenti, ... afin de faciliter leur parcours. Le pharmacien, en tant que dernier maillon de la chaine à également un rôle à jouer, d'une part dans l'explication des traitements mais aussi dans l'écoute et le soutien moral. Il serait d'ailleurs intéressant d'intégrer dans le parcours d'étude ou dans le cadre du développement professionnel continu, une formation sur l'infertilité, le parcours en PMA de l'hôpital à l'officine, l'explication des traitements aux futurs parents et le type de communication à aborder face à ce sujet délicat.

### Cas officinal 3

Il s'agit d'une jeune fille de 20 ans ayant un SOPK de phénotype A. Les symptômes ont commencé à l'adolescence vers l'âge de 13 ans avec une acné prédominante sur le visage et le dos, et une pilosité importante au niveau de la région pubienne, des aisselles et des jambes. Un traitement a été mis en place pour l'acné et ce n'est que plus tard qu'une exploration plus approfondie a été envisagée suite à une aménorrhée primaire à l'âge de 20 ans.

Les traitements mis en place pour l'acné :

| Age    | Molécules              | Modalité d'emploi                                       | El rencontrés                                                                                                                             | Soins complémentaires                                                                                                                                  |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 ans | Adapalène®             | 1 soir / 2                                              | x                                                                                                                                         | Gel nettoyant matin et soir pour peau grasse à imperfection (asséchant)                                                                                |
|        | Cutacnyl®              | 1 soir /2                                               | Sècheresse cutanée<br>Taches oreillers                                                                                                    |                                                                                                                                                        |
|        | Eryrhogel®             | Le matin                                                | x                                                                                                                                         |                                                                                                                                                        |
| 14 ans | Effizinc®              | 2 gélules 2h après le repas                             | x                                                                                                                                         | Crème hydratante le matin et le soir                                                                                                                   |
|        | Doxycycline®<br>100 mg | 1 gélule le soir au repas                               | Photosensibilité<br>+++                                                                                                                   |                                                                                                                                                        |
|        | Cutacnyl et Adapalène  | En alternance 1 soir sur 2                              | Sècheresse cutanée                                                                                                                        |                                                                                                                                                        |
| 15 ans | Roaccutane®            | 1 capsule de 20mg et 1 capsule de 10mg le soir au repas | Exacerbation de l'acné au début<br>Sècheresse cutanée +++<br>(peau, lèvres, yeux)<br>Photosensibilité<br>Blessure par épilation à la cire | Crème lavante apaisante pour peau desséchée par les traitements anti-acnéiques<br><br>Crème hydratante +++, larmes artificielles, baume surgras lèvres |

Le traitement par l'Isotrétinoïne orale ayant été de nombreuses fois repoussé suite à l'absence de menstruations, la gynécologue a finalement décidé de déclencher des règles artificielles par l'administration de Duphaston® pendant 10 jours. Suite à cela, la pilule Trinordiol® a été prescrite afin de respecter la procédure contraceptive. La dermatologue a prescrit le traitement par Roaccutane® un mois après. L'accord de soin a été signé lors de la première consultation et un carnet de suivi des tests de grossesse lui a été remis. Le suivi biologique (test de grossesse, bilan lipidique et hépatique) a bien été respecté mensuellement ainsi que les délais de prescription et de délivrance.

Le traitement par Roaccutane a été administré pendant un an. La patiente n'a plus eu d'acné suite à cela. Elle n'a cependant pas retrouvé une production lacrymale normale, ce qui lui contre indique la reprise du port de lentille. Les cicatrices d'acné sur le visage ont été prises en charge par un peeling profond au phénol chez un dermatologue spécialisé. La technique consiste à appliquer un agent chimique très caustique sur la peau du visage (le phénol) dans le but de détruire l'épiderme et la partie haute du derme par coagulation des protéines. Cela permet une régénération forcée des couches superficielles de la peau avec atténuation importante des cicatrices d'acné.

Après le traitement par l'Isotrétinoïne, la patiente a eu plusieurs contraceptions successives dans le but de limiter l'hyperandrogénie et l'hirsutisme : diane 35®, puis Triafémi®. Suite à l'apparition de migraines de plus en plus importante, la gynécologue retire la contraception oestroprogestative pour passer à une pilule progestative macrodosée : le Lutéran®. Cependant, le changement de pilule a entraîné une chute de cheveux importante traitée par du Minoxidil®. Une contraception oestroprogestative microdosée de 2<sup>ème</sup> génération a donc été entreprise (Leeloo®) sans retour des migraines.

A l'âge de 20 ans, la patiente décide d'arrêter la pilule afin de vérifier la présence ou l'absence de règles sans contraception. Au cours de cette pause, elle n'a jamais été réglée. Elle est donc toujours en aménorrhée primaire à 20 ans. Un bilan sanguin et une échographie ont donc été réalisées. Ces dernières ont donc confirmé un SOPK de phénotypes A (aspect échographique d'ovaires polykystiques, aménorrhée primaire et hyperandrogénie clinique et biologique).

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |               |                                                          |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Examen clinique</b>  | <p>Hirsutisme invalidant apparu dès la puberté au niveau des aisselles, du pubis, des jambes, du menton et des lèvres supérieures.</p> <p>Acné sévère traitée par Roaccutane® + alopecie traitée par Minoxidil®</p> <p>Aménorrhée primaire.</p> <p>60 Kg pour 1m68 =&gt; IMC = 21,3 (corpulence normale)</p> <p>Pilules : Trinordiol®, diane 35®, Triafémi®, Lutéran®, Leeloo®</p> |                |               |                                                          |
| <b>Échographie</b>      | <p>Surface des ovaires à la limite supérieure (5,10 cm<sup>2</sup> à droite et 6,22 cm<sup>2</sup> à gauche), aspect polykystique</p>                                                                                                                                                                                                                                              |                |               |                                                          |
| <b>Bilan Biologique</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Valeurs</b> | <b>Normes</b> | <b>Interprétation</b>                                    |
|                         | LH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 18,7 UI/l      | 2 – 7,6       | LH augmentée avec LH > FSH                               |
|                         | FSH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5,4 UI/l       | 4,3 - 9       |                                                          |
|                         | Estradiol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 60 pg/ml       | 21 - 251      | Androgènes augmentés                                     |
|                         | Testostérone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1,24 ng/ml     | 0,13 – 0.53   |                                                          |
|                         | Delta 4 androsténédione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3,0 ng/ml      | 0,40 – 2,80   | 17-OH progestérone : pas de bloc en 21 alpha hydroxylase |
|                         | 17-OH Progestérone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0, 87 ng/ml    | 0,12 – 1,65   |                                                          |
|                         | AMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 85,4 pmol/l    | 11 – 30,3     | AMH augmentée : réserve ovarienne importante             |

Concernant l'hirsutisme invalidant, elle a récemment eu recours à l'épilation définitive par laser au niveau du maillot et des aisselles (poils incarnés en grand nombre). Cela a nettement amélioré son confort de vie. Elle est également en cours de procédure d'épilation électrique pour la pilosité du visage (menton et lèvres supérieures).

Aucun traitement n'a été donné suite à la confirmation du SOPK mise à part la poursuite d'une contraception sous Leeloo afin d'avoir des menstruations régulières et d'éviter les désagréments sur l'endomètre.

En résumé, ces entretiens en officine avec les différentes patientes m'ont permis d'aborder d'autres sujets dont je n'ai pas pu m'entretenir avec les patientes des cas hospitaliers. En effet, le ressenti des patientes a davantage été mis à l'honneur. Nous avons pu notamment évoquer l'impact et les répercussions des différents traitements sur la vie quotidienne et professionnelle, que ce soit dans le cadre de l'infertilité ou non (acné et pilosité invalidantes, problème d'estime de soi, la contrainte des injections, un manque d'unification dans les discours et les protocoles médicaux, une déshumanisation et un soutien moral qui n'est pas toujours au rendez-vous, ...). J'ai pu constater une réelle attente de la part de certaines femmes concernant l'amélioration de la prise en charge et du suivi. Cela m'a également permis d'appréhender d'autres techniques que celles utilisées par le corps médical afin d'obtenir une grossesse (tests d'ovulation, courbes de température, compléments alimentaires, ...).

