

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

**Soutenue publiquement le
Par Mme QUANTILI Solène**

Titre

Prise en charge hospitalière du syndrome des ovaires polykystiques

Membres du jury :

Président : DUMONT Julie, Professeur des universités en biologie cellulaire

Directeur, conseiller de thèse : TURCK Héloïse, Praticienne hospitalière contractuelle au CH Annecy-Genevois, Ancienne cheffe de clinique des hôpitaux de Lille

Assesseur(s) :

CUVELIER Élodie, Maître de conférence en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique et Praticienne hospitalière

TANCREZ Perrine, Docteur en pharmacie titulaire à Saint-André lez-Lille

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.**

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-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN 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 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 Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Remerciements

Premièrement, je tenais à remercier Madame Héloïse TURCK pour m'avoir accompagné durant cette thèse. Elle a toujours répondu à toutes les questions et pris du temps pour relire avec moi plusieurs fois les différentes parties pour l'améliorer. Je la remercie aussi pour la rapidité des réponses à mes mails malgré son emploi du temps, elle a toujours pris le temps de répondre rapidement à mes mails ou de venir me voir en stage de 5^{ème} année pour corriger directement avec moi les paragraphes. Enfin, je la remercie d'avoir continué à me suivre en dépit de son départ à Annecy.

Je remercie aussi chaleureusement Madame Julie Dumont qui a accepté d'être la présidente de jury de thèse et qui a toujours été très disponible et attentive pour m'accompagner dans ce travail.

Je tiens aussi à remercier Madame Elodie Cuvelier qui a accepté d'être membre de ce jury et de m'accompagner dans cette dernière étape de ce long périple qu'a été les études. Je me souviens de sa gentillesse et de son accessibilité quand on avait des questions que se soit en cours ou en dehors.

Il me paraît important de faire une mention toute particulière à Madame Perrine Tancrez avec qui j'ai eu le bonheur de travailler, d'apprendre et de grandir pendant ces 3 années passées à la pharmacie. Elle m'a appris plein de choses qu'on ne voit pas en cours. Elle a grandement participé à faire de moi la pharmacienne que je suis aujourd'hui. Je remercie aussi Florence et Coraline qui m'ont aussi accompagné durant mes études, je n'oublierais jamais leur gentillesse, leur bienveillance et tous les moments partagés ensemble.

Je remercie aussi grandement Adam, mon conjoint, qui m'a soutenu dans les hauts et les bas de l'écriture de la thèse. Durant c'est deux années, il a fait tous pour m'aider même dans les périodes de stress et de doute. Il a été un support inconditionnel pendant toute ma scolarité pour m'encourager et me soutenir.

Je remercie aussi mes amis notamment Léa, Lisa et Lohann qui m'ont accompagné durant cette scolarité éprouvante. Ils ont toujours été là quand j'en avais besoin avec moi en cours chaque jour. Ils ont rendu ces années plus belles et plus mémorables.

Enfin, je remercie toute ma famille et ma belle-famille qui m'ont accompagné durant cette période et qui ont tous fait pour m'aider comme il le pouvait.

Table des matières

I.	Introduction.....	18
A.	Historique	18
B.	Epidémiologie	18
C.	Physiopathologie	19
D.	Différents phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques.....	21
II.	Diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques	22
A.	Trouble de l'ovulation : anovulation ou dysvulation	23
B.	Hyperandrogénie.....	24
1.	Hyperandrogénie biologique	24
2.	Hyperandrogénie clinique	26
C.	Aspect d'ovaire polykystique en échographie	28
D.	Dosage de l'AMH : critère remplaçant l'aspect polykystique échographique ?	30
E.	Diagnostic d'élimination	30
F.	Diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques : organisation dans le service d'hospitalisation de jour de gynécologie-endocrinologie à Jeanne de Flandre	33
III.	Prise en charge multimodale du syndrome des ovaires polykystiques.....	35
A.	Prise en charge de l'hirsutisme.....	36
1.	Contraception.....	36
2.	Anti-androgènes	38
B.	Alopécie androgénique	43
C.	Infertilité	44
1.	Induction de l'ovulation	45
2.	Fécondation in vitro et stimulation ovarienne	58
D.	Traitements des complications métaboliques.....	68
1.	Perte de poids.....	68
2.	Metformine (Glucophage®)	69
3.	Compléments alimentaires : Inositol, Myo-inositol et D-Chiro Inositol	71
E.	Vers un traitement curatif ?	72
IV.	Les études menées à l'Hôpital Jeanne de Flandre pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes de SOPK	72
A.	Étude Spice.....	72
B.	Étude Solence®	74
C.	Étude SOPK Gani	75
V.	Conclusion.....	76

Listes des abréviations et des acronymes

SOPK = Syndrome des Ovaires PolyKystiques
ARN = Acide RiboNucléique
LH = Luteinizing Hormone
SHBG = Sex Hormone Binding Globulin
IGFBP-1 = Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1
IGF = Insulin-like Growth Factor
FSH = Follicule Stimulating Hormone
AMH = Anti-Müllérienne Hormone
IGFBP-4 = Insulin-like Growth Factor Binding Protein 4
GDF-9 = Growth Differentiation Factor 9
AMP = Assistance médicale à la procréation
IST = Infection sexuellement transmissible
DHT = DiHydroTestostérone
17-OHP = 17-HydroxyProgestérone
DS = Déviation standard
SBP = Sex Binding Protein
CBG = Corticosteroid Binding Globulin
CYP = Cytochrome P
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
CSST = Commission Santé Sécurité et Travail
HAS = Haute Autorité de Santé
SMR = Service Médical Rendu
IRM = Imagerie par Résonance Magnétique
LLLT = Low Level Laser Therapy
SUCRA = Surface Under the Cumulative Ranking Curve
IMC = Indice de Masse Corporelle
FIV = Fécondation In Vitro
SHO = Syndrome hyperstimulation ovarienne
DCI = Dénomination Commune International
NFS = Numération Formule Sanguine
β-HCG = β Human Chorionic Gonadotropin
GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone
IUI = Insémination Intra-Utérine
FIV = Fécondation In Vitro

ICSI = Intra Cytoplasmic Sperm Injection

LH-RH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

PMA = Procréation Médicalement Assistée

PCOSQOL = PolyCystic Ovary Syndrome Quality Of Life

FACT G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy General 7 item version

HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

ASEX = Arizona Sexual EXperience scale

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des diagnostics en fonction du phénotypes SOPK	19
Figure 2 : Rôle de l'insuline dans la modulation de l'hyperandrogénie ovarienne issue de l'article syndrome des ovaires polymicrokystiques par Robin et al	20
Figure 3 : Implication de l'anti-Müllerian hormone (AMH) dans le follicular arrest du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.21	
Figure 4 : Les trois critères diagnostiques de Rotterdam issue d'invitra FR.....	23
Figure 5 : Schéma d'un cycle menstruel issu du site Larousse.....	23
Figure 6 : Voie de synthèse des androgènes issue de la fiche Testostérone par Biomnis	24
Figure 7 : Théorie bicellulaire de l'ovaire issue des bases élémentaires de la FIV : Stimulation et réimplantation par le Dr Chloé Maignien.....	25
Figure 8 : Echelle de Ferriman et Gallwey issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.	27
Figure 9 : Classification de Ludwig pour évaluer l'alopecie androgénique chez la femme issue du dictionnaire médical de l'Académie de médecine.....	28
Figure 10 : Images échographiques par voie endovaginale des deux ovaires polykystiques issue de l'article Imagerie du syndrome des ovaires polymicrokystiques par Jonard et al.....	29
Figure 11 : Différents diagnostic différentiels du SOPK issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.....	33
Figure 12 : Infographie sur les méningiomes dû à l'acétate de cyprotérone issue du site de l'assurance maladie.....	42
Figure 13 : Infographie sur les améliorations depuis la réglementation et la surveillance de l'acétate de cyprotérone issue du site de l'assurance maladie	42
Figure 14 : Prise en charge d'une infertilité chez les patientes SOPK issue de l'article Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques par Merviel et al	45
Figure 15 : Mécanisme d'action du citrate de clomifène issue de l'article Letrozole for female infertility par Yang et al.	47
Figure 16: Mécanisme d'action du létrozole issue de l'article Letrozole for female infertility par Yang et al.	49
Figure 17 : Protocole d'induction de l'ovulation Step-up low-dose issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.	53
Figure 18 : Schéma des injections intra-utérines issue du site amp.chu-lille.fr.....	54
Figure 19 : Protocole de stimulation ovarienne Step-down low-dose issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.	55
Figure 20 : Protocole séquentiel Step-up & Step-down issue de Stimulation ovarienne hors FIV de Robin G.	56
Figure 21 : Schéma représentant la technique de drilling ovarien par coelioscopie issue du site irifiv.com	57
Figure 22 : Vue en 3D d'une fertiloscopie issue du site gynéco online.....	57
Figure 23 : Image au microscope d'une fécondation par méthode conventionnelle issue du site Gravidia.....	59
Figure 24 : Image au microscope de la méthode ICSI issue du site Gravidia.....	59
Figure 25 : Schéma simplifiée des différentes étapes de la fécondation in vitro issue du site de l'Inserm.....	60
Figure 26 : Schéma d'action des agonistes GnRH sur l'axe hypothalamo-hypophysaire issue de l'article Quelle prise en charge pour l'endométriose ? de F. Gallard et al.	61
Figure 27 : Protocole agoniste avec le Synarel.....	63
Figure 28 : Schéma du mécanisme d'action des antagonistes de la GnRH selon Huirne et al	64
Figure 29 : Protocole antagoniste avec l'Orgalutran.....	65
Figure 30 : Protocole antagoniste "programmé".....	66
Figure 31: Mécanisme d'action hépatique de la metformine issue de Metformine : le point sur les mécanismes d'actions par B. Viollet et al.....	69
Figure 32 : Structure chimique de l'inositol (à gauche) et de ces principaux isomères (à droite)	71
Figure 33 : Aperçu de l'application Solence® issue du site solence.care.....	74

Liste des tableaux

Tableau 1: Quatre phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques issue de l'article syndromes des ovaires polymicrokystiques par Robin et al	22
Tableau 2 : Répartition en pourcentage de la testostérone dans le plasma chez la femme au cours de la vie génitale issue de la fiche Testostérone par Biomnis	25
Tableau 3 : Valeur normales de la testostérone plasmatique en fonction du stade pubertaire chez la femme issue de la fiche Testostérone par Biomnis.....	26
Tableau 4 : Tableau des normes de la delta-4-androstéedione selon la phase du cycle chez les patientes de 18 à 49 ans.....	26
Tableau 5 : Normes de la 17-OH progestérone plasmatique.....	33
Tableau 6 : Valeurs de SUCRA des traitements de l'alopecie androgénétique chez la femme issue de l'article Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia in men and women par Gupta et al	44
Tableau 7 : Gonadotrophines prescriptibles pour l'infertilité en France.....	50
Tableau 8 : Données pharmacocinétiques des gonadotrophines injectables.....	52
Tableau 9 : Avantages et inconvénients du protocole agoniste versus antagoniste selon Maignien C.	66

I. Introduction

A. Historique

On considère que la première mention du syndrome des ovaires polykystiques (=SOPK) a lieu en février 1935 par Stein et Leventhal. L'article parle de 7 patientes présentant des ovaires hypertrophiés par pneumographie transabdominale (1). La pneumographie consiste en une radiographie d'un organe après injection d'air ou d'un autre gaz dans ses cavités (2). Les ovaires hypertrophiés sont associés avec des troubles menstruels majoritairement des aménorrhées, de l'infertilité de la douleur ou de l'hyperandrogénie. Trois de ces femmes étaient obèses et 5 d'entre elles étaient atteintes d'hirsutisme (1). C'est la première fois qu'on associe l'aspect polykystique des ovaires à de l'aménorrhée ou de l'hyperandrogénie (hirsutisme ou acné).

En effet, la présence d'ovaires polykystiques avait été décrite auparavant. Par exemple en 1844, Aquiles Chereau, un physicien, décrit observer de petits kystes à la surface des ovaires, mais ils sont si communs qu'il trouve difficile de les considérer pathologique. Toutes les personnes ayant écrit dans la deuxième moitié du 19^{ème} siècle sur ce sujet considéraient que c'était soit une variation normale asymptomatique ou secondaire à une autre pathologie.(1)

On découvrira par la suite qu'il ne s'agit pas de petits kystes sur les ovaires mais des follicules arrêtés à différents stades de développement. A l'époque, on observait des petites poches d'eau dans les ovaires qu'on pensait être des kystes. Il s'agit de cette observation qui a mené à la confusion entre kystes et follicules (3). Encore aujourd'hui, les patientes du fait du nom confusant arrivent à penser qu'elles ont des kystes sur les ovaires. Pendant de nombreuses années, ce syndrome a été méconnu et sous-diagnostiqué.

B. Epidémiologie

Le syndrome des ovaires polykystiques (=SOPK) est la première étiologie d'infertilité féminine par rareté ou absence d'ovulation, de troubles du cycle et d'hyperandrogénie. Elle représente 40 % des cas d'infertilité en France. On estime qu'il touche 1 femme sur 10, soit environ 2,5 millions de femmes en France (4).

En 2022, l'OMS estimait qu'une personne sur 6 avait été confrontée à de l'infertilité durant leurs vies. Ainsi, 17,5 % de la population mondiale a expérimenté de l'infertilité dans sa vie et 12,6 % de la population mondiale souffre d'infertilité en 2022 (5).

Concernant les diagnostics de SOPK, à l'hôpital Jeanne de Flandre, durant l'année 2023, 97 femmes ont été diagnostiquées lors d'une hospitalisation de journée en hôpital de jour.

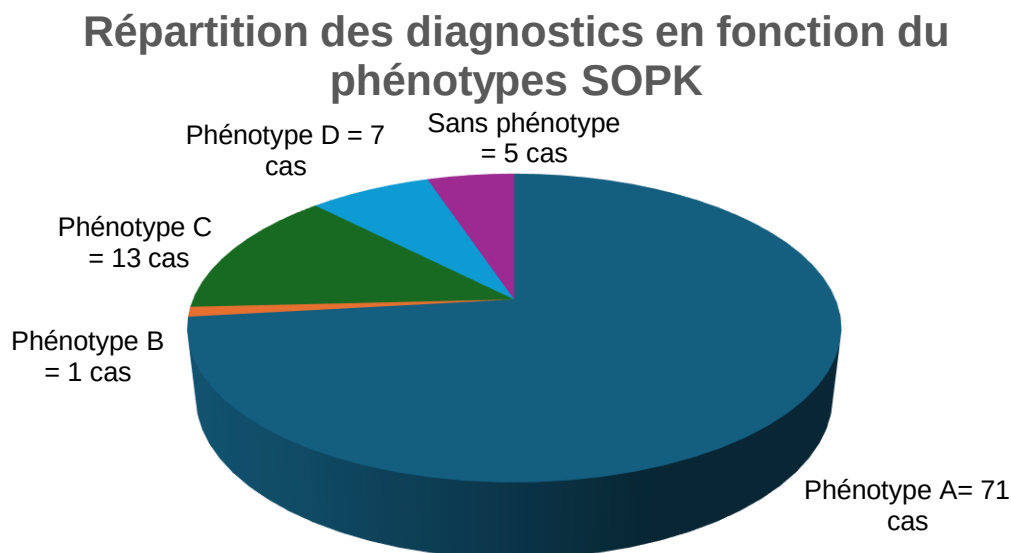


Figure 1 : Répartition des diagnostics en fonction du phénotypes SOPK

Bien que seulement 10 % des SOPK soit expliqués par des mutations, on estime que les antécédents familiaux créeraient un sur risque de 30 % de développer la maladie (6). On a observé qu'une femme a un risque sur deux de transmettre ce syndrome à chacune de ses filles. La génétique n'est pas le seul facteur impliqué, on a aussi des facteurs dû à l'environnement comme le surpoids ou une alimentation déséquilibrée (7).

C. Physiopathologie

La physiopathologie du SOPK n'est pas encore parfaitement définie, il y a de nombreuses controverses dans la communauté scientifique. Le SOPK semble se caractériser par une hyperandrogénie ovarienne qui serait due à une dérégulation intrinsèque des cellules stéroïdogènes de la thèque interne (3,4,6,8). Cette hypersécrétion d'androgènes serait elle-même dû à une augmentation de l'activité des

promoteurs des gènes codant pour des enzymes impliqués dans la biosynthèse ou dans la stabilité des ARN messagers (ARNm)(6,8).

Cette hyperandrogénie ovarienne est considérée comme l'élément fondateur du SOPK, mais ils existent d'autres facteurs extra-ovariens qui sont aussi impliqués dans la physiopathologie. On peut ainsi mentionner l'hormone LH dont l'hypertonie serait due à la baisse du rétrocontrôle négatif par l'action des androgènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. La LH stimule directement la sécrétion d'androgènes par les cellules thécales. L'insuline est aussi un facteur incriminé qui agit de manière multiple :

- Sur la synthèse et l'activité catalytique des enzymes de la stéroïdogénèse ovarienne
- Inhibe la synthèse de la SHBG qui augmente la fraction bioactive des androgènes
- Stimule la sécrétion de LH en agissant sur les cellules gonadotropes antéhypophysaires
- Freine la biosynthèse d'IGFBP-1 qui permet l'augmentation des IGF stimulant la stéroïdogénèse ovarienne (6,9,10)

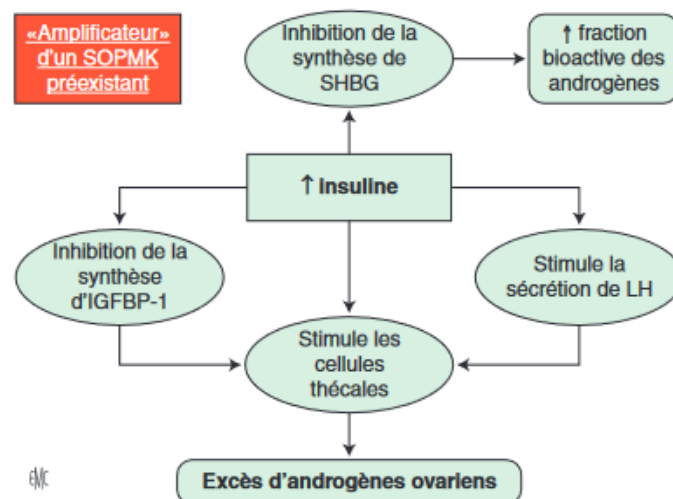


Figure 2 : Rôle de l'insuline dans la modulation de l'hyperandrogénie ovarienne issue de l'article syndrome des ovaires polymicrokystiques par Robin et al

Cette hyperandrogénie intra-ovarienne est à l'origine de deux troubles de la folliculogénèse principale : l'excès de follicule de croissance et le défaut de sélection du follicule dominant. Les androgènes sont responsables de l'excès de follicules dû à un effet trophique in situ et du ralentissement de la croissance folliculaire causant une accumulation de follicules de classe 1 à 5 dans le parenchyme ovarien. Le défaut de sélection de follicule dominant a deux mécanismes possibles :

- ⇒ Les androgènes et/ou l'insuline induisent l'acquisition de récepteurs à la LH pour les cellules de la granulosa. Cela entraîne une différenciation prématurée de ces cellules appelée lutéinisation provoquant l'arrêt de la multiplication, la stagnation de la croissance et l'altération de sélection des follicules dominants.
- ⇒ Présence d'un défaut d'action de la FSH par excès local d'inhibiteurs de FSH tels que l'AMH ou l'IGFBP-4. L'AMH a une action inhibitrice sur les processus FSH-dépendants et sur l'aromatase qui ne peut donc pas synthétiser d'œstrogènes pour fermer la fenêtre de la FSH empêchant le recrutement du follicule dominant (6,9,10).