## **CONCLUSION**

Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie hormonale courante, pourtant encore méconnue du grand public et de certains professionnels de santé. En effet, la multiplicité des symptômes qu'il provoque et la grande variabilité interindividuelle de leur expression n'amène pas à un schéma évident de détection de la maladie. L'acné, l'alopécie, l'hirsutisme, l'anxiété, le diabète ou encore les troubles du cycle menstruel ont tendance à être traités individuellement par les différents professionnels de santé concernés sans les placer dans un contexte global de syndrome des ovaires polykystiques. La situation environnementale et écologique actuelle, de plus en plus regardante sur les polluants extérieurs (perturbateurs endocriniens) ainsi que l'explosion de la tendance « healthy » (la quête de la bonne santé par l'adoption de modèles nutritionnels sains) mettent en lumière ces pathologies hormonales dont on ne parlait pas il y a encore quelques années.

Le diagnostic se fait souvent par un gynécologue après la découverte de symptômes cliniques ou parfois seulement lors du bilan de débrouillage d'infertilité d'un couple. Le but est de rechercher une hyperandrogénie clinique ou biologique, des troubles de l'ovulation et un aspect échographique d'ovaires polykystiques. Cela passe par l'observation de critères cliniques (acné, hirsutisme, alopécie, troubles du cycle, acanthosis nigricans, tour de taille, pression artérielle, ...) mais aussi par l'analyse de critères biologiques (dosages hormonaux, bilan lipidique et glycémique...) et échographiques.

Comme évoqué tout au long de ce travail, ce syndrome des ovaires polykystiques est responsable de nombreux symptômes plus ou moins embarrassants, pour lesquels il existe une multitude de traitements possibles (pilules, acétate de cyprotérone, spironolactone, crèmes anti-acnéiques, doxycycline, Isotrétinoïne, minoxidil, finastéride, metformine ...). Le rôle du pharmacien lors de la dispensation de ces produits se révèle être particulièrement important. En effet, il constitue le dernier maillon de la chaîne des professionnels de santé que verra la patiente. Il doit s'assurer qu'en sortant de la pharmacie, la patiente ait bien compris l'utilité de son traitement, son mode d'administration et de conservation, les potentiels effets indésirables pouvant survenir et la démarche à suivre pour y remédier. Il se doit également de contrôler l'absence de contre-indications par rapport aux traitements prescrits. Enfin,



son implication est d'autant plus importante que certaines spécialités ont des modalités de prescriptions restreintes, un suivi particulier ou sont utilisées hors AMM. La mission du pharmacien est également de rappeler l'importance du suivi biologique et de rassurer la patiente si besoin.

Outre sa fonction de délivrance de traitements allopathiques, le pharmacien exerce aussi un rôle de conseils et d'écoute. En effet, dans le but d'apporter une action synergique aux médicaments allopathiques, ou alors de soulager certains effets indésirables causés par ces thérapeutiques, le pharmacien peut être amené à recommander quelques règles hygiéno-diététiques, notamment dans le cadre du SOPK associé à un syndrome métabolique. Il peut également suggérer quelques remèdes naturels à base de plantes, d'huile essentiels ou d'oligo-éléments pouvant aider à soulager les symptômes du SOPK ou recommander quelques soins de supports pouvant palier aux effets secondaires des traitements (exemple : soins anti-desséchants sous Isotrétinoïne). Enfin, le pharmacien peut mettre les patientes en relation avec des associations de patients, de plus en plus en vogue, afin de leur permettre d'échanger avec des personnes ayant un parcours similaire au leur et d'être rassurer.

Le SOPK a aussi un impact négatif sur la fertilité des femmes. En effet, même si la réserve ovarienne est plus importante que la normale (taux d'AMH élevée), les follicules sont trop petits et de mauvaise qualité, ce qui se répercute sur la fréquence et la qualité des ovulations. Ainsi, les femmes atteintes de SOPK peuvent rencontrer des difficultés pour concevoir un enfant. Le recours aux traitements inducteurs de l'ovulation (citrate de clomifènes, gonadotrophines, létrozole) ou à l'aide médicale à la procréation (AMP : inséminations et FIV) est donc fréquent dans ce type de pathologie. Les procédures mise en place sont assez complexes et font souvent appel à plusieurs spécialités à utiliser dans un ordre particulier. De plus, certains de ces produits ont des modalités d'injection et de conservation particulières à respecter. Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'infertilité est alors essentiel, à la fois pour l'approvisionnement des produits, mais aussi pour l'explication des méthodes d'injection et de conservation. Le rappel de l'importance du suivi échographique et biologique est également primordial, surtout au cours des 2 premières semaines de stimulation.

D'après les femmes interrogées lors du recueil de témoignages dans les différentes études de cas en officine, un manque de connaissance des pharmaciens sur les traitements de l'infertilité semble être mis en évidence. En effet, ce sont des spécialités qui ne sont pas forcément abordées au cours de leur cursus de formation car plutôt réservées à la pratique hospitalière. Cependant, il semble important de connaître les grandes lignes et les différentes procédures possibles à mettre en place dans la prise en charge de l'infertilité, ceci dans le but de pouvoir apporter le maximum d'informations aux patientes lors de la délivrance des traitements.

Une formation aux traitements de l'infertilité pourrait donc être utile dans le cadre du développement professionnel continu, surtout dans les officines qui délivrent fréquemment ce type de traitement. Les points intéressants à aborder seraient les différentes causes d'infertilité du couple, les procédures mises en œuvre pour y remédier (traitements inducteurs de l'ovulation et AMP), les modalités d'administration et de conservation de ces traitements, l'importance du suivi biologique et échographique, les conseils à donner aux patientes, la gestion des échecs, la communication à arborer avec la femme ou le couple face à ce sujet délicat, et éventuellement la mise en place d'entretiens pharmaceutiques en officine. En effet, le relai hôpital-ville est primordial pour le bon déroulement de la procédure puisque le pharmacien d'officine est la dernière personne en relation avec le couple avant l'administration des traitements. Il se doit d'être capable de répondre aux questionnements des couples en cas d'indisponibilité de leur spécialiste, dans un souci de prise en charge global et interdisciplinaire.



# ANNEXES

## Annexe 1 : Listes des contraceptifs oraux disponibles sur le marché



### CONTRACEPTIFS ORAUX COMMERCIALISÉS EN FRANCE AU 1<sup>ER</sup> SEPTEMBRE 2012

#### Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1<sup>er</sup> septembre 2012 Estro-progestatifs

| Génération progestatif | Dénomination commune (DC) | Phases       | Dosage                                                          | Spécialités                                                                                                                                                                                   | Posologie                    |
|------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 1 <sup>ère</sup>       | Noréthistérone            | Triphasique  | Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg           | Triella                                                                                                                                                                                       | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)        |
| 2 <sup>ème</sup>       | Lévonorgestrel            | Monophasique | Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg                                 | Minidril – Ludéal - Zikiale                                                                                                                                                                   | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)        |
|                        |                           |              | Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg                                 | Leeloo - Lovavulo                                                                                                                                                                             | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)        |
|                        |                           | Biphasique   | Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg                | Adépai - Pacilia                                                                                                                                                                              | 21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt   |
|                        |                           |              | Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg | Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia - Perléane                                                                                                                                           | 21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt |
|                        | Norgestrel                | Monophasique | Norgestrel 500 µg, EE 50 µg                                     | Stédiril                                                                                                                                                                                      | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)        |
| 3 <sup>ème</sup>       | Désogestrel               | Monophasique | Désogestrel 150 µg, EE 20 µg                                    | Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol Biogaran 150/20                                                                                                                      | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)        |
|                        |                           |              | Désogestrel 150 µg, EE 30 µg                                    | Varnoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol Biogaran 150/30                                                                                                                     | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)        |
|                        |                           |              |                                                                 | Varnoline continu                                                                                                                                                                             | 21 cp actifs + 7 placebo     |
|                        | Gestodène                 | Monophasique | Gestodène 60 µg, EE 15 µg                                       | Mélodia – Minesse – Sylviane - Edenelle - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / Teva                                                                                                    | 24 cp actifs + 4 placebo     |
|                        |                           |              | Gestodène 75 µg, EE 20 µg                                       | Harmonet, Méliane - Carlin 75/20 - Efezial 75/20 - Félixita 75/20 - Gestodène Ethinylestradiol 75/20 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)        |

|        |               |               |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                              |                                      |
|--------|---------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|        | Gestodène     | Triphasique   | Gestodène 75 µg, EE 30 µg                                                                                  | Minulet – Monéva - Carlin 75/30 - Efezial 75/30 - Félixita 75/30 - Gestodène Ethinylestradiol 75/30 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)                |
|        |               |               | Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg                                                 | Phaéva - Tri-Minulet                                                                                                                                                                         | 21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt         |
|        | Norgestimate  | Monophasique  | Norgestimate 250 µg, EE 35 µg                                                                              | Cilest - Effiprev                                                                                                                                                                            | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)                |
|        |               |               | Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg                                                      | Tricilest - Triafemi                                                                                                                                                                         | 21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt          |
| Autres | Chlormadinone | Monophasique  | Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg                                                                               | Bélara                                                                                                                                                                                       | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)                |
|        | Drospirénone  | Monophasique  | Drospirénone 3 mg, EE 30 µg                                                                                | Jasmine – Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran                                                                                           | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)                |
|        |               |               |                                                                                                            | Jasminelle – Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran                                                                                        | 21 cp (+ 7 j d'arrêt)                |
|        |               |               | Drospirénone 3 mg, EE 20 µg                                                                                | Jasminelle continu - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu                                                                                                             | 21 cp actifs + 7 placebo             |
|        |               |               |                                                                                                            | Yaz – Rimendia                                                                                                                                                                               | 24 cp actifs + 4 placebo             |
|        | Diénogest     | Multiphasique | Diénogest 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0<br>Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0. | Qlaira                                                                                                                                                                                       | 26 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo |
|        | Nomégestrol   | Monophasique  | Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg                                                               | Zoely                                                                                                                                                                                        | 24 cp actifs + 4 placebo             |

cp : comprimé - EE : éthinylestradiol - j : jour

#### Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1<sup>er</sup> septembre 2012 Progestatifs

| Génération progestatif | Dénomination commune (DC) | Phases | Dosage               | Spécialités                              | Posologie |
|------------------------|---------------------------|--------|----------------------|------------------------------------------|-----------|
| 2 <sup>ème</sup>       | Lévonorgestrel            | ---    | Lévonorgestrel 30 µg | Microval                                 | 28 cp     |
| 3 <sup>ème</sup>       | Désogestrel               | ---    | Désogestrel 75 µg    | Cérazette - Désogestrel Ratiopharm 75 µg | 28 cp     |

cp : comprimé ; EE : éthinylestradiol ; j : jour

## LUTÉNYL, LUTÉRAN ET LEURS GÉNÉRIQUES (acétate de noméggestrol 3,75 ou 5 mg et acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg)

Votre médecin vous a prescrit de l'acétate de noméggestrol (Lutényl ou génériques) ou de l'acétate de chlormadinone (Lutéran ou génériques).

► Ce document présente les informations importantes à connaître sur ces médicaments et le suivi qui sera mis en place selon votre situation individuelle.

### Acétate de noméggestrol ou acétate de chlormadinone et méningiome : ce qu'il faut savoir

Comme tous les médicaments, l'acétate de noméggestrol et l'acétate de chlormadinone peuvent provoquer des effets indésirables. La prise de ces médicaments est associée à une augmentation importante du risque de méningiome. Ce risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge. Lorsque ces médicaments sont utilisés moins d'un an, le risque de méningiome est très faible, au-delà, ce risque est multiplié par :

- 12 à partir de 5 ans de traitement par acétate de noméggestrol (Lutényl et génériques)
- 7 à partir de 3,5 ans de traitement par acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques)<sup>(1)</sup>

**Qu'est-ce qu'un méningiome ?** Il s'agit d'une tumeur des membranes qui entourent le cerveau : les méninges. Le méningiome peut être unique ou multiple. Dans l'immense majorité des cas, ces tumeurs ne sont pas cancéreuses mais sont susceptibles d'être à l'origine de troubles graves et nécessiter alors une intervention chirurgicale lourde et à risque. Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

### Le point sur votre suivi médical selon votre situation

Malgré le risque de méningiome, ces médicaments peuvent être utiles en dernier recours pour prendre en charge certaines maladies gynécologiques invalidantes comme l'endométriose, les règles très abondantes, irrégulières et prolongées, qu'elles soient ou non en lien avec un fibrome.

► Après en avoir discuté avec vous, votre médecin a considéré que dans votre cas le bénéfice attendu par la prise de ce traitement était supérieur au risque : c'est pourquoi il vous le prescrit.

**À savoir :** Au-delà d'un an de traitement, votre médecin doit vous remettre chaque année une attestation d'information à compléter et signer ensemble. Vous devrez systématiquement présenter cette attestation annuelle à la pharmacie pour obtenir votre médicament.

Quelle que soit l'ancienneté de votre traitement, il doit être réévalué à chaque consultation de gynécologie et au moins une fois par an.

**Date de début de votre traitement :**

.....

Afin de prévenir le risque et de détecter le plus tôt possible tout développement de méningiome, un suivi par imagerie cérébrale est nécessaire au-delà d'un an de traitement. Cette technique permet de dépister des méningiomes, y compris s'ils sont de petite taille (IRM = imagerie à résonance magnétique).

(1) <https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-les-rapports-des-etudes-epidemiologiques-sont-disponibles>



### Que faire si vous êtes actuellement traitée ?

Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé :

- à tout moment pendant le traitement en cas de symptômes évocateurs de méningiome (voir ci-dessous) ;
- si vous êtes traitée depuis plus d'un an et que votre traitement nécessite d'être poursuivi.

Si vous êtes traitée depuis moins d'un an et que vous ne ressentez pas de symptômes évocateurs de méningiome, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

### Que faire si vous débutez un traitement ?

Il n'est pas recommandé de réaliser une IRM au cours de la première année de traitement, sauf si vous avez un **facteur de risque de méningiome**. Dans ce cas, l'IRM doit être réalisée au début du traitement.

**Facteurs de risque de méningiome :** radiothérapie du cerveau dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2.

### Que faire si vous avez été traitée par le passé avec un de ces médicaments ?

Parlez-en à votre médecin à l'occasion d'une prochaine consultation de gynécologie. En cas de symptômes évocateurs de méningiome, une IRM cérébrale devra être pratiquée, même à distance de l'arrêt du traitement.

En l'absence de symptômes évocateurs, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

### Que se passe-t-il si votre IRM révèle la présence d'un méningiome ?

Votre traitement sera définitivement arrêté et un avis neuro-chirurgical sera requis. La prise d'acétate de nomégestrol, chlormadinone ou cyprotérone ne sera plus jamais possible.

### Que se passe-t-il si votre IRM ne révèle rien de particulier ?

Vous pourrez poursuivre votre traitement, après discussion avec votre médecin. Dans ce cas, il vous prescrira une **IRM 5 ans après la première, puis tous les 2 ans tant que votre traitement sera maintenu**. Chaque année, il vous remettra également une **attestation d'information que chacun de vous signera** ; elle vous sera indispensable pour obtenir votre médicament en pharmacie.