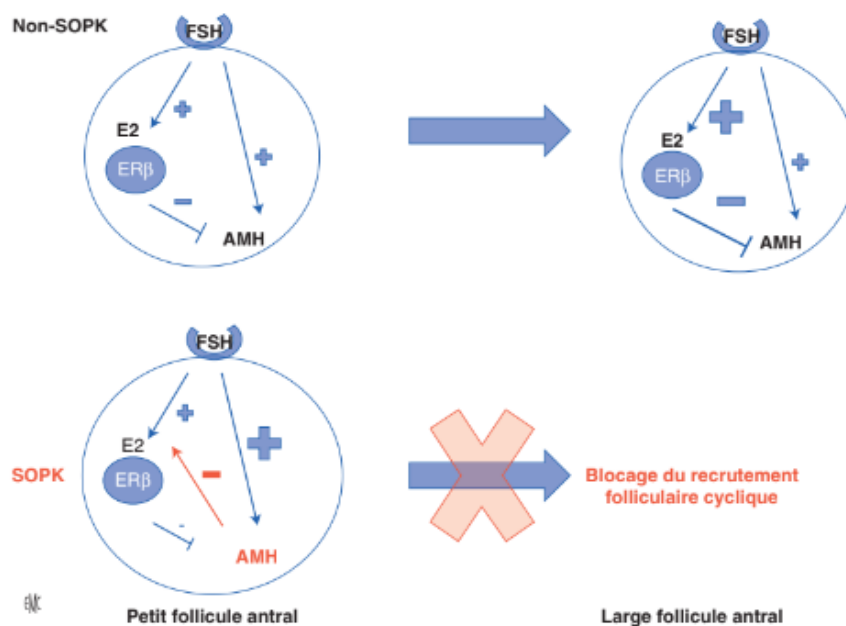


Figure 3 : Implication de l'anti-Müllerian hormone (AMH) dans le follicular arrest du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.

D'autres éléments joueraient un rôle dans cette physiopathologie, mais leur implication est encore incertaine. On peut citer l'ovocyte qui chez les femmes SOPK exprimeraient moins le gène codant pour GDF-9, facteur de croissance jouant un rôle dans la transition du follicule primaire en follicule pré-natale (3,6,7).

On aurait aussi un rôle de la génétique. Ces données suggèrent la présence d'une composante environnementale dans la genèse du SOPK avec une hypothèse à ce jour de reprogrammation prénatale du SOPK conséquence d'un taux AMH élevée durant la grossesse.

D. Différents phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques

La variabilité des symptômes et des complications associés au syndrome des ovaires polykystiques a mené à diviser les patientes en 4 phénotypes selon leurs critères diagnostiques. Cette classification des patientes permet une prise en charge plus adaptée à leurs besoins et à leurs risques (10,11).

	Anovulation ou Dysovulation ?	Hyperandrogénie clinique ou biologique ?	OPK échographique ?
Phénotype A	Oui	Oui	Oui
Phénotype B	Oui	Oui	Non
Phénotype C	Non	Oui	Oui
Phénotype D	Oui	Non	Oui

Tableau 1: Quatre phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques issue de l'article syndromes des ovaires polymicrokystiques par Robin et al

Les risques de complication aussi selon associables aux phénotypes. Par exemple pour l'insulino-résistance, on observe des niveaux plus élevés dans les phénotypes A et B (80 %), que dans le phénotype C (65 %) et le phénotype D (38 %). On aurait donc un lien entre l'hyperandrogénie et l'insulino-résistance. Il a été démontré qu'en cas d'insulino-résistance le tissu ovarien conservait sa sensibilité à l'insuline. Les niveaux élevés d'insuline vont alors continuer à stimuler la stéroïdogénèse ovarienne augmentant ainsi le taux de testostérone (11).

Le phénotype C du SOPK lui ne sera pas forcément associé à l'infertilité, car il ne présente pas d'anovulation ou de dysovulation (6).

II. Diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques

Le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques repose sur la présence de critères diagnostics. Ils ont été établis pour la première fois en 2003 lors du consensus de Rotterdam par un groupe d'expert de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et de l'American Society of Reproductive Medicine (ASRM)(12). Ces critères ont été rediscutés en 2018 puis en 2023 lors de la dernière conférence de consensus internationale. Pour confirmer le diagnostic, la patiente doit présenter 2 des 3 critères diagnostics aussi appelés critères de Rotterdam :

- ➔ Troubles de cycles avec anovulation ou dysovulation
- ➔ Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- ➔ Aspect d'ovaire polykystiques lors de l'échographie pelvienne ou une AMH > 5ng/mL chez la femme adulte (6,12–14)

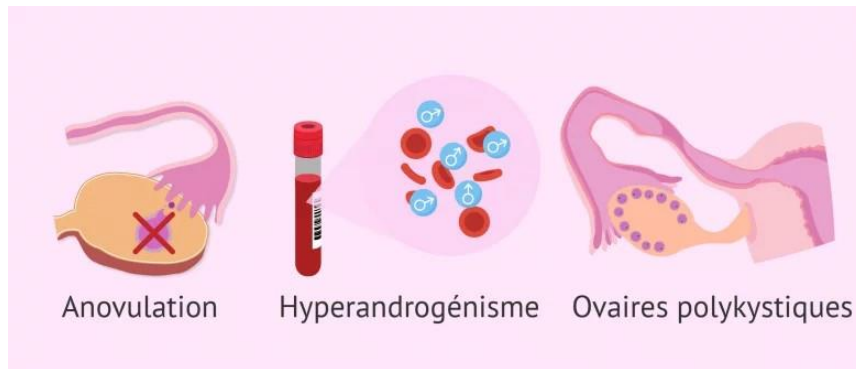


Figure 4 : Les trois critères diagnostiques de Rotterdam issue d'invitra FR

A. Trouble de l'ovulation : anovulation ou dysvulation

Un cycle menstruel classique dure 28 jours et se divise en quatre « phases » : une phase folliculaire, une ovulation, une phase lutéale et les menstruations. L'amplitude jugé normal pour un cycle menstruel est de 21 à 35 jours. Typiquement, la phase lutéale aura une durée constante de 14 jours et c'est la durée de la phase folliculaire qui elle variera (13).

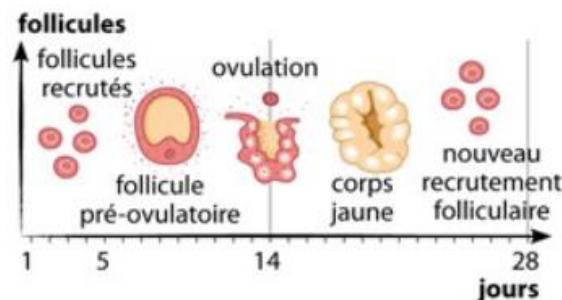


Figure 5 : Schéma d'un cycle menstruel issu du site Larousse

L'irrégularité des cycles est un marqueur plutôt fiable de troubles de l'ovulation, c'est pour cela qu'on les utilise comme critères diagnostics. Une anovulation correspond à l'absence de l'ovulation tandis que la dysovulation correspond à la rareté de l'ovulation. Dans le SOPK, cette absence d'ovulation entraîne le plus souvent des troubles du cycle de type cycles longs qui dure entre 35 et 45 jours, des spanioménorrhées qui dure entre 45 et 90 jours voir des aménorrhées secondaires, c'est-à-dire l'absence de cycle menstruel pendant plus de 3 mois. Les cycles sont aussi considérés irréguliers si on a moins de 8 cycles par année. Ces données sur la durée s'appliquent pour des femmes qui sont au moins à 3 ans post-ménarche (6,13,14).

Ces troubles du cycle peuvent apparaître dès les premières menstruations des patients ou plus tardivement. Mais il faut savoir que des menstruations irrégulières dans la 1^{ère} année sont considérés normales et dans les 1 à 3 ans post-ménarches, les menstruations sont irrégulières si inférieur à 21 jours ou supérieurs à 45 jours. La

persistance de ces troubles du cycle est un élément en faveur du diagnostic du SOPK. Bien que les menstruations irrégulières soient considérés « physiologique » durant les premières années suivant la ménarche, il a été montré que ces troubles du cycle sont un puissant facteur prédictif de l'installation d'un SOPK (6,13,14).

B. Hyperandrogénie

L'hyperandrogénie chez la femme correspond à une présence excessive d'androgènes (testostérone, sulfate déhydroépiandrosténone, $\Delta 4$ -androstènedione...) dans le sérum. Elle peut être biologique ou clinique.

1. Hyperandrogénie biologique

Les androgènes sont des hormones stéroïdes produites à partir de cholestérol métabolisé en prégnénolone. Puis à partir de la prégnénolone, il existe deux voies de synthèse : la voie $\Delta 5$ et la voie $\Delta 4$. Le passage entre ces deux voies peut se faire à chaque étape. Au niveau de l'ovaire, les androgènes peuvent être formés dans les trois zones : le follicule, le corps jaune et le stroma (15).

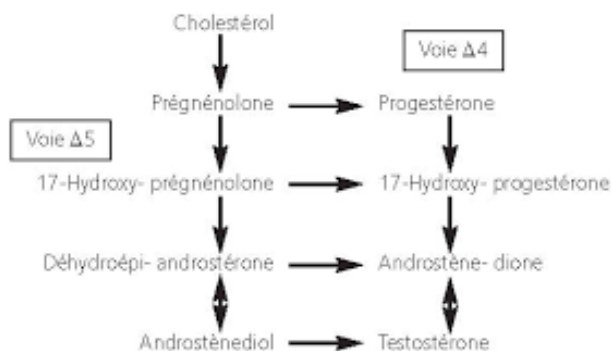


Figure 6 : Voie de synthèse des androgènes issue de la fiche Testostérone par Biomnis

Il existe des récepteurs à la LH sur les cellules de la thèque interne, leur activation par fixation de la LH stimule la stéroïdogénèse. Les androgènes sont ensuite transportés vers les cellules de la granulosa et utilisés comme substrat pour la synthèse en œstrogènes. Ces cellules contiennent des récepteurs de la FSH qui une fois stimulés activent l'aromatase, une enzyme responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes. C'est la théorie bicellulaire de l'ovaire (16).

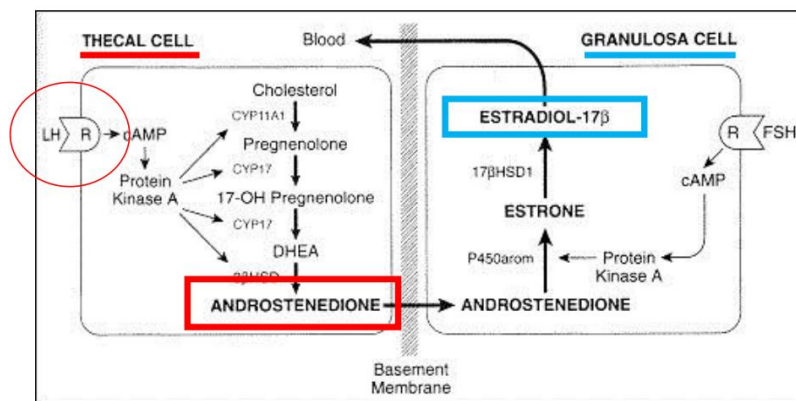


Figure 7 : Théorie bicellulaire de l'ovaire issue des bases élémentaires de la FIV : Stimulation et réimplantation par le Dr Chloé Maignien

Les androgènes sont aussi synthétisés par les surrénales ainsi qu' à partir de ces précurseurs (androstènedione et déhydroépiandrostérone) dans le foie, le tissu adipeux et les muscles. Chez la femme, la production vient majoritairement de la conversion périphérique de l'androstènedione (15).

D'un point de vue biologique, l'hormone marquant l'hyperandrogénie est la testostérone. La testostérone circule dans le sang majoritairement lié aux protéines. Elle se lie à trois protéines différentes : SBP ou SHBG, Transcortine ou CBG et Albumine (15).

Fraction non liée (%)	Fraction liée (%)		
	SBP	CBG	Albumine
1,36	66,00	2,26	30,40

Tableau 2 : Répartition en pourcentage de la testostérone dans le plasma chez la femme au cours de la vie génitale issue de la fiche Testostérone par Biomnis

La liaison de la testostérone à la SBP est spécifique, elle se lie sur le même site que l'estradiol. Cela explique donc l'intérêt de doser ce paramètre, car en cas d'augmentation de la testostérone, elle se liera préférentiellement à la SBP et ne sera donc pas visible ou moins visible. A contrario, on pourra observer une diminution de la SBP (15,17).

Un autre problème est que la testostérone totale n'est pas très sensible avec 20 à 60 % des faux négatifs. La testostérone libre est plus fiable, mais son dosage direct nécessite des méthodes performantes tels qu'une chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse ou un dosage immunologiques couplée à une chromatographie ou une extraction. Les normes de la testostérone totale vont varier selon le stade pubertaire de la femme qui est quantifié par la classification de Tanner (Annexe N°1)(6,8).

Age (ans)	< 9	9 - 12	13 - 15	16 - 18	19 - 25
Stade pubertaire	1 a	1 b	2	3 - 4	réglées
Testostérone (ng/ml)	<0,05 - 0,2	<0,05 - 0,3	<0,05 - 0,35	0,1 - 0,75	0,1 - 0,75

Tableau 3 : Valeur normales de la testostérone plasmatique en fonction du stade pubertaire chez la femme issue de la fiche Testostérone par Biomnis

On pourrait aussi estimer la valeur de la testostérone libre en la calculant à partir de la testostérone totale :

$$\text{Testostérone libre} = \frac{\text{Testostérone totale}}{\text{SBG} \times 100}$$

Les normes de la testostérone libre sont de 3,5 à 29 pmol/L pour les femmes non-ménopausées (17).

Une autre hormone qui pourrait être utilisée comme marqueur de l'hyperandrogénie biologique est la Δ -4-androstènedione qui est un précurseur de la testostérone. On la recommande lorsque la testostérone totale ou libre n'est pas élevée (13,14). Elle possède une sécrétion mixte par la zone réticulée de la glande surrénale et les cellules de la thèque interne des follicules ovariens (18). Les normes sont :

Phase du cycle	Phase folliculaire	Phase lutéale	Sous contraception
Norme en ng/mL	0,52-1,98	0,36-3,67	0,32-4,75

Tableau 4 : Tableau des normes de la delta-4-androstènedione selon la phase du cycle chez les patientes de 18 à 49 ans

2. Hyperandrogénie clinique

Au niveau clinique, l'excès d'androgènes se manifeste majoritairement par l'hirsutisme qui se définit par une pilosité apparue dans des zones androgéno-dépendantes normalement glabre chez la femme. Ses poils sont drus et pigmentés (6). Les zones concernées par cette pilosité sont :

- Le visage
- La poitrine
- Le dos
- Les fesses
- La ligne blanche
- Les creux inguinaux

- Les cuisses

On estime cette pilosité grâce au test de Ferriman et Gallwey qui est composée de 9 items pour jauger les différentes zones citées ci-dessus.

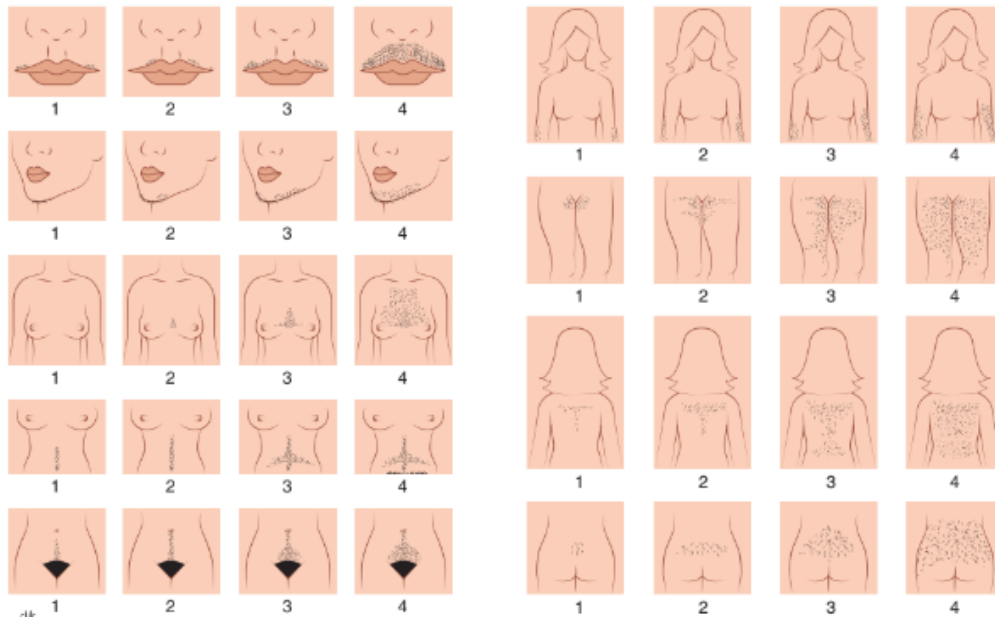


Figure 8 : Echelle de Ferriman et Gallwey issue de l'article *Syndrome des ovaires polykystiques* par Robin et al.

Le problème de cette évaluation, c'est qu'elle reste subjective selon l'évaluateur. L'évaluation peut varier aussi selon l'ethnie de la patiente et si elle s'épile avant la réalisation du score. On considère que la personne est atteinte d'hirsutisme si le résultat est supérieur ou égale à 6 (13,14).

Un autre signe clinique de l'hyperandrogénie clinique est l'acné. L'acné est maladie inflammatoire du follicule pilo-sébacé. Ce signe clinique est compliqué à interpréter car très courants chez les adolescentes et les jeunes femmes. Pour considérer que l'acné est due à l'hyperandrogénie, l'acné doit être inflammatoire, modéré ou sévère et à topographie masculine avec une atteinte d'au moins deux sites corporels différents. La résistance aux traitements topiques concourra à l'hypothèse de l'acné dû à l'hyperandrogénie. L'acné sera mise en regard des résultats biologique (8). Aucune échelle de gravité de l'acné n'est utilisée pour quantifier l'acné, il est donc dépendant de l'observateur. (13,14)

L'hyperséborrhée correspond à une exagération des sécrétions séborrhéiques qui est aussi un indice pouvant diriger vers la présence d'une hyperandrogénie, mais qui est très subjectif. L'alopecie androgénique se définit par une perte des cheveux par apparition de cheveux plus fins et moins pigmentés sur le dessus du crâne. Les follicules du dessus du crâne sont plus sensibles aux androgènes notamment la

dihydrotestostérone (= DHT) qui va raccourcir la durée du cycle de pousse des cheveux donnant des cheveux plus fins et moins pigmentés. Les 20 à 25 cycles par follicule pileux qui sont censés durer toute la vie vont être épuisés plus rapidement causant des trous dans la chevelure des femmes. L'évaluation est subjective comme l'hirsutisme (8). On utilise l'échelle de Ludwig pour tenter de quantifier la perte de cheveu (13,14).

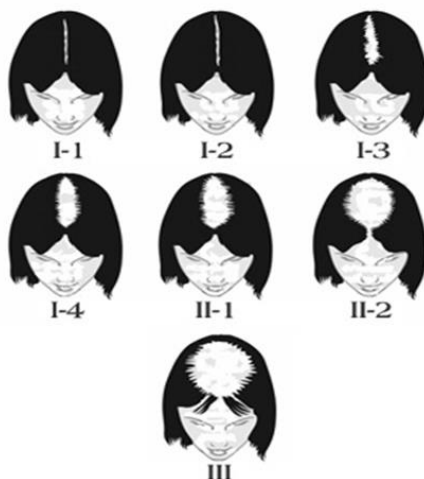


Figure 9 : Classification de Ludwig pour évaluer l'alopecie androgénique chez la femme issue du dictionnaire médical de l'Académie de médecine

En cas d'hyperandrogénie sévère, on pourra observer d'autres signes cliniques tels qu'un morphotype androïde, une clitoromégalie ou une voix grave. Ces signes d'hyperandrogénie grave ne sont pas présents dans le cas du SOPK, ils dirigeront vers une autre étiologie.

C. Aspect d'ovaire polykystique en échographie

Pour qualifier les ovaires de polykystiques à l'échographie selon les critères de Rotterdam en 2003, ils doivent répondre à des sous-critères tels que la présence d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre ou un volume ovarien supérieur à 10 mL (=10 cm³) sans présence de kyste ou de follicule dominant (6). Rediscuté en 2023, il faut maintenant observer 20 follicules ou plus par ovaires ou un volume ovarien supérieur à 10 mL (= 10 cm³) avec une sonde à fréquence > 8 MHz (13,14).

Actuellement, la technique recommandée est une échographie bidimensionnelle par voie transvaginale avec une sonde à haute fréquence. Cet examen permet d'évaluer la morphologie et la taille utérine, la morphologie et la taille ovarienne et l'absence d'anomalie du pelvis. Lorsque la patiente est vierge ou refuse l'examen par voie

vaginale, on utilisera la voie sus-pubienne qui est moins précise pour le compte des follicules antraux.

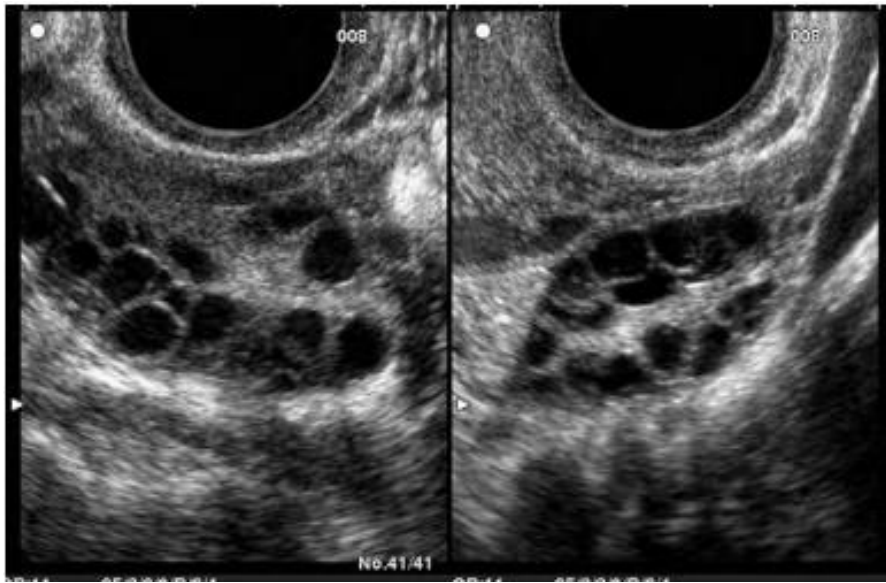


Figure 10 : Images échographiques par voie endovaginale des deux ovaires polykystiques issue de l'article Imagerie du syndrome des ovaires polymicrokystiques par Jonard et al.

L'image ci-dessus nous montre un aspect polykystique avec plus de 12 follicules antraux (petite tâches sombre sur l'échographie) dans un ovaire. Pour obtenir un compte de follicules adéquat, le praticien devra balayer la totalité de l'ovaire d'avant en arrière pour compter chaque follicule.

Pendant l'examen, on réalisera aussi la mesure du volume de l'ovaire. Plusieurs techniques sont possibles pour réaliser cette mesure soit par délimitation avec une ellipse de l'ovaire sur l'échographe, par traçage du périmètre de l'ovaire sur l'échographe ou par calcul réalisé après l'examen. Le calcul à réaliser pour obtenir le volume est : $V_{\text{ovaire}} = L \text{ (longueur)} * l \text{ (largeur)} * e \text{ (épaisseur)} * 0,523 \text{ (6)}$.

Le problème avec ces méthodes, c'est qu'il faut s'assurer de trouver l'image où l'ovaire est le plus long et le plus large et geler l'image pour réaliser les mesures. Pour la technique de calcul réalisée après l'examen, on doit s'assurer que les mesures soient prises dans trois plans orthogonaux stricts. Pour essayer d'améliorer la visualisation des follicules et la mesure des ovaires, l'utilisation d'une échographie 3D pourrait être proposés, mais elle n'a pas montré de résultats significativement meilleurs en pratique courante que l'échographie 2D.

D. Dosage de l'AMH : critère remplaçant l'aspect polykystique échographique ?

L'AMH est une hormone qui sert originellement dans la différenciation sexuelle mâle en faisant régresser les canaux de Muller qui donne les trompes, l'utérus et les deux tiers supérieurs du vagin lors de l'organogénèse. Cette hormone est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules ovariens.

L'AMH est un excellent marqueur de la réserve folliculaire ovarienne puisqu'elle est corrélée au nombre de follicules antraux de 2 à 9 mm observé en échographie. Elle remplace le dosage de la FSH qui était utilisée auparavant, car elle est plus sensible (19).

Cette hormone est 2 à 4 fois plus élevée chez les femmes porteuses de SOPK que chez les femmes sans SOPK. Il reflète le blocage de folliculogénèse qui entraîne l'accumulation de petits follicules sécrétant l'AMH. En plus de l'augmentation due au nombre de follicule, plusieurs études ont montré que les follicules chez une femme SOPK produisaient plus d'AMH que les follicules d'une femme non SOPK (13,19).

L'AMH est aujourd'hui un critère tout aussi fiable que l'échographie pelvienne et qui permettrait même de la remplacer quand l'échographie n'est pas contributive. Le bémol de cette technique est qu'il n'y a pas de norme internationale fixée, car elle est très variable en fonction de l'âge et les méthodes de dosages sont très hétérogènes. Ainsi, elle ne doit pas être utilisée chez l'adolescente (4,13,14,19).

E. Diagnostic d'élimination

Le syndrome des ovaires polykystiques est une maladie qui repose sur un diagnostic d'élimination, c'est-à-dire qu'il est posé uniquement en excluant les autres pathologies à l'origine de l'hyperandrogénie et des troubles du cycle. Les autres pathologies causant de l'hyperandrogénie sont (6,8):

- ➔ Tumeurs ovariennes virilisantes
- ➔ Tumeurs surrénaliennes
- ➔ Déficit en 21-hydroxylase dans sa forme à révélation tardive
- ➔ Hirsutisme idiopathique
- ➔ Syndrome de Cushing
- ➔ Hyperprolactinémie

➔ Acromégalie

Pour éliminer tous les diagnostics différentiels du SOPK, il faudra se baser sur les signes cliniques présentés par la patiente, mais aussi réaliser des examens notamment des dosages hormonaux. Le tableau ci-dessous compile les principaux diagnostics différentiels avec les signes cliniques et les examens biologiques à réaliser (6) :

Pathologies concernées	Présence de trouble du cycle	Hyper-androgénie clinique	Autres éléments cliniques	Diagnostic biologique
Déficit en 21-hydroxylase dans sa forme à révélation tardive	Oui mais inconstant	Oui avec acné et hirsutisme	Pseudo-puberté précoce possible mais inconstante	17OH-P > 10 ng/ml entre J2 et J5 ou 17OH-P > 10 ng/ml après test au Synacthène® si le taux de 17 OH-P est compris entre 2 et 10 ng/ml entre J2 et J5
Tumeurs ovariennes androgéno-sécrétantes	Oui mais inconstant	Oui et possiblement associés à des signes de virilisation	Présence de signes de virilisation : clitoromégalie, raucité de la voix, morphotype androïde, micromastie, hypertrophie musculaire, apparition de golfes frontaux...	Testostérone très augmentée (> 2 DS de la normale)
Tumeurs surrénaliennes androgéno-sécrétantes	Oui mais inconstant	Oui et possiblement associés à des signes de virilisation	Présence de signes de virilisation : clitoromégalie, raucité de la voix, morphotype androïde, micromastie, hypertrophie musculaire, apparition de golfes frontaux...	DHAS très augmenté (> 2 DS de la normale)

Aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles	Oui	Non	Contexte de déficit énergétique (restriction alimentaire et/ou exercice physique intensif) Signes d'hypométabolisme (érythrocytose des extrémités, lanugo...)	Estradiol bas et LH basse mais FSH et Prolactine normale
Syndrome de Cushing et Hypercorticisme	Oui mais inconstant	Oui fréquemment avec acné et hirsutisme	Obésité avec répartition faciotronculaire des graisses, buffalo-neck, vergetures abdominales et thoraciques larges et pourpres, fragilité cutanée et capillaire, érythrose faciale ou encore HTA...	Cortisol libre urinaire des 24 h augmenté
Hyper-prolactinémie	Oui	Oui, parfois (hyperandrogénie très modérée inconstante)	Galactorrhée associée	Prolactine élevée (sur au moins deux dosages) ainsi que l'estradiol et LH souvent abaissés
Insuffisance ovarienne prématurée	Oligo-aménorrhée évoluant depuis au moins 4 mois	Non	Présence de signes d'hypoestrogénie : bouffées vasomotrices, sécheresse vaginale, arthralgies, troubles de l'humeur et de la libido...	FSH > 25 UI/l sur au moins deux prélèvements à au moins 4 semaines d'intervalle E2 le plus souvent abaissé, voire indosable AMH abaissée, voire indosable

Autres déficits gonadotropes congénitaux ou acquis	Oui	Non	Notion d'impubérisme total ou partiel ou d'aménorrhée primaire en cas de déficit gonadotrope congénital OU Syndrome tumoral hypophysaire en cas de déficit gonadotrope acquis tumoral	Estradiol, LH $\pm$ FSH sont abaissés mais prolactine normale
--	-----	-----	---	---

Figure 11 : Différents diagnostic différentiels du SOPK issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.

Pour exclure la présence d'un bloc en 21-hydroxylase, on réalise un dosage de la 17-OHP sanguine. Les résultats et les normes seront variables selon la phase du cycle.

	PF (1 ^{ère} semaine)	PF (2 ^e semaine)	Pic Pré-ovulatoire	PL
17OHP (ng/ml)	0,3 – 0,8	0,3 – 1,5	1,4 – 3,1	1,7 – 5,2

PF = phase folliculaire ; PL = phase lutéale (J+4 à J+9 après le pic de LH)

Tableau 5 : Normes de la 17-OH progestérone plasmatique

Le dosage est normalement réalisé en première parti de cycle entre le 2^{ème} et 6^{ème} jours du cycle ou sous contraceptifs. Un résultat au-dessus de 10 ng/mL sera un signe de la présence d'un bloc en 21-hydroxylase. Au contraire, un résultat inférieur à 2 ng/mL exclura un bloc en 21-hydroxylase. Si le résultat est compris entre 2 et 10 ng/mL, on le confirmera avec la réalisation d'un test au Synacthène® (20). Le principe du test au Synacthène® sera détaillé dans la partie suivante.

F. Diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques : organisation dans le service d'hospitalisation de jour de gynécologie-endocrinologie à Jeanne de Flandre

La première étape de ce parcours est un rendez-vous avec un des médecins du service. Lors de cette consultation, le médecin va interroger la patiente sur les raisons de sa venue ainsi qu'observer les signes cliniques présentés par la patiente. Dès que le médecin juge qu'il y a besoin d'examen plus approfondi, les patientes vont être

dirigées vers le service. Ce service ne s'occupe pas uniquement des patientes suspectées d'avoir un syndrome des ovaires polykystiques, mais ces patientes représentent une part notable des patientes vues dans ce service.

Ensuite, les patientes doivent prendre rendez-vous pour venir une matinée en hospitalisation de jour lorsqu'elles sont entre le 2ème et le 5ème jour après le début des règles. Les patientes doivent venir en étant à jeun. À leurs arrivées, les infirmières réalisent une prise de sang qui va permettre le dosage de plusieurs paramètres biologiques ainsi que la mesure du poids et de la taille. Les paramètres biologiques dosés sont l'œstradiol, la FSH, la LH, la prolactine, la testostérone, la SBP, la TSH, l'AMH, l'insulinémie, la delta-4-androstenedione, la 17-OH-progesterone, le bilan lipidique (cholestérol totale, triglycérides et cholestérol HDL), un bilan biochimique (créatinine, glycémie, urée, acide urique, calcium, sodium, potassium...), l'hémoglobine glyquée, le groupage sanguin et la numération sanguine. La sérologie rubéole et toxoplasmose fait partie du bilan pré conceptionnel. Les autres sérologies sont obligatoires avant AMP ou réalisées dans le cadre du dépistage des IST.

Tous ces tests sont nécessaires à la fois au diagnostic (LH, FSH, AMH...), à la recherche des complications causées par un potentiel SOPK (insulinémie, bilan lipidique, hémoglobine glyquée...) et à la recherche de diagnostic différentiel (17-OH-progesterone...).

Dans le cas des complications du SOPK, on a un risque plus important de développer un diabète de type 2. Il sera donc réalisé une hyperglycémie provoquée par voie orale à jeun. Il est réalisé quand on a un antécédent de diabète gestationnel, un antécédent de macrosomie (> 4 kg), un IMC supérieur à 30, un antécédent de diabète de type 2 au 1er degré ou un SOPK. Il ne sera pas indiqué pour les patientes avec un IMC inférieur à 20 et sera contre-indiqué si la patiente a eu recours à la chirurgie bariatrique, la présence de troubles alimentaires ou de diabète. En cas de contre-indication, on réalisera d'un dosage d'HbA1C et un dosage de la glycémie capillaire. Ce test consiste à faire boire à la patiente 75 g de glucose dilué dans de l'eau. On réalise une prise de sang avant la prise du glucose et une après deux heures. Les résultats attendus sont inférieurs à 1,41 g/L à 2 heures. S'il est compris entre 1,41 et 2 g/L, on sera en intolérance et si le résultat est supérieur à 2 g/L, il s'agira d'un diabète. À noter qu'en cas de suspicion SOPK et d'IMC supérieur à 20, on réalisera un dosage de l'HbA1C (13).

Ensuite, le médecin va s'entretenir avec la patiente pour remplir un questionnaire (Annexe N°2) sur ces antécédents médicaux, les antécédents familiaux, une mesure de la tension, du tour de taille et du tour de hanches, un questionnaire sur le poids et si nécessaire une partie du questionnaire sur l'hyperandrogénie et une partie du questionnaire sur l'infertilité. En fonction du questionnaire, la patiente pourra voir dans la matinée une tabacologue et/ou une diététicienne.

Dans le cadre d'une thèse sur le dépistage des blocs en 21-hydroxylase non détecté à la 17-OH-progestérone basale, on réalisera un test au Synacthène® dans les bilans d'hyperandrogénie, de troubles du cycle et d'infertilité dans un contexte d'hyperandrogénie ou de troubles du cycle quelle que soit la valeur de la 17-OH-progestérone. Il est contre-indiqué pour les patients sous corticothérapie (y compris sous dermocorticoïdes), les sujets allergiques au Synacthène®, les patients asthmatiques traités, les patients psychotiques et les patientes ayant déjà présenté une urticaire. Le principe du test consiste en une stimulation de la glande corticosurrénale par de l'ACTH de synthèse, le Synacthène®. On commence par prélever du sang pour un dosage du cortisol et de la 17-OH-progestérone puis on injecte une ampoule de Synacthène de 0.25mg/1mL en intraveineuse puis on réalise un prélèvement une heure après pour doser à nouveau le cortisol et la 17-OH-progestérone. En général, on considère que si la 17-OH progestérone après Synacthène® est supérieur à 10 ng/mL, le test est considéré comme positif une étude génétique sera à prévoir. Si le résultat est inférieur à 10ng/mL, cela exclut la présence d'un bloc en 21-hydroxylase (21–23).

Après cela, un radiologue réalise l'échographie pelvienne de la patiente. Dans le cas d'une suspicion de syndrome des ovaires polykystiques, on recherchera l'aspect polykystique des ovaires en mesurant la surface de l'ovaire et en réalisant un compte folliculaire antraux. On vérifiera aussi l'absence d'autres anomalies telles que des kystes, de l'endométriose ou de l'adénomyose.

À l'issue de cette journée, le dossier de la patiente sera présenté en réunion. Un des médecins du service et tous les internes se réunissent de façon hebdomadaire pour étudier les cas et poser le diagnostic. Les résultats seront communiqués à la patiente lors de son prochain rendez-vous avec le médecin.

III. Prise en charge multimodale du syndrome des ovaires polykystiques

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif pour le syndrome des ovaires polykystiques, les traitements qui existent sont uniquement symptomatiques et à adapter à chaque patiente. Les problèmes que l'on peut traiter sont :

- ★ Pilosité due à l'hyperandrogénie
- ★ Acné due à l'hyperandrogénie
- ★ Alopécie androgénique
- ★ Prise en charge métabolique
- ★ Infertilité

A. Prise en charge de l'hirsutisme

1. Contraception

Il est important de noter qu'aucune contraception ne favorise la survenue du SOPK et qu'aucune n'est contre-indiquée dans le cas d'un SOPK. Dans le cas où la patiente aurait un désir de contraception et un SOPK, on prescrira de façon privilégiée une pilule oestro-progestative, en l'absence de contre-indication. A noter tout de même que le DIU cuivre, neutre hormonalement, peut révéler un SOPK sous-jacent, s'il est posé en relai d'une COP (24).

On choisit habituellement ce type de moyen de contraception, car en plus de son effet contraceptif, elle pourra aussi agir sur l'hirsutisme ou l'acné. Avant de la prescrire, on vérifiera l'absence de contre-indication qui n'est pas dû aux SOPK directement, mais à la présence de facteurs de risque plus fréquents chez ces patientes (obésité, insulino-résistance, diabète de type 2...) surtout celles qui ont un syndrome métabolique associé (24).

Concernant l'acné et l'hirsutisme faible à modérée, les associations oestro-progestatifs avec des progestatifs peu androgéniques comme le désogestrel ou gestodène voire des progestatifs anti-androgéniques comme le norgestimate ou la drospirénone seraient théoriquement plus adaptés, mais les données de la littérature sont encore trop hétérogènes et non consensuelles. Actuellement, il existe deux associations ayant une AMM avec cette composition :

- ⇒ Éthinylestradiol 35 µg + Norgestimate : Triafémi®, Trinara® et Trinara continu®
- ⇒ Éthinylestradiol 30 µg + Diénogest 2 mg : Misolfa® et Oedien®

a) Contraceptif associant Ethinylestradiol + Norgestimate

Concernant l'association éthinylestradiol et norgestimate, elle produit une inhibition des gonadotrophines entraînant une inhibition de l'ovulation ainsi que des modifications de la glaire cervicale, de la motilité des trompes de Fallope et de l'endomètre pour son rôle contraceptif. Dans l'indication de l'acné, le norgestimate et la norelgestromine (principale métabolite de la norgestimate) vont exercer une activité progestative élevée avec une androgénicité intrinsèque minimale. L'association ne neutralise pas l'augmentation de la SHBG induite par les œstrogènes permettant une diminution du taux de testostérone libre sanguin (25–27).