**À savoir :** Si votre traitement assurait votre contraception, en cas d'arrêt, même ponctuel, vous devez penser à utiliser une méthode contraceptive efficace.

**Dans tous les cas, restez attentive aux signes ou symptômes évoquant un méningiome.**

### Méningiomes : quels symptômes doivent vous alerter ?

Les symptômes peuvent être très différents selon la taille et la localisation du méningiome, les plus fréquents sont les suivants (liste non exhaustive). En cas de survenue d'un de ces symptômes en cours de traitement, contactez votre médecin.



➞ Pour déclarer tout effet indésirable :  
[www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

➞ Pour vous informer sur ces médicaments :  
[www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/](http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)

**Roaccutane®**  
isotrétinoïne

## Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer et traitées par ROACCUTANE® isotrétinoïne

### [DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]

En signant le présent formulaire, vous déclarez avoir lu et compris chacun des items ci-dessous et acceptez les risques et mesures de précautions nécessaires associées au traitement par Roaccutane.

Je soussignée Mme/ Mlle \_\_\_\_\_ Née le        
certifie avoir été personnellement informée par le Docteur \_\_\_\_\_  
[nom et adresse du médecin] \_\_\_\_\_  
des risques liés au traitement par Roaccutane.

- J'ai compris qu'il y a un risque important d'apparition de malformations pour mon enfant à naître si je suis enceinte ou si je deviens enceinte pendant que je prends Roaccutane.
- J'ai compris que je ne dois pas prendre Roaccutane si je suis enceinte.
- J'ai compris que je ne dois pas tomber enceinte ni durant le traitement par Roaccutane, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.
- J'ai compris que je dois utiliser au moins 1, et de préférence 2 moyens de contraception efficaces différents, au moins un mois avant le début du traitement par Roaccutane, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement. La seule exception possible serait le cas où mon médecin estimerait qu'il n'existe aucun risque de grossesse.
- J'ai compris que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je minimiserai les risques de grossesse.
- J'ai compris que je dois effectuer un test de grossesse (le 2e ou 3e jour des règles) avant de commencer le traitement par Roaccutane. Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible après avoir été informée du résultat de ce test, qui doit impérativement être négatif. Je m'engage à débiter Roaccutane au plus tard dans les 7 jours suivant la prescription de Roaccutane.
- Mon médecin décidera si de nouveaux tests de grossesse doivent être effectués au cours du traitement par Roaccutane.
- Je ferai de toute façon un test de grossesse 5 semaines après la fin du traitement par Roaccutane.
- J'ai lu et compris les 2 documents suivants que m'a donnés mon médecin : *Roaccutane, brochure d'information générale et brochure sur la contraception.*
- J'ai compris que je dois immédiatement arrêter de prendre Roaccutane et informer mon médecin si je tombe enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception. J'ai compris que si je tombe enceinte, mon médecin pourra m'adresser à un spécialiste afin d'évaluer les risques pour mon enfant et me conseiller sur la conduite à tenir.

**Mon médecin prescripteur a répondu à toutes mes questions à propos de Roaccutane et j'accepte les risques et mesures de précaution qui lui sont associés et m'ont été pleinement expliqués.**

Signature de la patiente \_\_\_\_\_ Fait à \_\_\_\_\_ Le \_\_\_\_\_  
Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.  
Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.

info **RM**  
Roaccutane MANAGEMENT

Programme de prévention de la grossesse



Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur.

Le carnet patiente peut être retrouvé à l'adresse suivante :  
[https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/document\\_2748.pdf](https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/document_2748.pdf)

Roche SA - 75 rue Dauterive - Bruxelles 1070 Bruxelles

BR 7933 - 01/2007



# **Annexe 4 : Dossier clinique réalisé en Hôpital de Jour pour le cas hospitalier numéro 1**

**CHU LILLE**

**DOSSIER CLINIQUE HOPITAL DE JOUR**  
**ENDOCRINOLOGIE GYNECOLOGIQUE**  
**Hôpital Jeanne de Flandre - CHU de Lille**

**IDENTIFICATION**

Nom : [REDACTED]  
 Prénom : [REDACTED]  
 DDN : [REDACTED]

Age : 20 ans  
 Profession : [REDACTED]

Adressée par : [REDACTED]

Date du Bilan : 06/01/21  
 DDR : 04/01/21  
 Jour du cycle : 3

☒ cycle spontané  
☐ cycle déclenché par ...

**MOTIF DE CONSULTATION**

☐ Trouble du cycle : ☐ Cycles longs (35-45 jours) date de début : ...  
☐ QSM (>45 jours)  
☐ Aménorrhée primaire /secondaire  
☐ Cycles courts

☐ Infertilité ☐ primaire ☐ secondaire date de début : ...

☒ Hyperandrogénie date de début : 2013  
☐ Autre

Dossier réalisé par Hôpital Jeanne de Flandre, [REDACTED]

Correspondants : [REDACTED]

**ANTECEDENTS FAMILIAUX**

**Endocrinologiques :**  
☒ Dysthyroïdie : hypothyroïdie chez la mère.  
☐ Insuffisance surrénalienne :  
☐ Diabète insulino-dépendant :  
☐ DNID :

**Cardio-vasculaires :**  
☐ Obésité :  
☒ Dyslipidémie : père  
☒ HTA : père + mère  
☐ Accidents thromboemboliques veineux :  
☐ Accidents thromboemboliques artériels :

**Gynécologiques :**  
☒ Infertilité : chez la mère (FIV).  
☒ Hyperandrogénie : sœur jumelle.  
☒ Troubles du cycle : hyperménorrhée + dysménorrhée chez la mère.  
☐ Fausses couches à répétition :

**Cancer du sein :**  
☐ Cancer de l'ovaire :  
☐ Cancer de l'utérus :  
☐ Cancer du colon :

**Ménopause précoce :**  
☐ Retard mental :  
☐ Anomalie des paupières :  
☐ DDS :  
☐ Surdité :  
**Autres :**  
 -> A. sœur jumelle avec hyperandrogénie  
 -> A. mère décédée à la naissance (étio. ?)

**Aspect génétique**



ANTECEDENTS PERSONNELS

Médicaux :

Chirurgicaux :

Gynécologiques :

- Age de la puberté : 12 ans ☒ spontanées ☐ déclenchées par
- Age des premières règles : 12 ans ☒ spontanées ☐ déclenchées par
- Premiers cycles :
  - ☒ Réguliers tous les 28-30 jours
  - ☐ Irréguliers :
    - ☐ Cycles longs (35-45 jours)
    - ☐ OSM (>45 jours)
    - ☐ Aménorrhée primaire/secondaire
    - ☐ Cycles courts
    - ☐ Régularisation sous traitement :
  - ☐ Autres anomalies des cycles :
    - ☐ Dysménorrhées
    - ☐ Disménorrhées
    - ☐ Hyperménorrhée
    - ☐ Régularisation sous traitement :
- Contraception :

| Nom      | Date de début     | Date de Fin | Remarques             |
|----------|-------------------|-------------|-----------------------|
| TRAFETTI | 2018 début 2 mois |             | car arné 4+           |
| LELLO    | 2018              |             | il y a 2 mois par HDS |

ANTECEDENTS PERSONNELS

Médicaux :

Chirurgicaux :

Gynécologiques :

- Cycles actuels :
  - ☒ Réguliers tous les 28-30 jours
  - ☐ Irréguliers :
    - ☐ Cycles longs (35-45 jours)
    - ☐ OSM (>45 jours)
    - ☐ Aménorrhée primaire/secondaire
    - ☐ Cycles courts
    - ☐ Régularisation sous traitement :
  - ☐ Autres anomalies des cycles :
    - ☒ Dysménorrhées depuis 2019 (soigné par Duprano)
    - ☒ Hyperménorrhée la charge 6 nuit
    - ☐ Régularisation sous traitement :
- Antécédent de kyste ovarien : ☐
- Endométriose : ☐
  - ☒ Dysménorrhée
  - ☐ Dyspareunies
  - ☒ Signes digestifs
  - ☐ Signes urinaires
- Signes d'insuffisance ovarienne : ☐
  - ☐ BVM
  - ☐ Sueurs nocturnes
  - ☐ Sècheresse vaginale
  - ☐ Sècheresse cutanée
- Antécédents obstétricaux : G0 P...

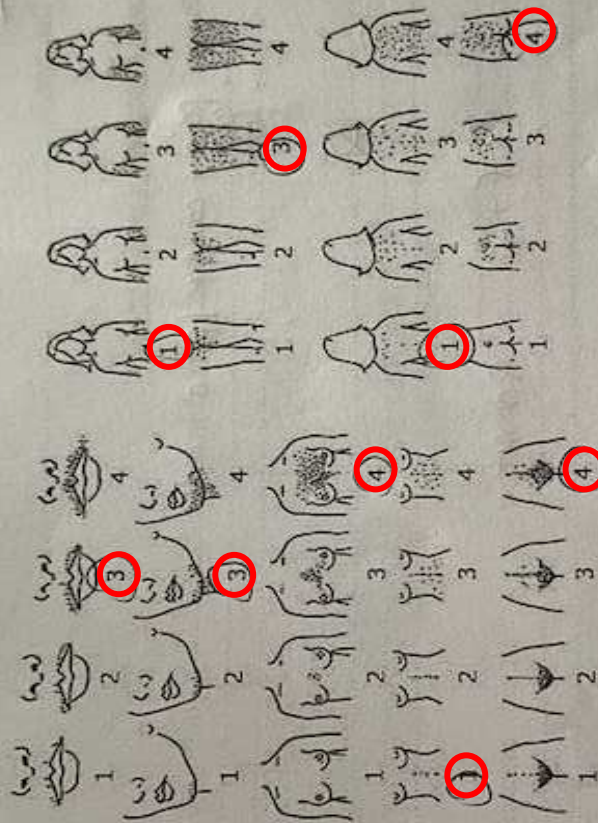


## HYPERANDROGENIE

Date de début : 13-14 ans

Evolution : ☐ stable ☐ rapide ☒ régressive ☒ progressive

☒ Hirsutisme. Si oui, score de Ferriman & Gallwey : 24



☒ Acné. Si oui, zones : visage et obs. ± poitrine...

- ☐ Alopecie androgenique
- ☐ Clitoromégalie
- ☐ Morphotype androïde
- ☐ Séborrhée
- ☐ Voix grave

Traitements effectués : 2<sup>e</sup> tt spécifique, uniprogestérone

## EXAMEN CLINIQUE

Poids actuel : 68 kg Taille : 1 m72 BMI : 23  
Tour de Taille : 82 cm Tour de Hanche : 94 cm

Acanthosis nigricans : ☐ cou ☐ aisselles ☐ sillons sous mammaires  
☐ autre :

Signes d'hypométabolisme : ☐ lanugo ☐ érythrocytose des extrémités  
☐ autre :

Examen mammaire : + BNO  
Palpation thyroïdienne : +  
Examen général : PAS

## ENVIRONNEMENT

Tabac : ☒ Non ☐ Oui, nombre de cigarettes/jour :  
Alcool, Drogue : ☒ Non ☐ Oui, produit et quantité :

Traitement : ☒ Non ☐ Oui, type :  
Activité physique : ☒ Non ☐ Oui, type et quantité :

Allergie : ☒ Non ☐ Oui, type et signes cliniques :







Objectifs de Cholestérol LDL, à atteindre en fonction du niveau de risque cardio-vasculaire :

|                        |                                                    |
|------------------------|----------------------------------------------------|
| Si Risque très élevé : | objectif = Cholestérol LDL < 0,7 g/L ou 1,8 mmol/L |
| Si Risque élevé :      | objectif = Cholestérol LDL < 1,0 g/L ou 2,6 mmol/L |
| Si Risque modéré :     | objectif = Cholestérol LDL < 1,3 g/L ou 3,4 mmol/L |
| Si Risque faible :     | objectif = Cholestérol LDL < 1,9 g/L ou 4,9 mmol/L |

Peptides gonadiques (poste : 34511)

Hormone anti-mullérienne

(GLIA, DX; Beckman Coulter)

Valeurs normales :

- pour les femmes adultes (20-35ans), 51ème-95ème percentiles chez femmes avec cycles réguliers et sans POCM : 30.3 pmol/l

(Pigny P. et al. Fertil Steril (2016), 105, 1063-1069)

| pmol/l | ng/ml |
|--------|-------|
| 45.7   | 6.4   |

Normes : 11 - 30,3



PHIE PELVIENNE DU 06/01/2021

Prénom : \_\_\_\_\_

Indication : Hirsutisme

DDR : 04/01/21

RESULTATS

⇒ Utérus :

- Position : Antérieure
- Longueur = 6,81 cm
- Endomètre : hypo- ou hyperéchogène
- Myomètre : normal ou anormal : Cont 3D normale

Epaisseur = 3,34 cm  
Epaisseur = 7 mm

⇒ Ovaires :

- Dimensions :

|               | Longueur (cm) | Largeur (cm) | Epaisseur (cm) | Surface (cm <sup>2</sup> ) |
|---------------|---------------|--------------|----------------|----------------------------|
| Ovaire droit  | 3,17          | 3,28         | 1,43           | 4,17                       |
| Ovaire gauche | 3,03          | 3,14         | 1,97           | 4,19                       |

⇒ Nombre et tailles des follicules :

|               | ≤ 5 mm | De 6 à 9 mm | ≥ 10 mm (préciser la taille) | autres |
|---------------|--------|-------------|------------------------------|--------|
| Ovaire droit  | 05     | 9           |                              |        |
| Ovaire gauche | 40     | 4           |                              |        |

Annexes (commentaire éventuel) : Pas de saignée.

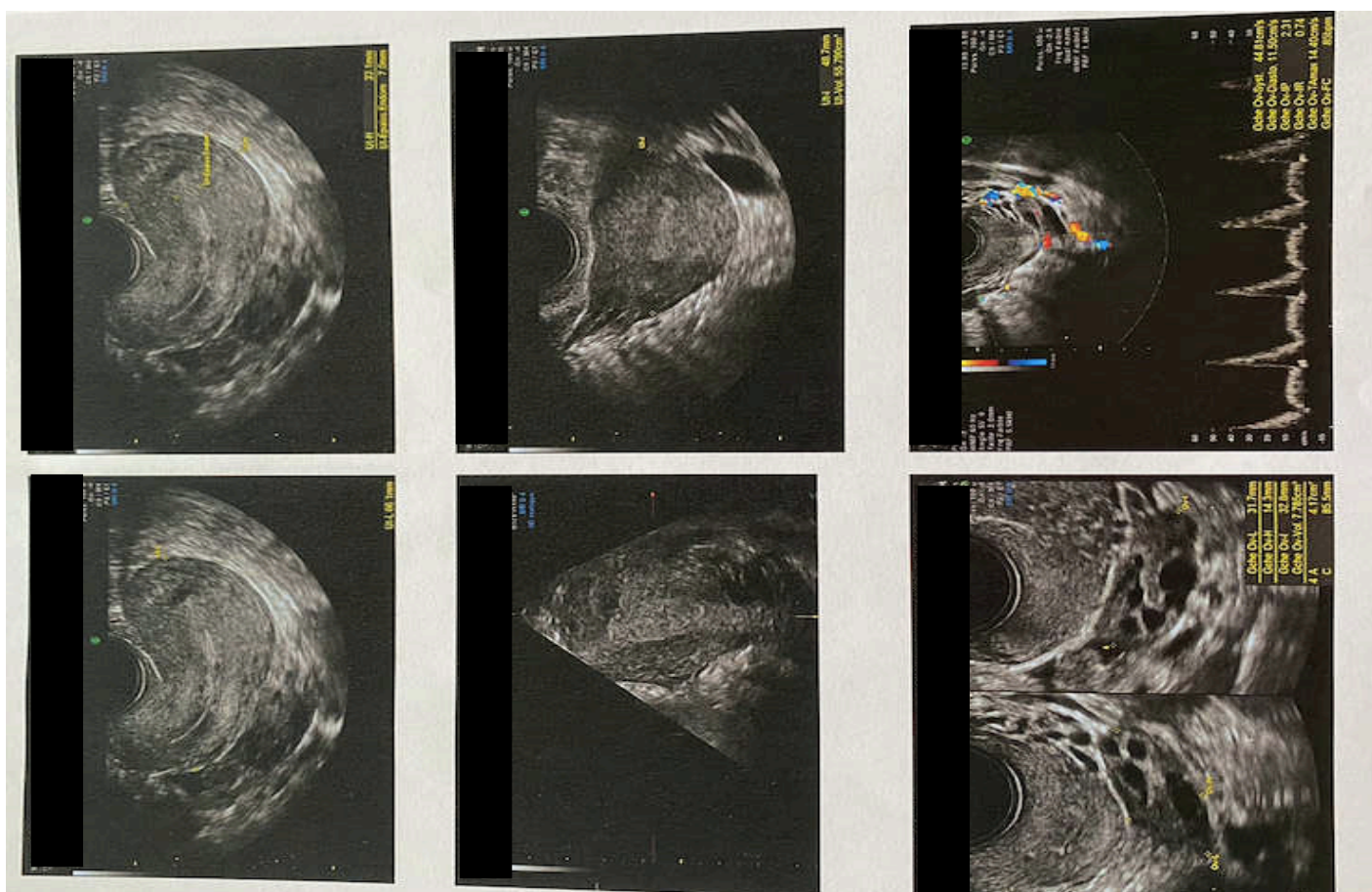
⇒ Doppler des artères utérines :