D'un point de vue pharmacocinétique, l'éthinylestradiol est absorbé avec une concentration maximum au bout d'une à deux heures puis distribué fortement liés aux protéines, mais non spécifiquement à l'albumine. Elle est ensuite métabolisée en métabolites hydroxylés et en leurs conjugués glucuronide et sulfate. Enfin, les métabolites sont éliminées par voie rénale ou fécale avec une demi-vie d'élimination de 10 à 15 heures. Concernant le norgestimate, après son absorption rapide par voie orale, on aura un premier passage hépatique qui métabolisera le norgestimate en deux métabolites principaux : la norelgestromine et le norgestrel. Ces deux métabolites sont fortement liés aux protéines avec la norelgestromine liée à l'albumine et le norgestrel liée à la SBP et en moindre quantité à l'albumine. Pour l'élimination, le norelgestromine et le norgestrel seront métabolisés et éliminés par voie fécale et rénale avec une demi-vie d'élimination de 25 heures pour le norelgestromine et 45 heures pour le norgestrel (25–27).

Le risque thromboembolique est équivalent aux pilules de deuxième génération. Les effets indésirables sont les infections urinaires, les infections vaginales, des modifications d'humeur, de la rétention hydrique, des dépressions, de la nervosité, de l'insomnie, des migraines et des céphalées, des troubles digestifs, de l'acné, des spasmes musculaires, des dysménorrhées, des aménorrhées, des douleurs mammaires et une prise de poids (25–27).

b) Contraceptif associant Ethinylestradiol + Diénogest

Concernant l'association éthinylestradiol et diénogest, elle inhibe l'ovulation et modifie la glaire cervicale pour son rôle contraceptif comme l'association ci-dessus. Le

diénogest dérivé de la nortestostérone va aussi avoir en rôle anti-androgènes en diminuant le taux d'androgènes dans le sérum. Le diénogest possède 10 à 30 fois moins d'affinité que les autres progestatifs. On aurait donc une amélioration notable de l'acné légère à modérément sévère et un effet sur la séborrhée (28,29).

D'un point de vue pharmacocinétique, le diénogest est absorbé par voie orale et atteint sa concentration maximum au bout de 2,5 heures. Il se lie à l'albumine pour 90 % et reste sous forme non liée pour 10 %. Le diénogest ne se lie par la SBP ou à la transcortine. Le diénogest sera ensuite métabolisé par le CYP 3A4 par hydroxylation et conjugaison donnant des métabolites inactifs. Enfin, ils seront excrétés par voie rénale et fécale (28,29).

Le risque thromboembolique est équivalent aux pilules de deuxième génération. Les effets indésirables sont des céphalées, des douleurs mammaires, des douleurs thoraciques, de la fatigue, des variations du poids, une humeur dépressive, des migraines (28,29)...

2. Anti-androgènes

Si l'hirsutisme provoqué par le SOPK est modéré à sévère ou persiste malgré la mise en place d'une contraception oestro-progestative, on pourra prescrire des anti-androgéniques (6,30).

a) Spironolactone (Aldactone®)

La molécule de 2^{ème} intention après la contraception oestro-progestative est la spironolactone. Il s'agit d'un diurétique épargneur potassique avec une AMM pour l'hyperaldostéronisme primaire, l'hyperaldostéronisme réactionnelle à un traitement diurétique efficace, une hypertension artérielle, les états œdémateux accompagnés d'un hyperaldostéronisme secondaire (syndrome néphrotique, ascite cirrhotique...) et en thérapie adjuvante des myasthénies. Elle n'a pas d'AMM en France dans l'hyperandrogénie, mais aux États-Unis elle est prescrite depuis plusieurs années (30,31).

La spironolactone a des effets anti-androgéniques avec une inhibition de la liaison de la testostérone et la dihydrotestostérone aux récepteurs aux androgènes, une augmentation de la SHBG, une augmentation de la clairance de la testostérone et une

inhibition de l'activité de la 5- α -réductase. Aucune étude rigoureuse n'a été réalisée pour définir une dose-réponse. Il est admis par les experts une dose initiale à 100 mg/j pouvant être augmenté jusqu'à 300 mg/j (6,30,32).

Pharmacocinétiquement, la spironolactone est absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal puis rapidement métabolisée principalement en canrénone et en β -OH-thiométhyl dérivé. Ils seront ensuite éliminés lentement par voie urinaire (31 % en 5 jours) et fécale (22 % en 5 jours) (31).

Ce traitement ne présente un intérêt que dans l'hirsutisme, il n'a pas d'effets sur l'acné. De même, il doit être associé à un contraceptif, car il n'a pas d'effet contraceptif et qu'en absence de données suffisantes, le CRAT déconseille son utilisation lors d'une grossesse. En effet, il traverse la barrière placentaire et on aurait un risque de féminisation des fœtus mâles (30,33).

Concernant les effets indésirables de la spironolactone, on peut noter de la polydipsie, de la polyurie, des nausées, de l'asthénie, de l'intolérance digestive, des spotting, des troubles du cycle menstruel et des hyperkaliémies. Concernant les hyperkaliémies, elles sont très rares d'autant plus chez les jeunes femmes en bonne santé, la surveillance de l'ionogramme n'est donc plus recommandée.

b) Acétate de cyprotérone

En cas d'hirsutisme sévère et invalidant, la molécule de 1ère intention sera l'acétate de cyprotérone que l'on associera à un œstrogène. Il est utilisé depuis des années en France puisqu'il possède une AMM pour cette indication. Il appartient à la classe des progestatifs. Il est indiqué lors d'hirsutismes féminins majeurs d'origine non-tumorales ou traitement palliatif anti-androgéniques dans le cancer de la prostate (6,34,35).

Ce progestatif est un anti-androgène et anti-gonadotrope. Son activité anti-androgénique est due à l'inhibition compétitive de la liaison de la 5- α -dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique. Son action progestative cause une baisse des concentrations plasmatiques de la testostérone et de la Δ -4-androstènedione par inhibition de l'axe gonadotrope. Pharmacocinétiquement, une fois absorbé, il subit un premier passage hépatique peu important. Il atteint sa concentration maximum au bout de 3 – 4 heures. Cette molécule a une affinité

importante pour le tissu adipeux permettant de se stocker dans ce tissu et d'être relargué au fur et à mesure. Sa demi-vie est de 2 jours et sera éliminée pour 1/3 par voie urinaire et pour 2/3 par voie fécale (35).

La dose habituelle est de 50 mg/j qui sera prise 20 jours par mois. Bien qu'il soit contraceptif, on l'associe à un œstrogène principalement la 17- β -estradiol pour limiter les effets de l'hypoestrogénie et les métrorragies par atrophie endométriale. En effet, son puissant effet frénateur sur l'axe gonadotrope va faire diminuer la concentration en œstrogène entraînant une fragilité osseuse, des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes... (6,35).

Les effets sur l'acné et la séborrhée apparaîtront en 3 mois tandis que les effets sur l'hirsutisme apparaîtront en 6 mois. On considère qu'il faut 9 à 12 mois pour que le traitement soit efficace, mais le traitement doit être le plus court possible et aux doses efficaces le plus faible. La tolérance du traitement doit être évaluée à court terme (6 mois) puis tous les ans par le prescripteur. Pour limiter la durée de traitement, on peut faire des relais avec d'autres traitements comme la spironolactone ou un oestroprogestatif contenant un progestatif anti-androgénique. Concernant la spironolactone en relai de l'acétate de cyprotérone, une étude rétrospective monocentrique menée à Jeanne de Flandre a démontré une efficacité biologique équivalente entre ces deux traitements et aucune différence clinique entre les deux traitements n'a été observé (6,30,35).

Depuis 2018, de nouvelles mesures de précaution ont été mises en place à la suite de la découverte d'une corrélation entre la prise de longue durée de fortes doses (≥ 25 mg/j) d'acétate de cyprotérone et l'apparition de méningiome. En effet, déjà en 2009, un signal avait été émis par la France pour une surveillance particulière sur le risque d'apparition du méningiome qui aboutit à faire figurer ce risque dans la notice en 2011. L'assurance-maladie a mené une étude pharmaco-épidémiologique qui démontre que le risque de méningiome est augmenté par 7 si le traitement à fortes doses est gardé pendant plus de 6 mois et augmenté par 20 si le traitement perdure plus de 5 ans (36,37).

Une CSST a donc été créée pour définir les actions à mener comme une redéfinition des indications de l'Androcur®, la place de l'Androcur® dans l'arbre décisionnel et sa

durée de traitement maximum, la problématique de son utilisation chez les personnes transgenres, l'édition de nouvelles recommandations par les sociétés savantes et en attendant la publication d'un point d'information par l'ANSM (38).

Ces données ont donc permis la mise en place de nouvelles mesures :

- ➔ Contre-indication en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome
- ➔ Mise en garde précisant les cas de méningiomes et si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur®, le traitement devra être arrêté.
- ➔ Mention dans la liste des effets indésirables des cas de méningiomes (37)
- ➔ Rappel des indications autorisées afin de limiter l'utilisation d'acétate de cyprotérone
- ➔ Recommandation de dépistage du méningiome par IRM avant et tout au long du traitement
- ➔ Mise en place d'un document d'information (Annexe N°3) et d'une « attestation annuelle d'information » (Annexe N°4) à cosigner chaque année par le médecin prescripteur et la personne traitée. Cette attestation est indispensable pour toute délivrance du produit en pharmacie.
- ➔ Information régulière des professionnels de santé et des patients, avec notamment l'envoi de courriers individuels (36,37)

En octobre 2020, la commission de la transparence de l'HAS va réévaluer le SMR. Le SMR va passer d'important à modérée pour les indications d'hirsutisme féminins majeurs d'origine non-tumorale chez les femmes non-ménopausées et pour les traitements palliatifs anti-androgénique du cancer de la prostate. Un avis défavorable au remboursement sera émis pour le traitement de l'hirsutisme chez les femmes ménopausées (39).

Toutes ces mesures ont démontré leur efficacité avec une diminution du nombre de patients traités par l'acétate de cyprotérone de 88 % chez les femmes, 69 % chez les hommes et 50 % chez les femmes transgenres entre août 2018 et décembre 2021. Cette baisse est due à l'arrêt des traitements (92 %) et à la forte baisse des initiations (-94 %). On a aussi observé une diminution des ablations chirurgicales de

méningiomes, car on avait une stabilisation du méningiome ou une diminution de celui-ci à l'arrêt du traitement (36).



Figure 12 : Infographie sur les méningiomes dû à l'acétate de cyprotérone issue du site de l'assurance maladie

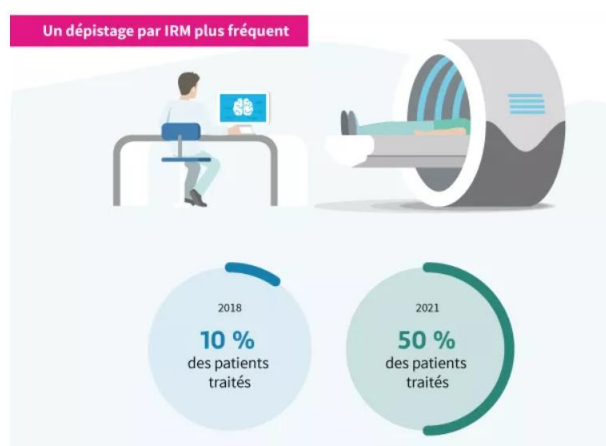


Figure 13 : Infographie sur les améliorations depuis la réglementation et la surveillance de l'acétate de cyprotérone issue du site de l'assurance maladie

On a aussi observé un meilleur dépistage des méningiomes par IRM. Le point négatif est le nombre encore trop faible d'IRM réalisé à l'initiation du traitement malgré sa présence dans les recommandations depuis juillet 2019 (36).

Les autres effets indésirables de l'acétate de cyprotérone sont une aménorrhée secondaire, des spottings, des métrorragies, des hématométries, une dyspareunie, une baisse de libido et une prise de poids (35).

c) Autres anti-androgènes

Deux autres anti-androgènes existent, mais sont nettement moins utilisés. Le flutamide (Eulexine®) qui est un anti-androgène non stéroïdien agissant en bloquant les récepteurs androgéniques. Il est habituellement indiqué dans les cancers de la

prostate. Il est utilisé dans certains pays avec une certaine efficacité, mais pas en France où il ne possède pas d'AMM et ne fait pas partie des recommandations du fait de son hépatotoxicité (6,34,40).

L'autre anti-androgène est le finastéride (Chibro-Proscar®) qui est un anti-androgène inhibant la 5- α -réductase transformant la testostérone en dihydrotestostérone. Il est indiqué à 1 mg/jour pour l'alopecie androgénique chez l'homme de 18 à 41 ans et à 5 mg/jour pour l'hypertrophie bénigne de la prostate et pour réduire l'incidence des rétentions aiguës d'urine. Dans les notices, ce médicament est contre-indiqué aux femmes du fait de la tératogénicité du finastéride ce qui explique la faible utilisation de ce médicament (6,34,41,42).

B. Alopecie androgénique

En France, les principaux traitements pour l'alopecie androgénique sont la spironolactone (vue dans la partie ci-dessus) mais qui n'a pas l'AMM dans cette situation, une pilule oestroprogestative et le minoxidil (Alopexy®) 2 % (43). Pourtant, dans d'autres pays, il existe d'autres solutions pour les femmes comme le minoxidil 5 % contre-indiqué aux femmes en France ou la thérapie par laser à faible intensité (44,45).

Le minoxidil 2% est une lotion à usage local sur le cuir chevelu. Son mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu mais il semblerait qu'il stimule et prolonge la phase anagène par ouverture des canaux potassiques entraînant une vasodilatation et qui stimule la transition des follicules pileux de la phase télogène (=de repos) à la phase anagène (= de croissance). Il est recommandé de l'appliquer 1 mL deux fois par jour. Pour son utilisation, on dispose la lotion en partant du centre de la zone à traiter et on l'étale avec ses doigts sur toute la zone à traiter (46,47).

Du fait de la voie topique, l'absorption du produit est très faible avec une moyenne de 1,4 %. Il a un volume de distribution de 70 litres. Il sera ensuite métabolisé dans le foie principalement en glucuronide minoxidil qui sera éliminés par voie urinaire. Sa demi-vie est de 22 heures, il faudra donc attendre 4 jours après l'arrêt du traitement pour éliminer le minoxidil appliqué par voie topique. Les principaux effets indésirables du traitement sont les céphalées, une dyspnée, des dermatites, des prurits ou des rash sur les zones d'application et des œdèmes périphériques (46).

Lors d'une méta-analyse réalisée en 2022, il a été montré que les trois traitements ayant démontré leur efficacité chez les femmes sont le minoxidil 2 %, le minoxidil 5 % et la LLLT qui correspond à la thérapie par laser à faible intensité (44).

Treatment	SUCRA (%)
LLLT	97.05
5% Minoxidil	51.68
2% Minoxidil	51.29
Placebo/Sham	0.01

Tableau 6 : Valeurs de SUCRA des traitements de l'alopecie androgénétique chez la femme issue de l'article *Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia in men and women* par Gupta et al

La surface sous la courbe de classement cumulatif (SUCRA) est une présentation numérique du classement global et présente un numéro unique associé à chaque traitement. Ici, on voit bien que le minoxidil 2 % ou 5 % ont la même efficacité et que la LLLT est bien plus efficace que le minoxidil (44).

LLLT est généralement administré via des appareils à usage domestique qui sont disponibles sous forme de casques. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé, mais il semblerait que l'absorption de la lumière rouge par le cytochrome C oxydase dans les mitochondries mène à la photodissociation de l'oxyde nitrique inhibiteur provoquant une production accrue d'ATP, une modulation des espèces réactives de l'oxygène et induction des facteurs de transcription. Ces facteurs de transcription induisent la synthèse des protéines et conduisent à des effets sur la vasodilatation. En France, cette méthode est très peu utilisée du fait de son coût et du non remboursement (45).

Aujourd'hui, plusieurs nouvelles études sont faites notamment aux États-Unis pour de nouvelles thérapies dans ce cadre, mais ne sont pas encore disponibles en France comme le finastéride chez la femme ménopausée, le minoxidil par voie sublinguale, le microneedling du cuir chevelu, finastéride par voie topique, dutastéride par voie orale... (45,47)

C. Infertilité

Selon l'OMS, l'infertilité est définie par une affection du système reproducteur masculin ou féminin définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers (48).

Le SOPK est la première cause d'infertilité chez les femmes, mais aussi une des causes les plus fréquentes menant au diagnostic avec l'aménorrhée. Toutes les femmes atteintes de SOPK n'ont pas forcément de trouble de la fertilité notamment les femmes avec un SOPK de phénotype C qui n'ont pas d'anovulation ou de dysovulation (4,6).

Généralement, dans le cas d'un SOPK, on n'attendra pas le délai de 12 mois pour définir l'infertilité. Les patientes consulteront directement quand elles ont un désir de grossesse un spécialiste. On commencera par une exploration complète du couple avec un spermogramme pour observer la qualité du sperme, une hystérosalpingographie pour vérifier la perméabilité tubaire, un bilan hormonal de la femme et une échographie avec un compte folliculaire pour juger de la réserve ovarienne (49).

Les thérapeutiques disponibles sont nombreuses dans ces cas d'infertilités, c'est pourquoi une prise en charge recommandée a été mise en place, mais varie amplement selon les patientes.

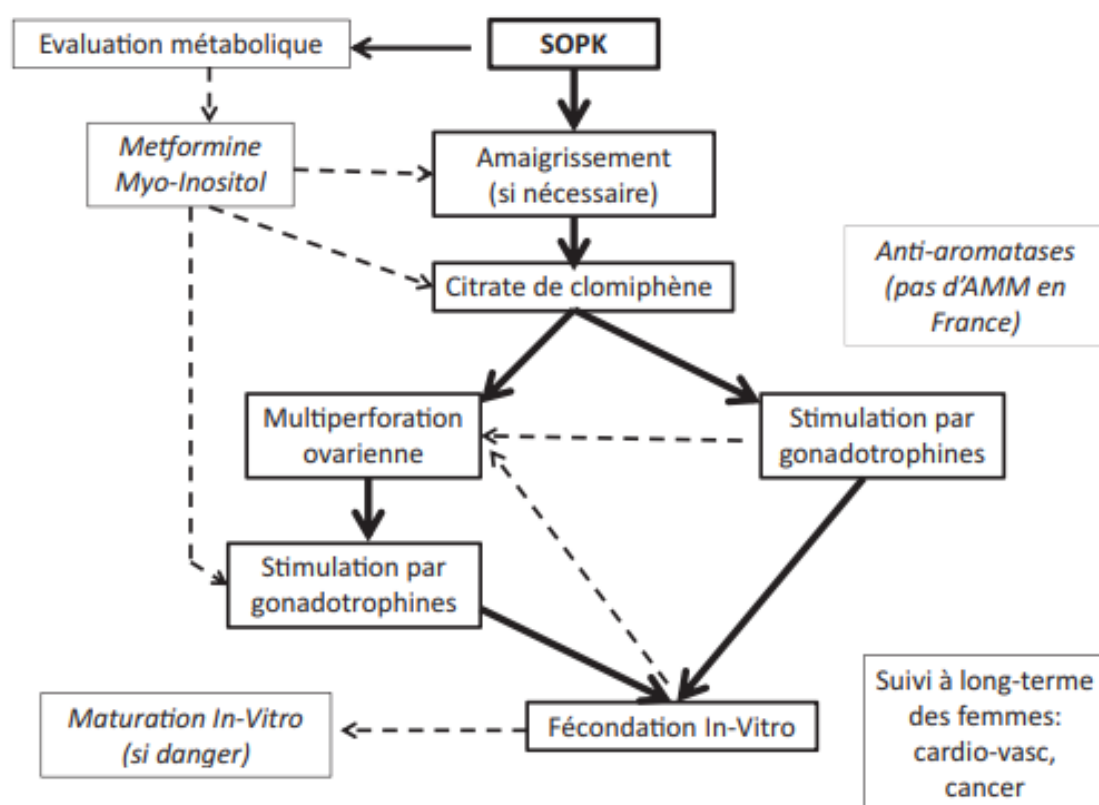


Figure 14 : Prise en charge d'une infertilité chez les patientes SOPK issue de l'article Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques par Merviel et al

1. Induction de l'ovulation

L'induction de l'ovulation se définit en toute rigueur par l'utilisation de médicaments dits « inducteurs de l'ovulation », dans le but d'obtenir une ovulation, et par conséquent, on l'espère, une grossesse, chez des patientes qui n'ovulent pas spontanément de façon satisfaisante. L'induction de l'ovulation a donc pour but d'amener à une ovulation aussi proche que possible d'une ovulation normale, c'est-à-dire à la maturation jusqu'au stade de follicule pré-ovulatoire d'un seul follicule, et à l'ovulation de ce follicule pour produire un ovocyte spontanément fécondable qui puisse donner une grossesse monofoetale. Ces traitements par voie orale sont les traitements de première intention chez une patiente atteinte de SOPK sans autre problème de fertilité dans le couple. Ces traitements ont des taux de grossesses cumulatifs de 60 % en 6 mois (6,50).

Ce terme est souvent confondu avec le terme de stimulation ovarienne qui s'applique lorsque le but thérapeutique n'est pas de faire ovuler la patiente (n'ayant pas de pathologie ovulatoire), mais de multiplier les follicules pré-ovulatoires afin d'obtenir une pluriovulation lors d'un cycle donné. La stimulation ovarienne est utilisée dans un protocole de FIV (50).

a) Citrate de clomifène (Clomid®)

Le citrate de clomifène est le traitement de première intention d'induction de l'ovulation chez les femmes porteuses de SOPK. En effet, il est indiqué pour les traitements de la stérilité par anovulation ou dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle. Il est donné en première intention du fait de son faible coût, de sa prise par voie orale et de son faible nombre d'effets indésirables (49–51).

Le citrate de clomifène induit l'ovulation par une action d'inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes dû au fait qu'il soit agoniste partiel faible aux récepteurs à œstrogènes au niveau hypothalamique-hypophysaire. Cette liaison va entraîner une élévation de la FSH à l'origine de la maturation folliculaire. Cette maturation folliculaire causera une augmentation de la sécrétion d'estradiol favorisant le pic de LH nécessaire à l'ovulation et la formation du corps jaune sécrétant (50,51).

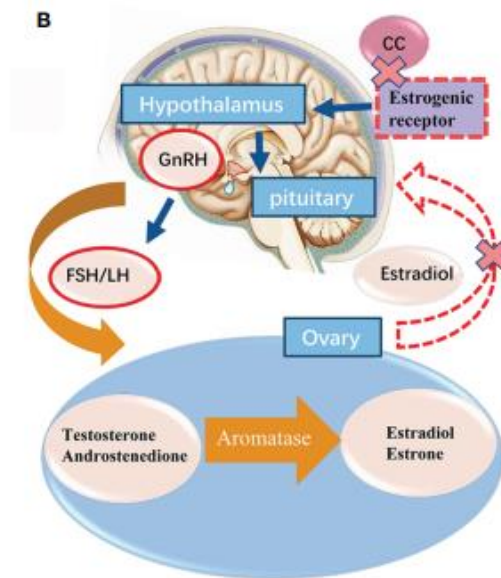


Figure 15 : Mécanisme d'action du citrate de clomifène issue de l'article Letrozole for female infertility par Yang et al.

Il doit être commencé au 2^{ème} jour des règles (J2) puis pris pendant 5 jours (jusqu'à J6). La posologie initiale est d'un comprimé de 50 mg par jour, mais si l'ovulation n'arrive pas, on pourra augmenter la dose à 100 mg par jour. En France, il est recommandé de ne pas dépasser les 100 mg/j mais dans la littérature, on peut observer une augmentation progressive des doses jusqu'à 250 mg par jour chez des patientes obèses. Si au bout de trois cycles, aucune ovulation n'a été déclenché alors on jugera le traitement inefficace. Si une ovulation a été observée alors la patiente pourra réaliser jusqu'à 6 cycles. Au-delà de ces 6 cycles, la sécurité n'a pas été démontrée et elle ne sera donc pas remboursée par la sécurité sociale (6,49,51).

Ces cycles vont être surveillés à l'hôpital avec une échographie réalisée à partir du 8^{ème} jour. A l'hôpital Jeanne de Flandre, elle est réalisée 11 jours après la première prise de Clomid®. L'objectif de cette échographie sera de regarder si on a une croissance folliculaire et la présence d'un unique follicule. Le follicule grandit de 2 mm par jour environ, on devrait donc observer un follicule mesurant entre 18 et 20 mm. Ensuite, on réalisera un dosage de la progestéronémie à J24 soit 12 jours après l'échographie pour vérifier si l'ovulation a eu lieu. Une progestéronémie supérieur à 5 ng/mL indiquera une ovulation tandis qu'une progestéronémie inférieur à 5 ng/mL indiquera l'absence d'ovulation. Si l'ovulation a eu lieu, un dosage de la β -HCG urinaire sera réalisés 7 jours après. La β -HCG urinaire est produites par le trophoblaste dès le 7^{ème} jour suivant la fécondation, elle sert à transformer le corps jaune cyclique en corps jaune gestatif sécrétant des œstrogènes et de la progestérone. Il est important de

rappeler que le couple doit avoir des rapports sexuels réguliers pendant la période de l'ovulation pour espérer une grossesse (6,49,51–54).

Une autre cause d'arrêt du traitement est l'apparition d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Chez les femmes porteuses de SOPK, le risque d'hyperstimulation ovarienne de ce traitement est augmenté par rapports aux autres patientes non SOPK. On aura aussi un risque d'hyper-réponse et de grossesse multiple.

La troisième grande cause d'arrêt sera l'apparition des effets indésirables notamment de scotome scintillant ou de trouble de la vision. C'est une contre-indication absolue à l'utilisation à nouveau de ce traitement. En effet, l'apparition de ces symptômes se fait pendant ou peu de temps après l'arrêt et pourra causer des troubles visuels prolongés et irréversibles. Dans la majorité des cas, les troubles visuels seront réversibles mais un bilan complet par un ophtalmologue est nécessaire (49,51).

Les autres effets indésirables sont des bouffées de chaleur, des hyperménorrhées, des mastodynies, des insuffisances de glaire cervicale et des nausées. Pour les insuffisances de glaire cervicale dues à l'action anti-estrogénique du citrate de clomifène, un traitement oestrogénique peut être prescrit, mais les effets ne sont pas bien démontrés. Il est important aussi de prévenir que le risque de grossesse multiple est augmenté avec la prise de citrate de clomifène. En cas d'effets indésirables, il sera préférable de changer de traitement (6,49,51).

b) Létrozole (Femara®)

En alternative au Clomid®, on pourra prescrire le létrozole qui est une anti-aromatase. Il ne possède pas d'AMM en France pour l'induction de l'ovulation, il est indiqué dans les traitements adjuvants du cancer du sein hormono-dépendant (55).

En 2018, le létrozole passe même en 1^{ère} intention devant le citrate de clomifène dans les recommandations internationales pour induction de l'ovulation simple chez les femmes porteuses de SOPK. Ces recommandations placent le citrate de clomifène en deuxième intention et en première intention si le médicament n'est pas disponible dans le pays ou ne possède pas d'AMM (cas de la France) ou qu'il est jugé trop onéreux. Selon une méta-analyse en 2018, le létrozole aurait de meilleurs résultats sur le taux de grossesses et le taux de naissances. On attribuerait ses meilleurs résultats à un effet anti-estrogénique moins délétère que le citrate de clomifène (6,55,56).

Le létrozole est un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. Son mécanisme d'action dans l'induction de l'ovulation n'est pas bien défini. Le létrozole va inhiber l'aromatase empêchant la conversion des androgènes (testostérone et androstènedione) en estradiol. Cette inhibition va à la fois agir de manière centrale et de manière périphérique. Au niveau central, la diminution des taux d'œstrogène empêche le rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope de l'estradiol, augmentant de ce fait la production hypophysaire des gonadotrophines. Au niveau de l'ovaire, l'accumulation d'androgènes intra-ovariens va améliorer la sensibilité du follicule par augmentation de l'expression du gène pour les récepteurs à la FSH. Cette accumulation stimulera aussi plusieurs facteurs endocrines et paracrines comme l'IGF-1 qui vont promouvoir la folliculogénèse (6,55,57).

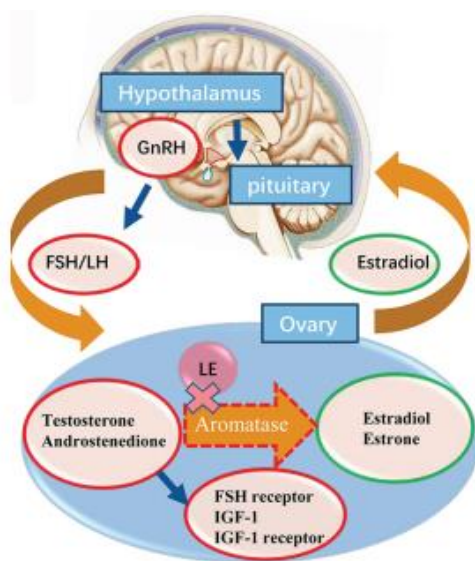


Figure 16: Mécanisme d'action du létrozole issue de l'article *Letrozole for female infertility* par Yang et al.

D'un point de vue de la pharmacocinétique, le létrozole est complètement absorbée au niveau du tube digestif. Environ 60 % va se lier aux protéines plasmatiques majoritairement l'albumine puis distribuer rapidement avec un volume de distribution de 2 L environ. Ensuite, il va être métabolisé par les isoenzymes 2A6 et 3A4 du cytochrome P 450 en un métabolite carbinol. Il sera éliminé par voie urinaire majoritairement avec une demi-vie d'élimination de 2 à 4 jours (55).

Le plan de prise est inspiré de celui du citrate de clomifène avec une prise pendant 5 jours à démarrer au 2^{ème} jour de règles. Le monitoring échographique sera le même que le citrate de clomifène. La dose initiale sera de 2,5 mg/jour et pourra être augmentée le cycle suivant si cette dose n'a pas suffi à déclencher l'ovulation. L'augmentation se fera par palier de 2,5 mg et jusqu'à 7,5 mg (6,49).

Les effets indésirables sont des bouffées de chaleur, de la dépression, une diminution d'appétit, de la fatigue, des hémorragies vaginales, des arthralgies, de l'hyperhidrose et des hypercholestérolémie (55).

c) Gonadotrophines injectables

Les gonadotrophines sont des hormones produites par l'hypophyse qui vont stimuler l'activité et la sécrétion hormonale des gonades. Il en existe deux naturelles : l'hormone lutéinisante (LH) ou lutéotropine et l'hormone folliculostimulante (FSH) ou folliculotropine. Ces traitements sont prescrits en deuxième intention après l'échec des traitements de première intention ou une contre-indication à ces traitements. La stimulation simple permet d'obtenir environ 50 % de grossesse chez les patientes résistantes au citrate de clomifène (6,58).

Ces gonadotrophines existent sous deux formes principales en fonction de leur méthode d'obtention : les gonadotrophines purifiées qui est la forme retrouvée dans les urines et les gonadotrophines recombinantes obtenues par technique d'ADN recombinant (59–61).

	DCI	Nom commercial	Mécanisme
Gonadotrophines purifiées	Urofollitropine	Fostimonkit®	Activité FSH
	Ménotropine	Menopur®	Activité LH et FSH
Gonadotrophines recombinantes	Follitropine alfa	Bemfol® , Gonal-F® et Ovaleap®	FSH
	Follitropine bêta	Puregon®	FSH
	Follitropine delta	Rekoverle®	FSH
	Corifollitropine alfa	Elonva®	Activité FSH
	Lutropine alfa	Luveris®	Activité LH et FSH
	Choriogonadotrophine alfa	Gonadotrophine chorionique ISBA® et Ovitrelle®	HCG
	Follitropine + Lutropine	Pergoveris®	FSH et LH
Associations purifiée et recombinante	Ménotropine + Lutropine	Fertistartkit®	Activité LH et FSH

Tableau 7 : Gonadotrophines prescriptibles pour l'infertilité en France

(1) Prescription et statut des médicaments

Toutes les gonadotrophines sont soumises à une prescription réservée à un spécialiste. Dans notre cas pour l'infertilité, il s'agira de médecin spécialiste en gynécologie, endocrinologie ou obstétrique. Certaines gonadotrophines peuvent aussi être prescrites par des spécialistes en urologies et maladies métaboliques du fait de leurs autres indications. Les gonadotrophines recommandées dans le SOPK sont les médicaments contenant de la FSH seuls qu'elle soit urinaire ou recombinante, mais les autres médicaments sont aussi utilisés. Les gonadotrophines ne doivent pas être utilisées dans plus de six cycles (6,62).

Les gonadotrophines n'auront pas toutes le même statut certaines sont considérées comme produits dopants comme le Menopur®, le Luveris®, la Gonadotrophine chorionique ISBA®, l'Ovitrelle® et le Fertistartkit® (59,63–66). On a aussi le Gonal-F® qui est le seul médicament de référence dans cette indication à avoir des biosimilaires (Bemfola® et Ovaleap®) (60,67,68).

(2) Mécanisme d'action et pharmacocinétique

Le mécanisme d'action dépend de l'activité de la gonadotrophine utilisée. La FSH ou les molécules avec une activité apparentée à la FSH vont stimuler la croissance des follicules et leurs maturations. La LH ou les molécules avec une activité apparentée à la LH vont stimuler dans les cellules de la thèque interne la sécrétion d'hormones androgènes qui arrivant dans les cellules de la granulosa, seront transformés en œstradiol par l'aromatase. L'œstradiol jouera un rôle dans la vascularisation et la prolifération de l'endomètre. La LH aura aussi un effet sur la maturation des follicules. Enfin, la choriogonadotrophine se lie aux récepteurs LH/hCG présents sur la thèque et la granulosa de l'ovaire agissant comme substitut de libération de la LH. Elle va permettre la reprise de la méiose de l'ovocyte, le déclenchement de l'ovulation et la formation du corps jaune sécrétant de la progestérone et de l'œstradiol (63,65,67,69,70).

Les propriétés pharmacocinétiques des différents produits diffèrent selon leur mode d'obtention et leur activité. Ces données nous permettent d'adapter le dosage et la posologie selon la spécialité prescrite (59,60,63–68,71–75).

Nom commercial	Biodisponibilité	Demi-vie d'élimination
Fostimonkit®	70%	50 heures
Menopur®	<i>Donnée indisponible</i>	27 à 30 heures
Bemfola®, Gonal-F® et Ovaleap®	66%	14 à 17 heures
Puregon®	77%	12 à 70 heures
Rekoverle®	64%	40 heures
Elonva®	58%	70 heures
Luveris®	56%	8 à 21 heures
Ovitrelle®	40%	30 heures
Gonadotrophine chorionique ISBA®	<i>Donnée indisponible</i>	37 heures
Pergoveris®	<i>Follitropine : 66%</i> <i>Lutropine : 56%</i>	<i>Follitropine : 24 à 59 heures</i> <i>Lutropine : 9 à 11 heures</i>
Fertistartkit®	<i>Donnée indisponible</i>	40 à 45 heures

Tableau 8 : Données pharmacocinétiques des gonadotrophines injectables

(3) Protocole d'utilisation en stimulation simple

Il existe deux principaux protocoles possibles lors de l'utilisation des gonadotrophines en stimulation simple :

- ✓ Step-up low-dose
- ✓ Step-down low-dose

Ces deux protocoles consistent en une injection quotidienne de gonadotrophines commencée au 2^{ème} jour du cycle jusqu'à l'obtention d'un follicule mature. Ils diffèrent par les doses injectées et leurs évolutions de doses. Le troisième protocole est une combinaison des deux premiers protocoles (6,76).

(a) Protocole de stimulation Step-up low-dose

Le step-up low-dose est le protocole le plus prescrit dans les cas de SOPK. Il commence par l'injection d'une dose « faible » de départ choisi en fonction du poids de la patiente. Cela est primordial surtout dans le SOPK où la prévalence de l'obésité est plus importante, car chez les personnes obèses, le volume de distribution sera augmenté entraînant une diminution de la concentration et une inefficacité. Les doses de départ habituelles sont de 50 UI ou 75 UI. Cette dose sera maintenue pendant 14 jours et à l'issue de ces 14 jours, il sera réalisé un dosage de l'estradiolémie et une

échographie recherchant la présence d'un follicule dominant pour observer la réponse au traitement. Si on n'observe pas de follicule dominant de plus de 10 mm et/ou une estradiolémie inférieure à 100 pg/mL, la dose seuil de FSH n'est pas atteinte. Dans le cas où la dose seuil n'est pas atteinte, on augmentera la dose de moitié par palier de 7 jours. On saura que la dose seuil est atteinte quand l'estradiolémie sera supérieure à 100 pg/mL et qu'on aura la présence d'un follicule dominant de 10 mm. Une fois la dose seuil atteinte, on continue l'injection quotidienne jusqu'à ce que le follicule dominant atteigne 17-18 mm. On va ensuite déclencher l'ovulation par injection de choriogonadotrophine alfa (Ovitrelle® ou Gonadotrophine chorionique ISBA®) qui aura lieu 36 heures après l'injection (6,49,76).

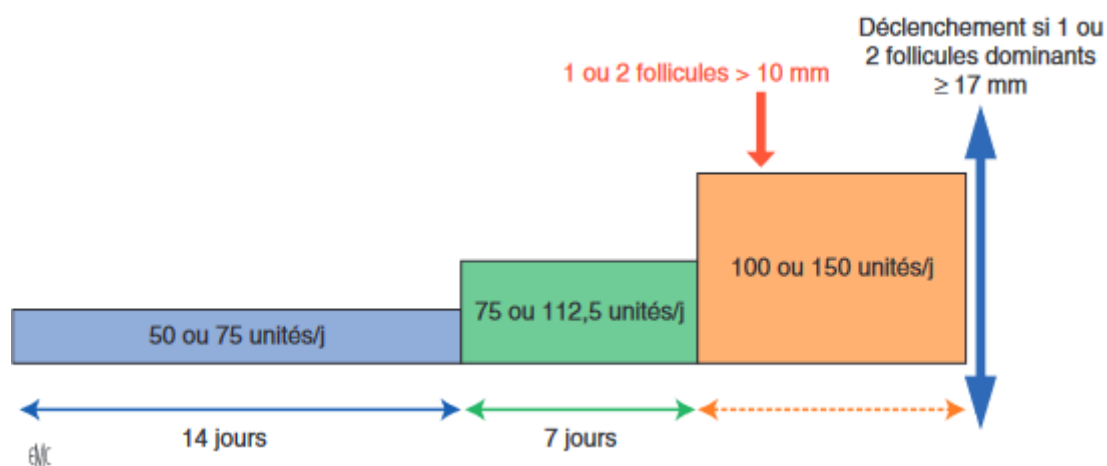


Figure 17 : Protocole d'induction de l'ovulation Step-up low-dose issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.

A l'hôpital Jeanne de Flandre, en pratique, les patientes commencent leurs injections à J2 puis sont vues une première fois à J8 pour réaliser une échographie ainsi qu'un dosage de l'estradiolémie et de la LH. L'échographie et le dosage de l'estradiolémie nous permet de vérifier s'il y a une croissance du follicule correct et le dosage de la LH sanguine permet de vérifier que la patiente ne va pas ovuler bientôt. A J14, on refait une échographie et les dosages d'estradiol et de LH dans le sang. En l'absence de follicule dominant, c'est-à-dire pas de follicule de plus de 10 mm et une estradiolémie inférieure à 50 pg/mL, on augmentera la dose de 25 ou 37,5 UI tous les 7 jours tant que l'estradiolémie reste inférieure à 50 pg/mL ou stable (77).