|                       | PVS | IR   | IP   |
|-----------------------|-----|------|------|
| Artère utérine droite |     | 0,74 | 2,31 |
| Artère utérine gauche |     | 0,83 | 2,65 |

Conclusions : Aspect échographique d'ovaires polykystiques. A confirmer à la Biologie

Nom : \_\_\_\_\_ Fonction : \_\_\_\_\_

Hôpital de Jour de Gynécologie Endocrinienne - Pr S. Jor







IMAGERIE MEDICALE

2020/08/14 (1-2)

AR

DR JONARD CATTEAU SOPHIE  
HOPITAL JEANNE DE FLANDRE  
POLE FEMME, MERE, NOUVEAU NE  
2 RUE EUGENE AVINÉE CS 70001  
59037 LILLE CEDEX

Lomme, le 25/02/21

/BD - 11231036/21144660-Examen du 25/02/2021

Assistant des Hôpitaux en Neurologie -  
CHRU de Lille  
Praticien attaché en Neurologie -  
CHRU de Lille  
N°RPPS 1010428795

Concernant :

IRM CERVEBRALE

INDICATION :

Dépistage de méningiome avant traitement par Acétate de Cyprotérone.

TECHNIQUE :

Séquences axiales T2-FLAIR, T1 et 3D T1 SE après injection de gadolinium.

RESULTAT :

Absence de rehaussement pathologique parenchymateux ou méningé.  
Absence d'anomalie morphologique ou de signal du parenchyme cérébral.  
Taille et morphologie normales du système ventriculaire.  
Respect des espaces liquidiens péri-cérébraux.  
Structures de ligne médiane en place.  
Intégrité des structures de la fosse postérieure.

CONCLUSION :

Absence de méningiome intracrânien.  
IRM encéphalique sans particularité.

Copie à : Docteur JONARD CATTEAU SOPHIE, HOPITAL JEANNE DE FLANDRE, 59037 LILLE CEDEX  
Madame GOZOU LOUISE, 954 BD DU GENERAL DE GAULLE, 62100 CALAIS  
Docteur MARTIN POHER MARTINE, 1 SQUARE DES FOXTNETTES, 62100

# Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome

(Document à remplir et signer par le médecin et le patient)

L'acétate de cyprotérone (Androcur 50 mg, Androcur 100 mg et génériques) s'oppose aux effets des hormones sexuelles mâles (androgènes). Son utilisation prolongée à forte dose augmente le risque de survenue de méningiomes. Le méningiome est une tumeur généralement non cancéreuse développée aux dépens des membranes du cerveau (méninges).

L'objectif de cette attestation d'information est de garantir l'information des patients traités par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) par leur médecin sur :

- les risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- les mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome à l'initiation et au cours du traitement, et, d'autre part, de réduire ces risques au cours du traitement,
- la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

## Attestation d'information

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases  
Nous confirmons avoir discuté des points suivants :

- Ce médicament est prescrit :
  - dans les indications de son AMM ☐
  - hors AMM ☐
- Ce médicament est contre-indiqué en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome. Une imagerie du cerveau par IRM en début de traitement est à été prescrite pour vérifier l'absence de méningiome ☐
- L'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone au delà de 6 mois, à la posologie de 50 mg par jour, peut multiplier le risque de méningiome par 7, et par 20 au-delà de 5 ans de traitement. ☐
- Les symptômes cliniques évocateurs d'un méningiome peuvent être, notamment, des maux de tête, des troubles de la vision et/ou du langage, l'apparition d'une épilepsie. En cas de symptômes cliniques évocateurs, il est nécessaire de consulter le médecin traitant. ☐
- L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du bénéfice et des risques pour chacun. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées. ☐
- Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une IRM cérébrale devra être réalisée 5 ans après la première IRM, puis tous les deux ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu. ☐
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis. ☐
- Cette attestation d'information ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité ni une acceptation du risque en l'état des connaissances à ce jour

Date : 19.09.21

Signature

Date

Signature

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DU PATIENT ET UNE COPIE EST REMISE AU PATIENT QUI DOIT LE PRÉSENTER IMPÉRATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DÉLIVRANCE DU MÉDICAMENT.  
LA DURÉE DE VALIDITÉ DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELÀ DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEAU ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).



## **Bibliographie**

1. Consulting MSF. Le syndrome des ovaires polykystiques : causes et traitement [Internet]. Ma Sage-Femme Consulting. 2021. Disponible sur: <https://masagefemme-consulting.com/syndrome-ovaires-polykystiques/>
2. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15.
3. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2017;26(2):359-67.
4. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):219-31.
5. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020;35:100937.
6. Gourbesville C, Kerlan V, Reznik Y. Le syndrome des ovaires polykystiques : quelles nouveautés en 2019 ? *Ann Endocrinol*. 2019;80:S29-37.
7. Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, Dewailly D. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *EMC - Endocrinol - Nutr*. 2007;4(3):1-15.
8. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2007;36(5):423-46.
9. Fenichel P, Rougier C, Hiermonimus S, Chevalier N. Le syndrome des ovaires polykystiques, la plus fréquente des endocrinopathies féminines, est-il d'origine génétique ou environnementale ? Disponible sur : [https://www.sfendocrino.org/images/mediatheque/articles/pdf/Gueritee/Guer2016/7\\_fenichel.pdf](https://www.sfendocrino.org/images/mediatheque/articles/pdf/Gueritee/Guer2016/7_fenichel.pdf)
10. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2016;14:38.
11. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles\*. *Endocr Rev*. 2000;21(2):200-14.
12. Tsepelidis S, Demeestere I, Delbaere A, Gervy C, Englert Y. Le rôle de l'hormone antimüllérienne dans la régulation du fonctionnement de l'ovaire. *Revue de la littérature. Rev Med Brux*. 2007
13. Faure DAK. Ovogenèse, folliculogenèse, fécondation.
14. Hugues JN, Cédric-Durnerin I. Les protocoles « step ». *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod*. 2005;7(3):175-82.



15. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2005;19(2):379-90.
16. Visser D la communication de J. Rôle de l'AMH (hormone anti-Müllérienne) dans le recrutement folliculaire initial et cyclique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2006;35(5):30-4.
17. Cohen MB. L'&#039;hormone antimüllérienne (AMH) et son utilité clinique. Pipette - Swiss Laboratoty Med [Internet]. 2016 Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:93083>
18. Catteau-Jonard S, Dewailly D, Prévot V, Cimino I, Giacobini P. L'hormone anti-müllérienne: Une hormone ovarienne exerçant une rétroaction hypothalamique ? médecine/sciences. 2016;32(5):441-4.
19. Pigny P, Dewailly D. Hormone anti-mullérienne (AMH) et fonction ovarienne. *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* 2003;5(2):63-9.
20. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(6):714-22.
21. Kazem R, Messinis LE, Fowler P, Groome NP, Knight PG, Templeton AA. Effect of mifepristone (RU486) on the pituitary response to gonadotrophin releasing hormone in women. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1996;11(12):2585-90.
22. MARCH CM, GOEBELSMANN U, NAKAMURA RM, MISHELL DR JR. Roles of Estradiol and Progesterone in Eliciting the Midcycle Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Surges\*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(4):507-13.
23. Karande VC, Scott RT, Archer DF. The relationship between serum estradiol-17 $\beta$  concentrations and induced pituitary luteinizing hormone surges in postmenopausal women\*\*Presented in part at the "Multidisciplinary Perspectives on Menopause" cosponsored by The New York Academy of Sciences and The North American Menopause Society, New York, New York, 1989. *Fertil Steril.* 1990;54(2):217-21.
24. KEYE WR JR, JAFFE RB. Strength-Duration Characteristics of Estrogen Effects on Gonadotropin Response to Gonadotropin-Releasing Hormone in Women. I. Effects of Varying Duration of Estradiol Administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(6):1003-8.
25. Jacot-Guillarmod M, Renteria SC. Normal bleeding patterns in adolescence: any standard? *Médecine Reprod.* 2013;15(4):318-27.
26. Azgaou I, Mghari GE, Ansari NE. Syndrome des ovaires polykystiques : Physiopathologie complexe et intriquée. *J Maroc Sci Médicales [Internet].* 2016 20(2). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/JMSM/article/view/2570>
27. Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Decanter C. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques – ou les follicules dans tous leurs excès. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2010;38(6):405-8.

28. Follicules Ovariens - Dr KARA-ZAITRI M.A [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.dr-karazaitri-ma.net/physiologie/follicules-ovariens/>
29. Catteau-Jonard S, Dewailly D. Physiopathologie des perturbations de la folliculogénèse dans le SOPK. 2022;11:7.
30. Puder J, Pralong F. Syndrome des ovaires polykystiques et résistance à l'insuline. Rev Médicale Suisse. 2009;4.
31. JIM.fr [Internet]. Insulinorésistance, syndrome des ovaires polykystiques et syndrome métabolique. Disponible sur: [https://www.jim.fr/docs/insulinoresistance\\_syndrome\\_des\\_ovaires\\_polykystiques\\_et\\_syndrome\\_metabolique\\_99409/document\\_mise\\_point.phtml](https://www.jim.fr/docs/insulinoresistance_syndrome_des_ovaires_polykystiques_et_syndrome_metabolique_99409/document_mise_point.phtml)
32. Das M, Djahanbakhch O, Hacıhanefioglu B, Saridogan E, Ikram M, Ghali L, et al. Granulosa Cell Survival and Proliferation Are Altered in Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):881-7.
33. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. Endocrinology. 1991;128(1):509-17.
34. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic Ovarian Syndrome: Evidence that Flutamide Restores Sensitivity of the Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator to Inhibition by Estradiol and Progesterone <sup>1</sup>. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):4047-52.
35. Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB de. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. Curr Pharm Des. 2016;22(36):5603-13.
36. Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. Am Fam Physician. 1 2019;100(3):168-75.
37. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. Diagnostics. 2022;12(8):1922.
38. Dermatologie et endocrinologie | Louvain Médical [Internet]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/dermatologie-et-endocrinologie-0>
39. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, Hirsutism, and Alopecia in Adolescent Girls: Clinical Expressions of Androgen Excess. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993;22(3):507-32.
40. Essah PA, Wickham EP, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. Clin Dermatol. 2006;24(4):289-98.
41. Gupta M, Mysore V. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review. J Cutan Aesthetic Surg. 2016;9(1):3-12.
42. Dermato-Info. dermat-info.fr. 2019 l'acné. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-adultes/l%E2%80%99acn%C3%A9>

43. Centre de dermatologie Cornavin [Internet]. Traitement de l'acné à Genève - Centre de dermatologie de Cornavin. Disponible sur: <https://www.dermatologiegeneve.ch/renseignez-vous-sur-votre-maladie/acne/>
44. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97-105.
45. Baffet H, Robin G, Dewailly D. SOPK, syndrome métabolique et infertilité. *Médecine Reprod.* 2011;13(2):91-5.
46. Masson E. EM-Consulte. Syndrome métabolique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/280157/syndrome-metabolique>
47. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2(1):16057.
48. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BGA, Wong JLA, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J* 2011;195(6):S65-112.
49. Group of interest in Reproductive Endocrinology (GIER) of the Spanish Fertility Society (SEF), Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):25-39.
50. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;1.
51. Le suivi de la température, une méthode de détection de l'ovulation permettant d'optimiser ses chances de tomber enceinte [Internet]. Disponible sur: [https://www.torm.fr/calculer\\_ovulation.html](https://www.torm.fr/calculer_ovulation.html)
52. Bachelot A. Polycystic ovarian syndrome: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris).* 2016;74(6):661-7.
53. Berger JP. Contraception\_duree\_pilules.
54. VIDAL [Internet]. DROVELIS. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/drovelis-104357.html>
55. Résumé des caractéristiques du produit - LUTERAN 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65701038&typedoc=R>
56. Actualité - Lutényl/Lutéran et risque de méningiome: rappel des recommandations préliminaires et des modalités de participation à la consultation publique - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-et-risque-de-meningiome-rappel-des-recommandations-preliminaires-et-des-modalites-de-participation-a-la-consultation-publique>

57. Résumé des caractéristiques du produit - SLINDA 4 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68971188&typedoc=R>
58. Résumé des caractéristiques du produit - DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64066269&typedoc=R>
59. VIDAL [Internet]. DIANE 35 et ses génériques : remise à disposition mi-janvier sur le marché français. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13541-diane-35-et-ses-generiques-remise-a-disposition-mi-janvier-sur-le-marche-francais.html>
60. Résumé des caractéristiques du produit - ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61255738&typedoc=R>
61. Schmutz JL. Méningiomes et acétate de cyprotérone : mise au point. Ann Dermatol Vénéréologie. 2018;145(5):390-1.
62. Broux E, Dewailly D, Catteau-Jonard S. La spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans l'hyperandrogénie féminine. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 2020;48(2):181-6.
63. Plu-Bureau G. Faut-il rayer l'acétate de cyprotérone de nos prescriptions ? Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 2019;47(12):823-4.
64. Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study: Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(6):965-8.
65. Bachelot PA, Catteau-Jonard PS, Chabbert-Buffet PN, Chevalier PN, Christin-Maître PS, Delemer PB, et al. Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies. :16.
66. VIDAL [Internet]. Les traitements locaux de l'acné. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/medicaments-locaux.html>
67. Résumé des caractéristiques du produit - DIFFERINE 0,1 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69718483&typedoc=R>
68. Résumé des caractéristiques du produit - EFFEDERM 0,05 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet] Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67020138&typedoc=R>
69. Résumé des caractéristiques du produit - ROACCUTANE 0,05 POUR CENT, gel pour application locale - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67020138&typedoc=R>

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66296030&typedoc=R](http://publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66296030&typedoc=R)

70. Résumé des caractéristiques du produit - CUTACNYL 5 POUR CENT, gel pour application locale - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64600787&typedoc=R>

71. Résumé des caractéristiques du produit - FINACEA 15 %, gel - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62749394&typedoc=R>

72. Résumé des caractéristiques du produit - ERYTHROGEL 4 %, gel pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65256289&typedoc=R>

73. Résumé des caractéristiques du produit - DALACINE T TOPIC, solution pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66692535&typedoc=R>

74. Résumé des caractéristiques du produit - TETRALYSAL 150 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60061171&typedoc=R>

75. Résumé des caractéristiques du produit - DOXYCYCLINE BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65203952&typedoc=R>

76. Résumé des caractéristiques du produit - EFFIZINC 15 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68584280&typedoc=R>

77. Résumé des caractéristiques du produit - CURACNE 20 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69164379&typedoc=R>

78. Fiche info - VANIQA 11,5 pour cent, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64328981#>

79. Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. J Cosmet Dermatol. 2021;20(12):3759-81.