En présence d'un follicule dominant, mais ne mesurant pas encore 17-18 mm, on maintient la dose palier et on surveille la patiente tous les 2 à 3 jours. Quand on approche de la taille de 17-18 mm, on pourra estimer la date de l'injection en comptant une croissance de 2 mm/j. En attendant l'injection d'Ovitrelle®, les patientes continueront les injections quotidiennes de FSH. Si on voit à l'échographie un follicule

dominant de 18 mm et que l'on a une estradiolémie supérieur à 200 pg/mL alors la patiente pourra réaliser l'injection d'Ovitrelle® le soir même. Il arrive que l'on dose aussi le progestéronémie à J14 pour contrôler que la patiente n'est pas déjà ovulée (77).

Après le déclenchement de l'ovulation par l'injection de choriogonadotrophine alfa, tous les traitements sont arrêtés. Au bout de 36 heures quand l'ovulation a eu lieu, soit le couple a des rapports sexuels dans cette période ou on réalise des injections intra-utérines. Les injections intra-utérines ou insémination intra-utérine (IUI) consiste à déposer des spermatozoïdes préparés dans la cavité utérine avec un cathéter souple. Cette méthode est indolore et elle va permettre de faire passer la glaire cervicale et de rapprocher les spermatozoïdes. Elle sera indiquée quand on a eu plusieurs échecs de cycles d'induction ovulatoire, une infertilité inexplicée dans le cas de SOPK de phénotype C donc ovulant, des infertilités cervicales, ou les patientes ayant recourt au don de spermatozoïdes (PMA femme seule, couple de femmes...) (6,78).

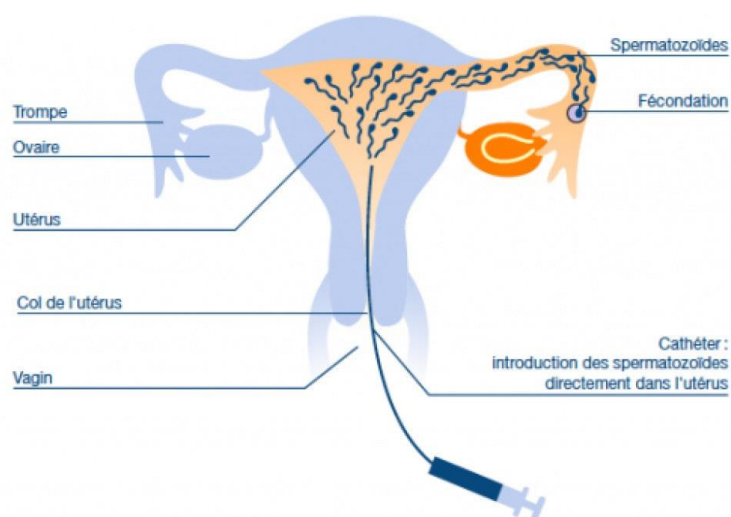


Figure 18 : Schéma des injections intra-utérines issue du site amp.chu-lille.fr

Pour contrôler la réussite, on réalise un dosage des β -HCG urinaires 14 jours après l'ovulation. Il est important de respecter ce délai, car un dosage plus précoce serait faussé par l'injection de choriogonadotrophine alfa servant à déclencher l'ovulation (6).

Les cycles suivants, la durée de stimulation est théoriquement plus courte, car le premier cycle a permis de déterminer la dose seuil de FSH nécessaire à une croissance monofolliculaire. Chez les patientes atteintes d'un SOPK, la zone seuil de réponse normale est plus faible que chez les patientes normo-ovulantes, rendant de ce fait le risque d'hyperstimulation plus importante (6,77).

(b) Protocole de stimulation Step-down low-dose

Ce protocole est indiqué dans le cas de réponse trop lente lors du protocole Step-up low-dose. Il s'appuie sur le concept de fenêtre de FSH plutôt que de seuil de FSH. En effet, le recrutement folliculaire persiste tant que la concentration de FSH dépasse le seuil de FSH, mais le caractère monofolliculaire est assuré par l'étroitesse de cette fenêtre. Les avantages de ce protocole sont un temps d'induction plus faible et une quantité plus faible (49,77).

Au contraire du protocole Step-up low-dose, le protocole Step-down low-dose commence par une injection à partir de J2-J3 d'une forte dose de FSH (100 à 150 UI) pendant 3 à 5 jours, le temps d'avoir un follicule dominant. La dose étant largement supérieure à la dose seuil, le recrutement folliculaire est rapide, mais multifolliculaire. Pour qu'il devienne monofolliculaire, on va diminuer la dose de moitié tous les trois jours dans le but de sélectionner un follicule et d'entraîner l'atrésie des autres follicules (6,77).

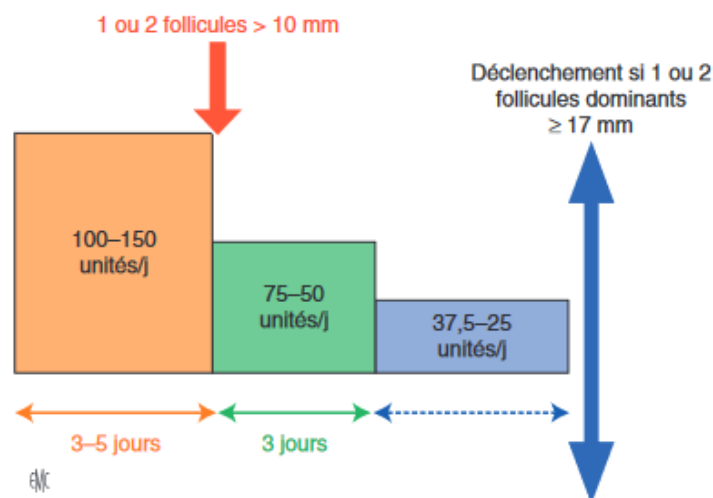


Figure 19 : Protocole de stimulation ovarienne Step-down low-dose issue de l'article Syndrome des ovaires polykystiques par Robin et al.

La surveillance se fait de la même manière que le protocole Step-up low-dose avec des échographies et des dosages hormonaux. La première surveillance se fait vers J6, si un follicule est supérieur à 10 mm, on diminue la dose de moitié puis on monitorera la patiente tous les 2 à 3 jours jusqu'au déclenchement. Le déclenchement se fait quand le follicule mesure 17-18 mm (77).

Comme l'autre protocole, après le déclenchement de l'ovulation, tous les traitements sont arrêtés. Au bout de 36 heures quand l'ovulation a eu lieu, soit le couple a des rapports sexuels dans cette période ou on fera des injections intra-utérines. Pour

contrôler la réussite, on réalise un dosage des β -HCG urinaires 14 jours après l'ovulation. Ce protocole augmente les ovulations multifolliculaires et les hyper-réponses aux traitements, c'est pourquoi il n'est que très rarement utilisée (6).

(c) Protocole séquentiel Step-up & Step-down

Il existe aussi une possibilité de combiner ces deux protocoles pour se rapprocher au plus de la physiologie en essayant de recréer la fenêtre de FSH. Il combine les intérêts des deux protocoles et sera recommandé dans le cas des situations à risques d'hyper-réponses (77).

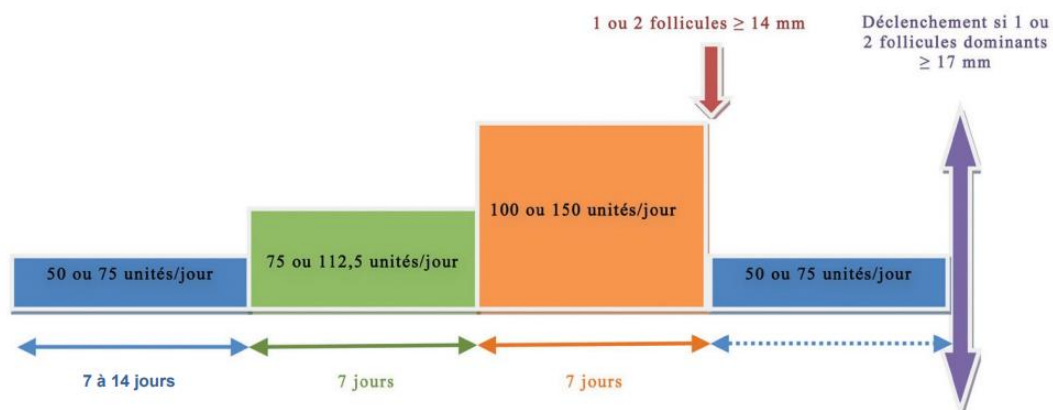


Figure 20 : Protocole séquentiel Step-up & Step-down issue de Stimulation ovarienne hors FIV de Robin G.

Ce protocole consiste en une augmentation progressive de la dose quotidienne tous les 7 jours. Une fois que le follicule dominant a atteint 14 mm minimum, on va diminuer la dose de moitié. La patiente continue ces injections jusqu'à ce que le follicule mesure 17-18 mm puis on déclenchera l'ovulation comme les deux autres protocoles. Ce protocole permet de diminuer la concentration d'œstradiol pré-ovulatoire et le nombre de follicules intermédiaires. Le risque est d'exposer à l'atrésie complète de tous les follicules en cas de baisse trop rapide des gonadotrophines (49,77).

d) Drilling ovarien

Le drilling ovarien ou multiperforation ovarienne consiste à réaliser 5 à 10 perforations dans le cortex ovarien qui est épaissi dans certains cas de SOPK. Le mécanisme de cette technique est mal expliqué, mais l'hypothèse serait qu'elle entraîne une baisse brutale des androgènes intra-ovariens suivie d'une sécrétion de FSH. Ce changement hormonal crée un environnement plus favorable à l'ovulation.

Cette technique est un traitement de deuxième intention après l'échec ou la contre-indication aux traitements de première ligne (6,49,79).

Cette intervention chirurgicale se fait de deux manières différentes possibles :

- Coelioscopie : introduction d'un système optique par le biais du nombril et insufflation de l'air pour dégager de l'espace et obtenir une vue d'ensemble de la cavité abdominale. Les outils chirurgicaux pénétrant dans l'abdomen via de minimes incisions, permettent d'opérer avec une précision accrue (80).

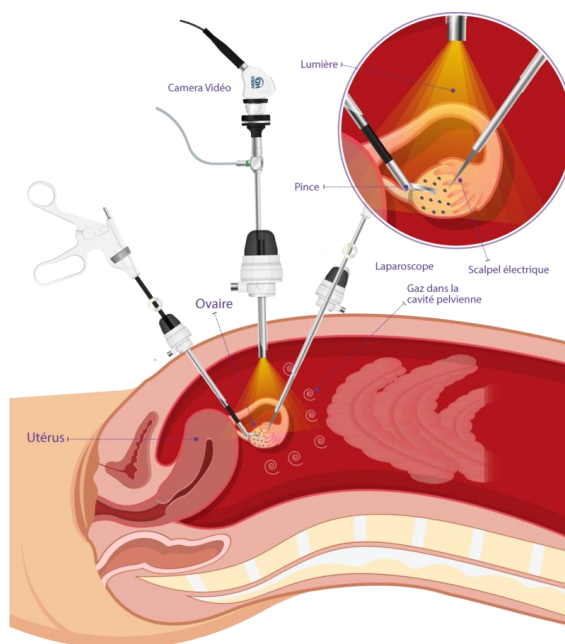


Figure 21 : Schéma représentant la technique de drilling ovarien par coelioscopie issue du site irifiv.com

- Fertiloscopie : Introduction d'une aiguille de Veress via le vagin dans le cul-de-sac de Douglas (sous le col de l'utérus). On y injecte du sérum physiologique pour mieux accéder aux ovaires. Une fois cette étape finie, on va retirer l'aiguille et mettre en place le fertiloscope qu'on stabilisera par le gonflement d'un ballonnet. Une fois le fertiloscope en place, on pourra insérer dans le fertiloscope l'endoscope et les instruments nécessaires au drilling (81).

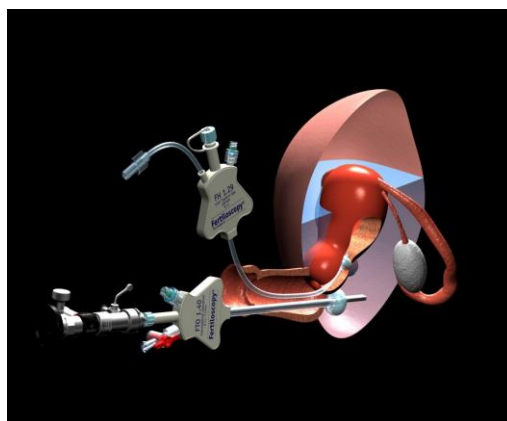


Figure 22 : Vue en 3D d'une fertiloscopie issue du site gynéco online

Cette méthode permet d'obtenir une ovulation dans environ 78 % des cas et une grossesse dans 58 % des cas. Une méta-analyse de Cochrane datant de 2020 démontre que le drilling ovarien aurait un plus faible taux de naissance vivante que l'induction ovarienne seule, mais les données sont de qualité faible. On observera aussi moins de grossesses multiples et de syndromes d'hyperstimulation ovarienne avec le multiperforation ovarienne qu'avec une induction ovarienne seule (6,79,82).

Les principaux risques de cette méthode sont la perforation digestive et les plaies vasculaires. La fertiloscopie a un avantage chez les patientes obèses, car elle permet de diminuer la morbidité par rapport à la coelioscopie. Cette technique peut entraîner des adhérences, mais elles n'ont pas prouvé avoir un impact sur la fertilité ultérieure (6,79).

2. Fécondation in vitro et stimulation ovarienne

La Fécondation in-vitro (FIV) est un traitement qui arrive en troisième ligne de traitement en cas d'infertilité persistante malgré une bonne ovulation, impossibilité d'obtenir une ovulation monofolliculaire avec les premières lignes de traitements, absence d'ovulation avec les premières lignes de traitements, aucune amélioration de la folliculogénèse avec les premières lignes de traitements ou lorsqu'il existe d'autres causes d'infertilité notamment masculine (6,14,49).

a) Principe de la FIV

Cette technique consiste en une stimulation importante de la production des ovocytes par les gonadotrophines injectables et un analogue à GnRH. Elle est suivie d'une ponction des follicules réalisé en bloc chirurgical. La ponction est réalisée sous contrôle échographique à l'aide d'une aiguille à travers la paroi du vagin qui aspire les follicules. Le même jour que la ponction, un recueil du sperme a lieu après une abstinence sexuelle de 2 à 4 jours. Les follicules ponctionnés seront analysés au laboratoire, car tous les follicules n'ont pas forcément d'ovocytes. Ensuite, la fécondation sera réalisée en laboratoire, il existe deux méthodes différentes : la fécondation in-vitro conventionnelle et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) (86–88).

(1) Fécondation in vitro conventionnelle

Cette méthode convient aux infertilités féminines, les infertilités masculines peu sévères et les infertilités inexpliquées. Cette méthode consiste à simplement mettre en contact chaque ovocyte récupéré lors de la ponction avec plusieurs milliers de spermatozoïdes dans un milieu de culture contenant un milieu liquide nutritif. Ils sont ensuite placés dans un incubateur à 37°C pour s'approcher au plus des conditions du corps humain (87,88).

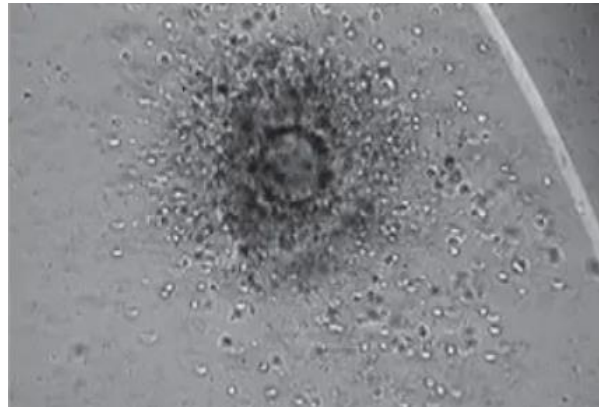


Figure 23 : Image au microscope d'une fécondation par méthode conventionnelle issue du site Gravida

(2) Injection intracytoplasmique de spermatozoïde

Cette méthode est indiquée lors d'infertilités masculines importantes. Elle consiste à sélectionner un spermatozoïde de bonne qualité et de l'injecter dans le cytoplasme d'un ovocyte. Après réalisation de l'injection, la plaque de culture sur laquelle se trouve les ovocytes seront mis en culture comme la FIV conventionnelle (88–90).

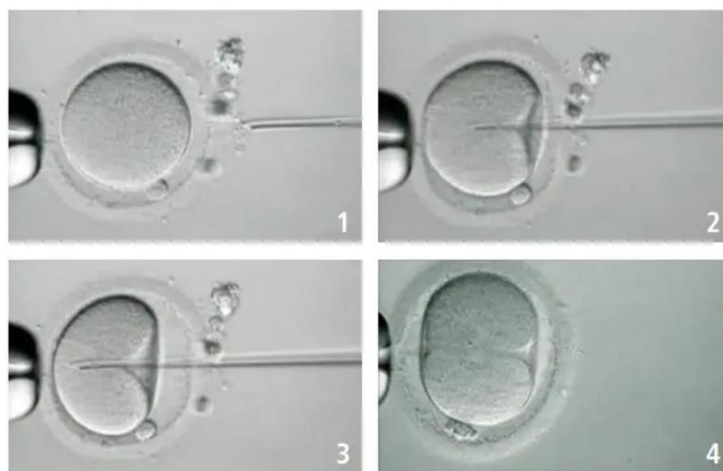


Figure 24 : Image au microscope de la méthode ICSI issue du site Gravida

Le résultat de la fécondation sera visible après environ 20 heures, on identifiera les ovocytes fécondés par la présence du pronucleï. Les zygotes deviendront des embryons de 2 à 4 cellules en 24 heures puis des embryons de 6 à 8 cellules 24 heures plus tard. Après avoir sélectionné les embryons, on réalisera un transfert d'embryon, soit 2 à 6 jours après la ponction. Le transfert est réalisé à l'aide un cathéter qui va permettre de déposer l'embryon dans la cavité utérine (86–88).

Le jour du transfert, la patiente devra commencer un traitement à base de progestérone par voie vaginale. Ce traitement sert à maintenir la phase lutéale en modulant la réponse immunitaire maternelle, en réduisant la contractilité utérine et en améliorant la circulation utéroplacentaire. La posologie sera une capsule vaginale 2 à 3 fois par jour à continuer jusqu'à 12 semaines de grossesse. Une prise de sang sera réalisée 16 jours suivant le transfert pour voir si le transfert a fonctionné. Si la tentative est un échec, la progestérone sera arrêtée dès que les résultats sont confirmés. Lors d'une fécondation in-vitro, il est possible d'obtenir plusieurs embryons qui pourront être congelés et conservés pour un autre transfert d'embryon en cas d'échec ou une future grossesse. Les embryons sont conservés 10 ans (91–94).

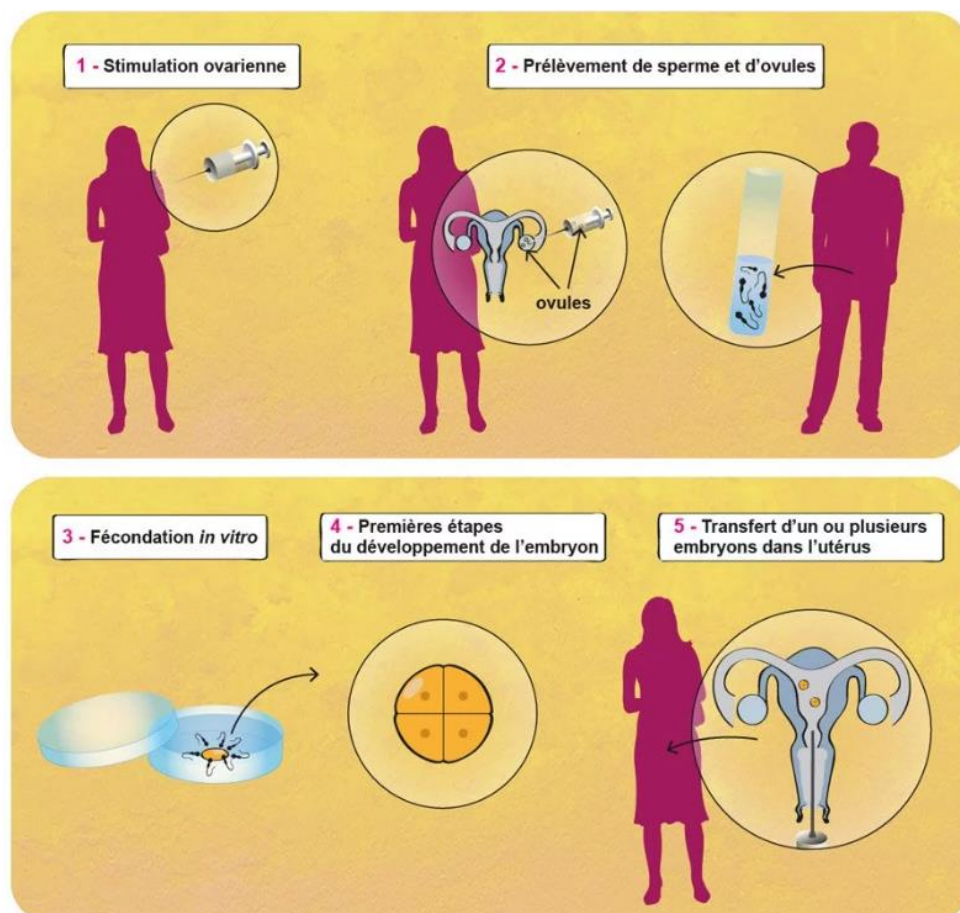


Figure 25 : Schéma simplifiée des différentes étapes de la fécondation in vitro issue du site de l'Inserm

b) Stimulation de l'ovulation lors d'une FIV

Lors d'une FIV, on doit stimuler les ovaires pour obtenir plusieurs ovocytes (5 à 15 par cycle) pour améliorer les chances d'obtenir un embryon viable que l'on pourra réimplanter. On bloquera aussi l'ovulation naturelle pour éviter que la patiente n'ovule avant la ponction. Il existe trois protocoles possibles pour la stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une fécondation in-vitro (91).

(1) Protocole agoniste

Le protocole agoniste implique trois médicaments différents : un agoniste de la GnRH (Synarel® ou Décapeptyl®), une gonadotrophine (Puregon®, Menopur®, Pergovis®...) et l'HCG (Ovitrelle®) (91,94).

Le Synarel® et le Décapeptyl® agissent comme analogues de la GnRH qui administrés en dose unique vont stimuler la production de gonadotrophines, mais en administration répétée va entraîner une inhibition de la sécrétion gonadotrope au bout de plusieurs semaines. En effet, la sécrétion physiologique est pulsatile de ce fait, la stimulation constante par les analogues va créer une désensibilisation. Cette désensibilisation supprimera le pic de LH endogène évitant l'ovulation (95,96).

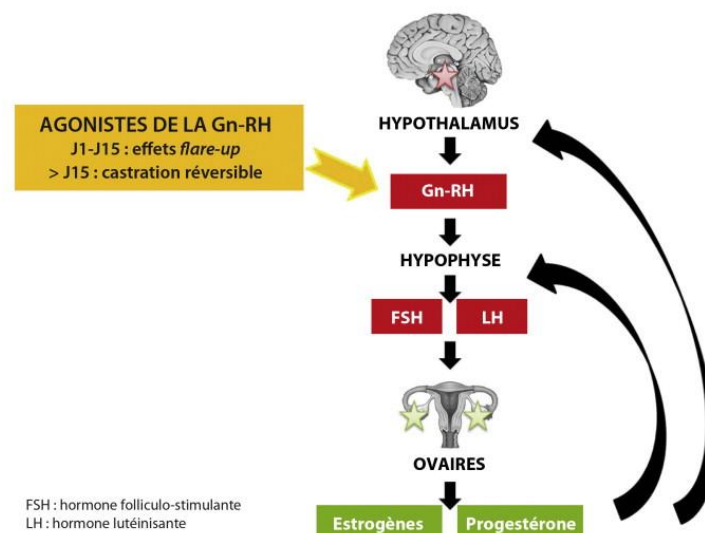


Figure 26 : Schéma d'action des agonistes GnRH sur l'axe hypothalamo-hypophysaire issue de l'article *Quelle prise en charge pour l'endométriose ?* de F. Gallard et al.

Pour le Synarel®, on aura une posologie d'une pulvérisation matin et soir qui pourra être augmentée à deux pulvérisations matin et soir en cas d'échec de la désensibilisation. Concernant le Décapeptyl®, la posologie sera d'une injection d'une ampoule ou d'une demi-ampoule de 0,1 mg par jour en sous-cutanée. Le traitement sera habituellement débuté au milieu de la phase lutéale vers le J21 du cycle menstruel ou lors du début de la phase folliculaire vers le J2 du cycle. Il faudra attendre environ deux semaines de traitement pour avoir l'effet de désensibilisation, on réalisera donc une échographie et une prise de sang entre le 12^{ème} et 15^{ème} jour pour déterminer le jour de début de la stimulation. Pour commencer la stimulation, l'échographie devra montrer des follicules de moins de 11 mm et la patiente devra avoir une concentration sanguine d'œstradiol inférieure à 50 pg/mL, une concentration sanguine en progestérone inférieure à 1 ng/mL et un taux de LH inférieur à 5 UI/L (91,94–96).

Si la désensibilisation est bien atteinte, on mettra en place la stimulation par les gonadotrophines avec une posologie adaptée en fonction de la patiente. Les patientes seront surveillées 7 jours après le début de la stimulation puis tous les 2-3 jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation avec une échographie et une prise de sang. À la prise de sang, on surveillera l'œstradiolémie, la progestéronémie et le taux de LH tandis que l'échographie permettra de mesurer le nombre et la taille des follicules ainsi que l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre (94).

Le déclenchement sera réalisé quand on aura 3 follicules de plus de 17 mm et un endomètre d'épaisseur supérieur à 7 mm et concomitamment une œstradiolémie supérieur à 1000 pg/mL et une progestéronémie inférieure à 1,5ng/mL. Dès que tous les critères sont atteints, on réalisera une injection d'hCG qui sera suivi 36 heures plus tard environ de la ponction d'ovocytes (94).

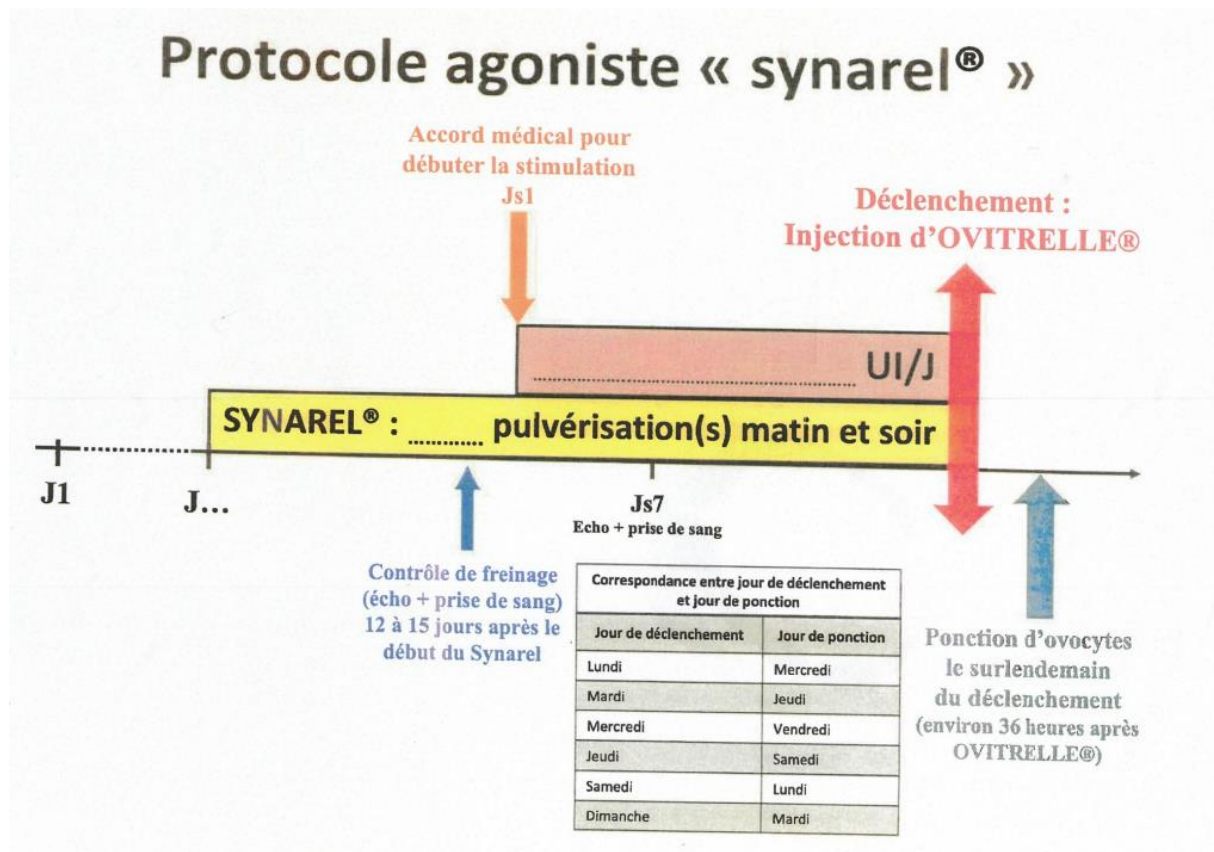


Figure 27 : Protocole agoniste avec le Synarel

(2) Protocole antagoniste

Le protocole antagoniste implique trois médicaments différents : les antagonistes de la GnRH (Orgalutran®, Fyremadel® ou Cetrotide®), une gonadotrophine (Puregon®, Menopur®, Pergovis®...) et l'HCG (Ovitrelle®) (91,94).

Le Ganirélix (Orgalutran® et Fyremadel®) agit en se liant de façon compétitive aux récepteurs à la GnRH dans l'hypophyse. Cette liaison cause une suppression rapide et profonde de la production de gonadotrophine. Contrairement aux agonistes de la GnRH, il n'y a pas d'effet de stimulation initiale. Le Cétrorélix (Cetrotide®) lui agit en tant qu'antagoniste du facteur de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH) par compétition au niveau des récepteurs membranaires de l'hypophyse. Cette liaison aura pour conséquence d'inhiber la production de gonadotrophine (97–99).

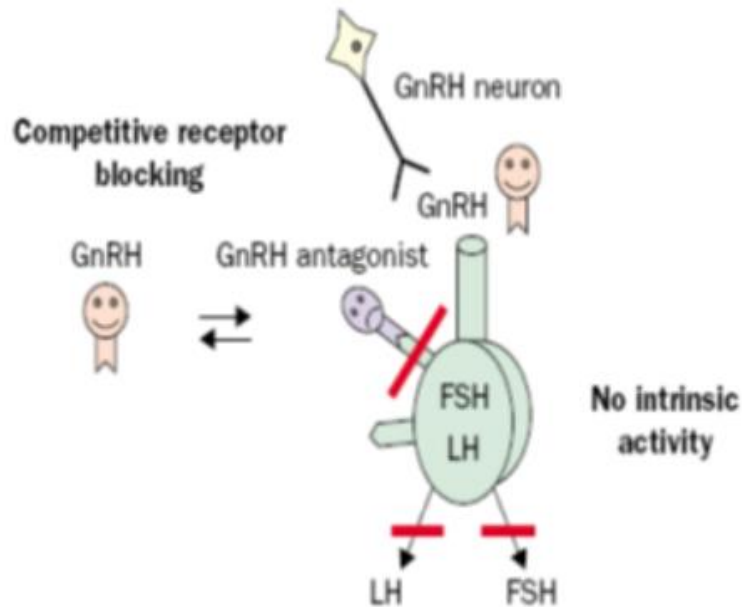


Figure 28 : Schéma du mécanisme d'action des antagonistes de la GnRH selon Huirne et al

Dans ce protocole, on va commencer la stimulation par les gonadotrophines au 2^{ème} jour des règles qui deviendra le 1^{er} jour de stimulation. Les antagonistes de la GnRH seront débutés 5 à 6 jours après le début de la stimulation par les gonadotrophines si la réponse ovarienne est bonne. Pour s'assurer de la bonne réponse ovarienne, on réalise une échographie pelvienne pour observer la taille des follicules en croissance et une prise de sang pour surveiller l'œstradiolémie. Le début du traitement par antagonistes de la GnRH pourra être retardé si un des deux paramètres montre une mauvaise réponse ovarienne. La posologie sera d'une injection sous-cutanée par jour à la même heure. L'injection se fera dans la cuisse pour l'Orgalutran® ou le Fyremadel® tandis qu'elle se fera dans la paroi abdominale inférieure pour le Cetrotide®. La demi-vie du Ganirélix et du Cétrorélix est d'environ 30 heures par voie sous-cutanée donc les injections devront perdurer jusqu'au matin de l'induction de l'ovulation pour éviter un risque de pic de LH prématuré (94,97–99).

Les patientes seront surveillées tous les 2-3 jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation avec une échographie et une prise de sang. À la prise de sang, on surveillera l'œstradiolémie, la progestéronémie et le taux de LH tandis que l'échographie permettra de mesurer le nombre et la taille des follicules ainsi que l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre (94).

Le déclenchement sera réalisé quand on aura 3 follicules de plus de 17 mm et un endomètre d'épaisseur supérieur à 7 mm et concomitamment une œstradiolémie

supérieur à 1000 pg/mL et une progestéronémie inférieure à 1,5ng/mL. Dès que tous les critères sont atteints, on réalisera une injection d'hCG qui sera suivie 36 heures plus tard environ de la ponction d'ovocytes (94).

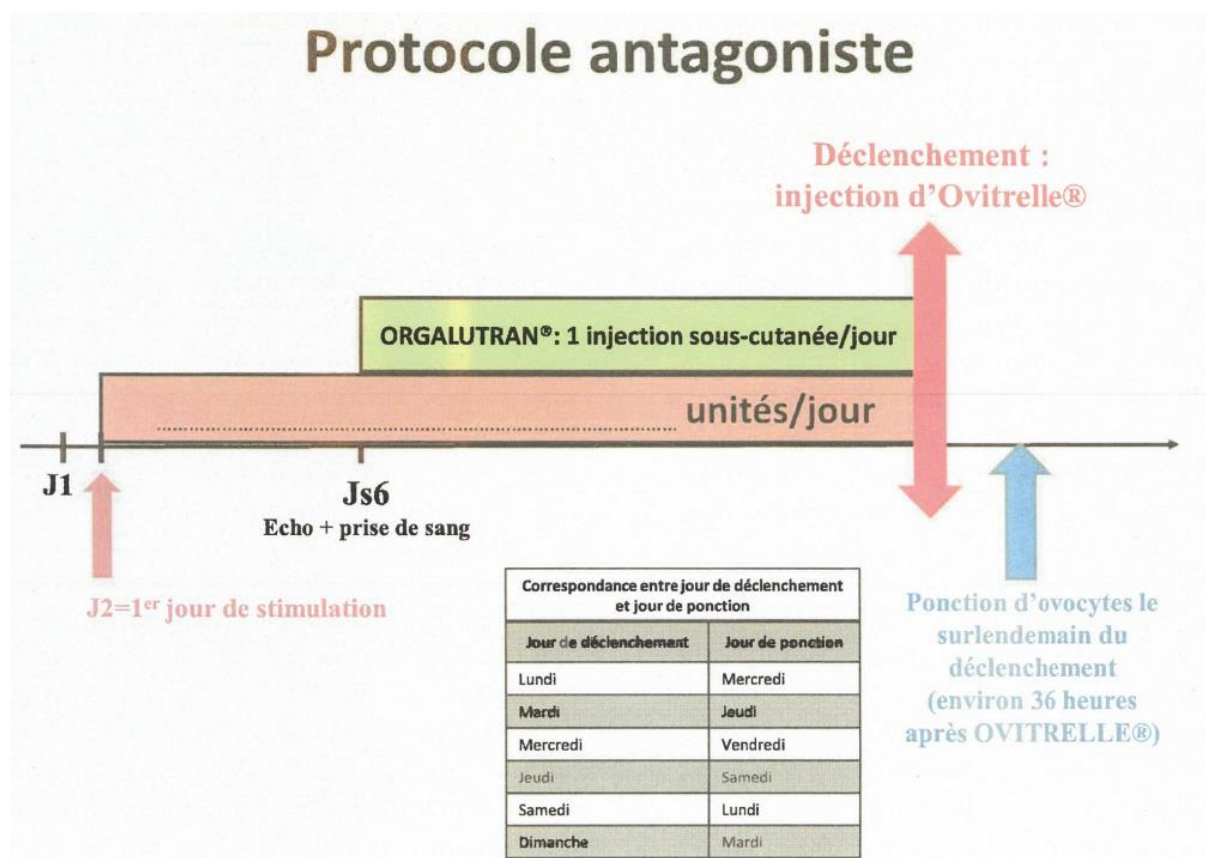


Figure 29 : Protocole antagoniste avec l'Orgalutran

(3) Protocole antagoniste programmé

Le protocole antagoniste programmé commence avec un prétraitement, souvent de l'estradiol (Provames®). Le Provames va avoir une action identique à l'estradiol endogène humain, il aura pour but de préparer la fonction ovarienne et de la bloquer avant le début du protocole. La posologie habituelle est de 2 mg matin et soir, mais celle-ci pourra être adaptée selon la patiente. Il sera débuté au 20^{ème} jour du cycle de règle avant le protocole de FIV. La prise des comprimés sera continue jusqu'à ce que la patiente ait ses règles. À ce moment, elle contacte les médecins pour fixer la date de début de stimulation à l'aide d'une échographie de contrôle. Le reste du protocole est identique au protocole antagoniste vu dans la partie au-dessus (91,92,100).

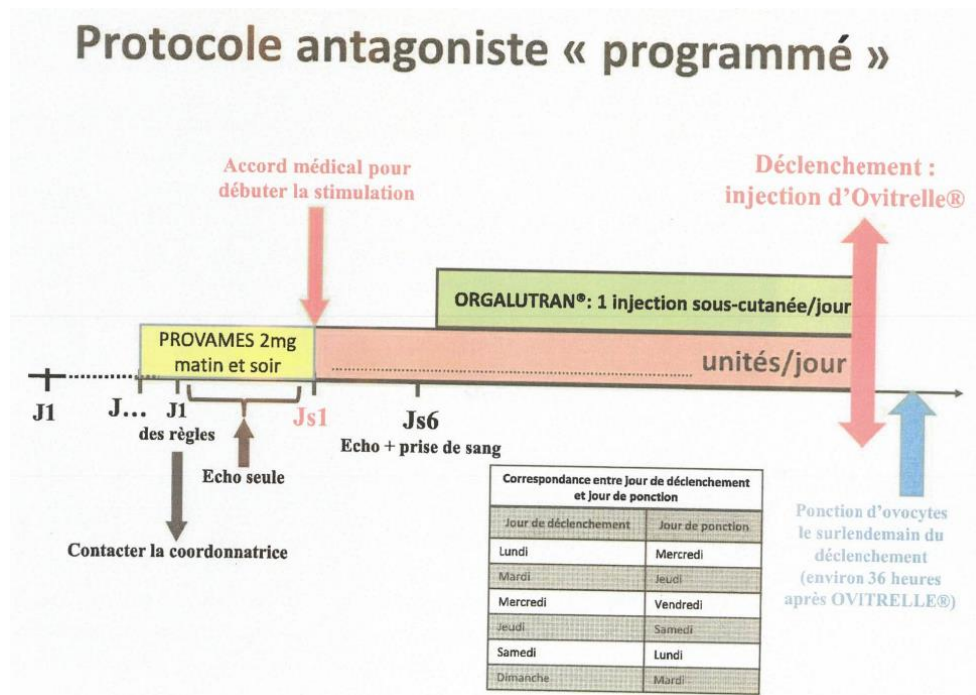


Figure 30 : Protocole antagoniste "programmé"

Chaque protocole présente des avantages et des inconvénients et le choix du protocole devra s'adapter aux particularités de la patiente.