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

81. Résumé des caractéristiques du produit - FINASTERIDE EG 1 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67836928&typedoc=R>
82. Règlement (UE) n ° 432/2012 de la Commission du 1... - Strada lex [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.stradalex.com/fr/sl\\_src\\_publ\\_leg\\_eur\\_io/document/joue\\_2012.136.01.00\\_01.01](https://www.stradalex.com/fr/sl_src_publ_leg_eur_io/document/joue_2012.136.01.00_01.01)
83. Résumé des caractéristiques du produit - DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64866204&typedoc=R>
84. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules*. 2020;25(23):5566.
85. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:129-39.
86. Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE, Apridonidze T, Diamanti-Kandarakis E. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Hum Reprod*. 2008;23(6):1439-46.
87. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, Rattighieri E, et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):969-73.
88. Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(4):579-82.
89. (PDF) Calcium oscillations in human oocytes Regulation of calcium spiking in mammalian oocytes through a combination of inositol trisphosphate dependent entry and release [Internet]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/13980589\\_Calcium\\_oscillations\\_in\\_human\\_oocytes\\_Regulation\\_of\\_calcium\\_spiking\\_in\\_mammalian\\_oocytes\\_through\\_a\\_combination\\_of\\_inositol\\_trisphosphate\\_dependent\\_entry\\_and\\_release](https://www.researchgate.net/publication/13980589_Calcium_oscillations_in_human_oocytes_Regulation_of_calcium_spiking_in_mammalian_oocytes_through_a_combination_of_inositol_trisphosphate_dependent_entry_and_release)
90. Carlomagno G, Nordio M, Chiu TT, Unfer V. Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):267-72.
91. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2515-6.
92. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: A novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(12):700-3.
93. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):375-9.

94. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011;15(5):509-14.
95. Cavalli P. Inositol and folate resistant neural tube defects. J Med Genet. 2002;39(2):5e-5.
96. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. Gynecol Endocrinol. 2021;37(10):869-74.
97. Résumé des caractéristiques du produit - CLOMID 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65338028&typedoc=R>
98. JIM.fr [Internet]. 15:28:09+02. Induction de l'ovulation dans le syndrome des ovaires polykystiques : citrate de clomiphène... ou inhibiteurs de l'aromatase ? Disponible sur : [https://www.jim.fr/e-docs/induction\\_de\\_lovulation\\_dans\\_le\\_syndrome\\_des\\_ovaires\\_polykystiques\\_citrate\\_de\\_clomiphene\\_ou\\_inhibiteurs\\_de\\_laromatase\\_\\_160421/document\\_mise\\_point.phtml](https://www.jim.fr/e-docs/induction_de_lovulation_dans_le_syndrome_des_ovaires_polykystiques_citrate_de_clomiphene_ou_inhibiteurs_de_laromatase__160421/document_mise_point.phtml)
99. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. Dysfonctionnements ovulatoires - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/infertilit%C3%A9/dysfonctionnements-ovulatoires>
100. Le Gouez A, Naudin B, Grynberg M, Mercier FJ. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Ann Fr Anesth Réanimation. 2011;30(4):353-62.
101. Fiche info - PUREGON 900 UI/1,08 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60727755#>
102. Résumé des caractéristiques du produit - MENOPUR 600 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66192829&typedoc=R>
103. Meddispar - 3400935779298 - GONAL-F [Internet]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/GONAL-F-75-B-1/\(type\)/name/\(value\)/gonal/\(cip\)/3400935779298#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/GONAL-F-75-B-1/(type)/name/(value)/gonal/(cip)/3400935779298#nav-buttons)
104. Fiche info - GONAL-F 900 UI/1,5 ml (66 microgrammes/1,5 ml), solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67112526#>
105. Fiche info - OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68822746#>

106. Résumé des caractéristiques du produit - LETROZOLE BIOGARAN 2,5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66935695&typedoc=R>
107. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2020;2020(2)
108. Fernandez H, Gervaise A, Alby JD, Kadoch J. La place du drilling ovarien dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2003;31(3):207-13.
109. inviTRA [Internet].. Drilling ovarien pour perforer l'ovaire. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2020/12/drilling-ovarien.png>
110. Prise en charge de la procréation médicalement assistée (PMA) [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/procreation-medicalement-assistee-pma/prise-en-charge-de-la-procreation-medicalement-assistee-pma>
111. Quinquin M. Maintient de la fécondation in vitro ou conversion en insémination intra-utérine chez les « mauvaises répondeuses » ? In 2013. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Maintient-de-la-f%C3%A9condation-in-vitro-ou-conversion-Quinquin/59050e11f94dc45535b1c102b6b7325031eba956>
112. inviTRA [Internet]. FIV ou ICSI, quelle est la différence ? Disponible sur: <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2019/04/fiv-ou-icsi.png>
113. inviTRA [Internet]. Processus de fécondation in vitro. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2020/01/processus-general-fecondation-in-vitro-fr.png>





Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022 / 2023

**Nom :** DUTHOIT  
**Prénom :** Mathilde

**Titre de la thèse :** La prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) à l'officine et ses conséquences sur la fertilité. Étude de cas.

**Mots-clés :** cycle ovarien – hyperandrogénie – ovaires polykystiques – troubles ovulatoires – acné – hirsutisme – alopecie – troubles du cycle - troubles de la fertilité - maladies métaboliques associées – diagnostic – gynécologie – imagerie – prise en charge thérapeutique – pilules – traitements anti-acnéique – induction de l'ovulation – FIV – accompagnement psychologique et suivi - rôle du pharmacien d'officine - études de cas.

---

**Résumé :** Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie hormonale courante, pourtant encore méconnue du grand public et de certains professionnels de santé. L'hyperandrogénie caractéristique de cette pathologie peut aboutir à une symptomatologie diverse et variée regroupant à la fois une acné, un hirsutisme, une alopecie, des troubles du cycle, un diabète, une anxiété chronique ou encore des troubles de la fertilité. Le diagnostic et la prise en charge de ce syndrome étant parfois compliqués, l'objectif de ce travail de thèse est de mettre en lumière les différentes thérapies existantes permettant de soulager les effets délétères de cette pathologie sur le plan physique, mais aussi de remédier à l'infertilité sous-jacente qu'elle engendre. Une attention particulière sera portée au rôle primordial du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patientes, au travers de quelques études de cas pratiques réalisées dans les hôpitaux et les officines, dans un souci de prise en charge globale interdisciplinaire. Enfin, quelques points d'amélioration seront explicités afin de perfectionner la relation patiente - professionnel de santé.

---

**Membres du jury :**

**Président : Professeur Thierry DINE**

Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de pharmacie – Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse : Professeur Bernard GRESSIER**

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de pharmacie – Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membre Extérieur : Docteur Marie-Aline PETITPREZ**

Docteur en Pharmacie – Pharmacien adjoint – Pharmacie des écoles Merville