	Avantages	Inconvénients
Protocole agoniste	- Recul important - Efficace et fiable - Souplesse de programmation	- Risque d'hyperstimulation - Durée plus longue
Protocole antagoniste	- Diminution du risque d'hyperstimulation - Plus court et confortable	- Suspicion diminution du taux de grossesse

Tableau 9 : Avantages et inconvénients du protocole agoniste versus antagoniste selon Maignien C.

c) Complications de la FIV

La principale complication du traitement est l'apparition d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Il représente 3 à 6 % de risque d'hyperstimulation légère à modérée et moins de 3 % d'hyperstimulation sévère. Chez les femmes porteuses de SOPK, le risque d'hyperstimulation ovarienne de ce traitement est augmenté par rapports aux autres patientes non SOPK. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est défini comme une complication iatrogène de stimulation ovarienne supra-physiologique survenant au cours de la phase lutéale ou pendant la phase précoce d'une grossesse (49,94,101). Il existe 5 grades différents du SHO :

- ➔ Grade 1 : Gêne et distension abdominale
- ➔ Grade 2 : Caractéristiques du grade 1 plus des nausées, vomissements et/ou diarrhées. On aura aussi des ovaires élargis (5 à 12 cm de diamètre).
- ➔ Grade 3 : Caractéristique du grade 2 plus la mise en évidence d'ascite à l'échographie
- ➔ Grade 4 : Caractéristique du grade 3 plus la mise en évidence clinique d'ascite, d'hydrothorax ou de difficultés respiratoires
- ➔ Grade 5 : Caractéristiques du grade 4 plus une modification du volume sanguin, une augmentation de la viscosité sanguine due à l'hémoconcentration, anomalies de la coagulation et diminution de la perfusion et de la fonction rénale (102)

La prise en charge de ce syndrome d'hyperstimulation ovarienne variera selon son grade, mais sera uniquement symptomatique. Pour une forme légère (grade 1 et 2), la patiente devra se reposer au domicile. On pourra lui donner des antispasmodiques et des antalgiques pour ces symptômes et on surveillera par un bilan sanguin (NFS, plaquettes ionogramme sanguin, urée, créatinémie, protidémie, albuminémie et β -HCG plasmatique quantitatif). Pour la forme modérée (grade 3), une hospitalisation sera nécessaire avec une surveillance biologique (NFS, créatinémie, protidémie, albuminémie, ionogramme sanguin...) et clinique (TA, poids, périmètre abdominal, échographie pelvienne...). Le traitement lui reposera sur le repos de la patiente, une restriction hydrique de 500 mL à 1 L par jour, un régime normosodée et hyperprotidique si nécessaire au vu de la biologie, des antalgiques et une anticoagulation préventive. Enfin, en cas de forme sévère, la patiente sera directement hospitalisée en réanimation avec une anticoagulation curative poursuivi jusqu'à 3 mois après (102).

Des mesures peuvent être prises pour essayer de limiter ce risque comme favoriser le protocole antagoniste, car elle permet en cas de grand risque de SHO, de faire un bolus d'analogue de la GnRH qui déclenchera la maturation folliculaire. Une autre possibilité de diminuer le risque de SHO est d'y associer un traitement à la metformine notamment lors de protocole analogue. La metformine réduit l'hyperinsulinémie et supprime la production excessive d'androgènes par les ovaires. La metformine sera débutée en même temps que l'analogue de la GnRH avec une posologie comprise entre 1000 et 2250 mg/jour. Ce traitement sera poursuivi jusqu'à la réalisation du test de grossesse (6,103).

Les autres complications de la FIV sont la grossesse multiple que l'on peut limiter en faisant un transfert d'embryon unique et le risque thromboembolique qui peut être diminuée en favorisant les protocoles antagonistes (94).

D. Traitements des complications métaboliques

1. Perte de poids

Chez les patientes ayant un SOPK et étant en surpoids, une des premières mesures que l'on devra mettre en place est d'accompagner une perte de poids, car les troubles du cycle sont proportionnels à l'obésité, l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie. Dans les faits, la conversion de la $\Delta 4$ -androstènedione en estrone est corrélée au poids tout comme la diminution de SHBG qui est la protéine se liant aux androgènes et à la sensibilité des cellules β du pancréas causant une augmentation de la testostérone libre, l'augmentation de l'estradiol et l'hyperinsulinisme (49).

Une stimulation n'est pas conseillée chez une patiente ayant un IMC supérieur à 40 kg/m² avant une perte de poids qu'elle soit chirurgicale ou physique (rééquilibration alimentaire avec pratique d'une activité sportive). En effet, la dose nécessaire de gonadotrophines pour déclencher un développement folliculaire est étroitement liée à l'IMC. Cela s'explique par l'absorption et la distribution différente de la FSH exogène chez les patientes en surpoids et en obésité. De plus, un excès pondéral est régulièrement lié à un allongement de la durée de stimulation, à un taux d'annulation supérieur dû à une réponse ovarienne insuffisante et à davantage de risque de fausses-couches précoces (49,104).

Une étude a été réalisée sur 28 femmes en situation d'obésité dont 10 ovulaient et 18 n'ovulaient pas. Cette étude a montré que chez les femmes n'ovulant pas, une perte de poids de 5 à 10 % sur 3 à 6 mois permettait non seulement une amélioration du profil hormonal (baisse de l'insulinémie, augmentation de la SHBG...) mais aussi de rétablir l'ovulation chez 50 % de ces femmes (49,104).

La perte de poids peut aussi permettre de régulariser les cycles, d'augmenter le taux de grossesses évolutives sous stimulation, de limiter les complications lors d'une grossesse (diabète gestationnel, dystocie, fausses-couches spontanées, hypertension gravidique...) et une meilleure surveillance des ovaires (49).

Dans ce cadre-là, à l'hôpital Jeanne de Flandre, une consultation diététique est automatiquement proposée lors de l'hospitalisation de jour si la patiente a un IMC

supérieur à 25 ou s'il y a présence ou antécédents de troubles du comportement alimentaire. Puisque les femmes atteintes de SOPK sont à risque d'hyperinsulinisme voire de l'insulino-résistance pouvant mener au diabète, on abordera tout ce qui se rapporte aux glucides et à la glycémie. Notamment, on leur fournira un document sur les aliments contenant des glucides (Annexe N°5) ainsi qu'un document pour éviter les pics de glycémie après le repas (Annexe N°6). En fonction des besoins de la patiente, on pourra aussi revoir la composition des repas (Annexe N°7) et les boissons consommées (notamment les sodas).

2. Metformine (Glucophage®)

Le Glucophage est un médicament de la famille des biguanides. Il a une action normoglycémiante via trois principaux mécanismes :

- Réduction de la production hépatique de glucose
- Augmentation de la sensibilité à l'insuline, favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose
- Modification du turn-over intestinal, c'est-à-dire que la captation provenant de la circulation est augmentée tandis que l'absorption de glucose provenant de l'alimentation est diminuée

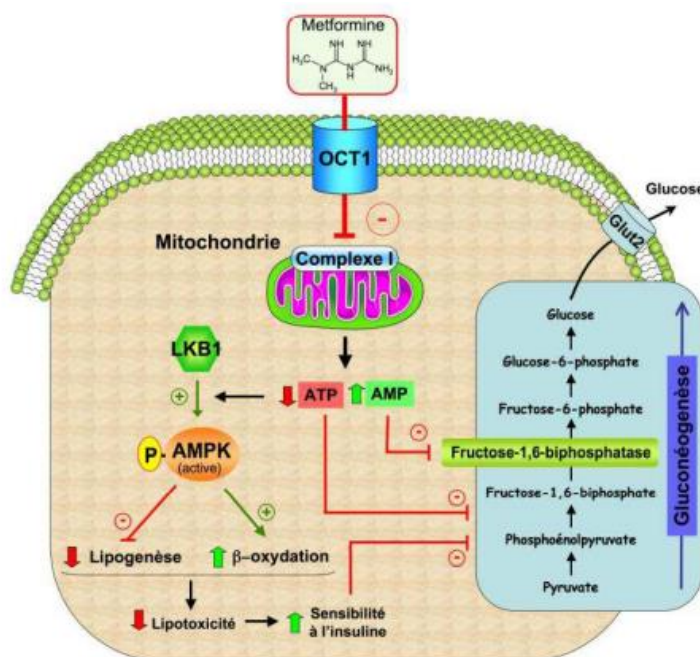


Figure 31: Mécanisme d'action hépatique de la metformine issue de *Metformine : le point sur les mécanismes d'actions* par B. Viollet et al.

Sur le plan pharmacocinétique, après administration, la concentration maximale est atteinte en 2,5 h. Sa biodisponibilité absolue est comprise entre 50 à 60 %.

L'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La concentration maximale ne dépasse pas 5 µg/mL même à la posologie maximale. L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. La metformine se diffuse dans les érythrocytes. Elle ne subit aucune biotransformation, elle est éliminée sous forme inchangée dans les urines (105).

Ce médicament possède une AMM en France dans le cas du diabète de type 2. Les sociétés savantes internationales recommandent son utilisation chez les femmes atteintes de SOPK, car il réduit l'hyperinsulinisme et supprime la production excessive d'androgènes par les ovaires. Dans ce cas, il est utilisé comme agent insulinosensibilisant. Il est souvent prescrit concomitamment à un protocole de stimulation ovarienne, en effet, il permettrait de diminuer le risque d'hyperstimulation et de fausse-couche (6,14,49).

En pratique, une étude Cochrane a analysé l'efficacité et la tolérance de la metformine quand il est associé à un protocole de FIV. Il semblerait que la metformine diminue l'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, mais elle serait associée à une plus grande incidence des effets secondaires. Concernant le taux de grossesse clinique, le taux de naissance vivante et le nombre de fausses-couches, les résultats ne permettent pas d'affirmer un réel effet sur ces statistiques (103).

La prescription de la metformine serait donc plus probante soit chez des patients SOPK avec un diagnostic de diabète de type 2 ou les patientes SOPK avec une intolérance aux hydrates de carbone et un IMC supérieur à 25. Les recommandations de 2018 ont élargi les indications à toute patientes SOPK avec un IMC supérieur à 25 (6).

Lors de la prescription de metformine chez ces patientes, on réalisera une titration pour améliorer la tolérance clinique et diminuer les effets secondaires tels que les troubles digestifs. L'augmentation se fera toutes les semaines ou toutes les deux semaines. On augmentera la dose de 500 mg à chaque palier pour atteindre une dose comprise entre 1000 mg et 2500 mg répartie en deux ou trois prises. Cette modalité de prise améliorera la tolérance clinique (14,49).

Les effets indésirables de ce traitement sont les troubles digestifs en particulier la diarrhée, les nausées, les vomissements et la perte d'appétit. On aura aussi une perturbation du goût et une diminution voire une carence en vitamine B12. Les contre-indications de ces traitements sont l'insuffisance rénale sévère (<30 mL/min), les affections susceptibles d'altérer l'état d'hydratation, les maladies causant une hypoxie

tissulaire, les insuffisances hépatocellulaires, l'intoxication alcoolique aigüe, l'alcoolisme, le pré coma diabétique et tout types d'acidoses métaboliques aigües (105).

3. Compléments alimentaires : Inositol, Myo-inositol et D-Chiro Inositol

L'inositol est un glucide appartenant à la famille des vitamines B. Il s'agit de la vitamine B7, elle n'est considérée pas comme une « vraie » vitamine dans le sens où elle se trouve dans la nourriture (fruits, amandes, noix, céréales riches en son...) mais elle aussi produite de manière physiologique par l'organisme. L'inositol comprend 9 isomères dont les deux plus utilisés et étudiés sont le myo-inositol et le D-chiro inositol (106–108).

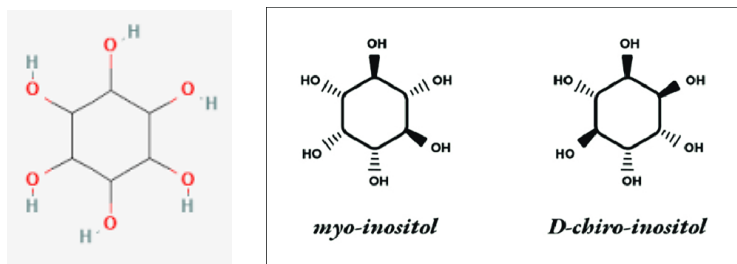


Figure 32 : Structure chimique de l'inositol (à gauche) et de ces principaux isomères (à droite)

Le myo-inositol aurait un effet insuline-like en agissant comme médiateur intracellulaire de l'insuline par la voie des inositolphosphoglycanes. Il semblerait aussi qu'il améliore la sensibilité à l'insuline ce qui permettrait de limiter les effets délétères de l'hyperinsulinisme sur l'hyperandrogénie et la fonction ovulatoire. En AMP, il permettrait de diminuer la dose de FSH utilisée, les risques de développement multifolliculaire, d'annulation de cycle et la durée de stimulation. Tous ces effets sont à remettre en perspective, car les études sur le sujet n'apportent qu'un faible niveau de preuve sur son efficacité (49,108–110).

Cette prise devra être accompagnée de règles hygiéno-diététiques pour une meilleure efficacité. Les doses efficaces diffèrent selon les études, mais elles sont comprises entre 2 et 4 grammes par jour, en une à deux prises (108,110).

E. Vers un traitement curatif ?

En avril 2025, un article sur un traitement du SOPK et non ses symptômes paraît. La recherche est menée par l'équipe de Paolo Giacobini, au centre de recherche Lille Neuroscience et cognitions. Le traitement bloque l'activité de l'AMH grâce à un anticorps développé pour cibler les récepteurs de l'AMH ovariens et les neurones produisant la GnRH. Ce traitement administré durant la « mini-puberté », aurait empêché de développer les principaux symptômes du SOPK, mais aussi fait régresser les symptômes administrés chez les souris adultes SOPK (111).

Bien que les résultats semblent prometteurs, le chemin pour développer une thérapie pour les humains est encore très complexe. De même, l'effet curatif observé doit être confirmé chez l'humain. Concernant le traitement préventif, cela paraît peu transposable chez l'humain car le diagnostic de SOPK ne se fait que quelques années après la puberté. Néanmoins, cette étude nous montre que la recherche continue à avancer et qu'un traitement curatif est une possibilité dans les décennies à venir.

IV. Les études menées à l'Hôpital Jeanne de Flandre pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes de SOPK

La mise en lumière du syndrome des ovaires polykystiques aux yeux de la population depuis une décennie et l'augmentation continue du nombre de diagnostics de SOPK chez des patientes a amené les scientifiques et les médecins à faire des recherches sur un traitement curatif mais aussi à s'intéresser aux impacts sur la vie quotidienne notamment la qualité de vie.

En 2024, à l'hôpital Jeanne de Flandre, trois études étaient menées concernant le SOPK. La première étude menée était l'étude Spice sur l'impact du SOPK sur la qualité de vie ; la deuxième était l'étude Solence® sur la mise en place d'une application mobile pour améliorer l'accompagnement et l'information des patientes et enfin la troisième était l'étude SOPK Gani sur l'administration de Ganirelix comme traitement pour limiter de la pulsativité de la GnRH.

A. Étude Spice

L'étude Spice cherche à évaluer l'impact psychologique et social du SOPK. L'objectif principal est d'étudier l'association entre la qualité de vie des patients atteintes de SOPK et des facteurs prédéfinis tels que l'âge, l'IMC, le délai au diagnostic, l'infertilité, hyperandrogénie, les troubles anxio-dépressifs... Pour évaluer cette association, ils ont utilisé le score au questionnaire PCOSQOL (Annexe N°8) qui permet d'apprécier la qualité de vie spécifique à la symptomatologie du SOPK. Ce questionnaire PCOSQOL existe en plusieurs versions développées selon la zone géographique (UK, monde Arabe...) pour s'adapter au mode de vie des patientes et ainsi mieux évaluer son impact. Les items sont rangés dans quatre catégories principales : Impact du SOPK, Infertilité, Hirsutisme et Humeur. Pour obtenir un résultat, les patients doivent répondre aux items avec 5 possibilités de réponse : Jamais, Rarement, Assez souvent, Très souvent et Toujours. Chaque réponse rapporte un nombre de points allant de 5 points si la patiente répond « jamais » à 1 point si la patiente répond « toujours ». On fait ensuite la somme des points obtenus que l'on divise par le nombre d'items auquel la patiente a répondu. Si elle obtient un score entre 1 et 3 point(s), on pourra conclure à un impact important du SOPK sur sa qualité de vie. Entre 3 et 4, l'impact sera considéré comme modéré et si le score est supérieur à 5, le SOPK chez cette patiente sera considéré comme ayant un impact minimal voire sans impact sur la qualité de vie (112,113).

Dans cette étude, on évalue aussi plusieurs objectifs secondaires tels que :

- ➔ Etudier l'association entre le bien-être physique, émotionnel et fonctionnel des patientes SOPK et les facteurs prédéfinis tels que décrits précédemment en évaluant le score FACT G7 (Annexe N°9)
- ➔ Etudier l'association entre la symptomatologie anxiodépressive des patientes SOPK et les facteurs prédéfinis en évaluant le score HADS (Annexe N°10)
- ➔ Etudier l'association entre troubles sexuels et les facteurs prédéfinis chez les patientes atteintes d'un SOPK en évaluant le score ASEX (Annexe N°11)
- ➔ Etudier l'association entre la qualité de vie des patientes et leur phénotype de SOPK (A, B, C ou D), en comparant les scores PCOSQOL, HADS, FACT et ASEX selon les phénotypes.

Les critères d'inclusion de cette étude sont : être majeure, savoir lire et écrire le français et il fallait que la patiente ait été diagnostiquée lors d'une consultation antérieure à celle de l'inclusion comme porteuse de SOPK selon les critères de

Rotterdam. Les patientes étaient exclues si elles n'avaient pas de couverture de régime maladie, l'absence d'accès à Internet pour répondre au questionnaire ou si elles étaient sous protection juridique (Tutelle ou curatelle). L'étude a recruté 100 patientes issues du centre Jeanne de Flandre.

Les résultats n'ont pas encore été analysés, mais on s'attend à observer une qualité de vie altérée notamment chez les patientes infertiles nullipares ou chez les patients avec une durée d'infertilité longue.

B. Étude Solence®

Cette étude était un partenariat entre le CHU de Lille et l'application Solence® développée par une Start-up. Les patientes ont bénéficié d'un accompagnement de 6 mois avec l'application et à la fin des 6 mois, les patientes ont rempli un questionnaire sur leur qualité de vie. La population de l'étude était des patientes majeures avec un SOPK avéré qui consultaient à l'hôpital Jeanne de Flandre. Ces patientes devaient avoir rempli le questionnaire SPICE pour pouvoir être incluse dans l'étude.

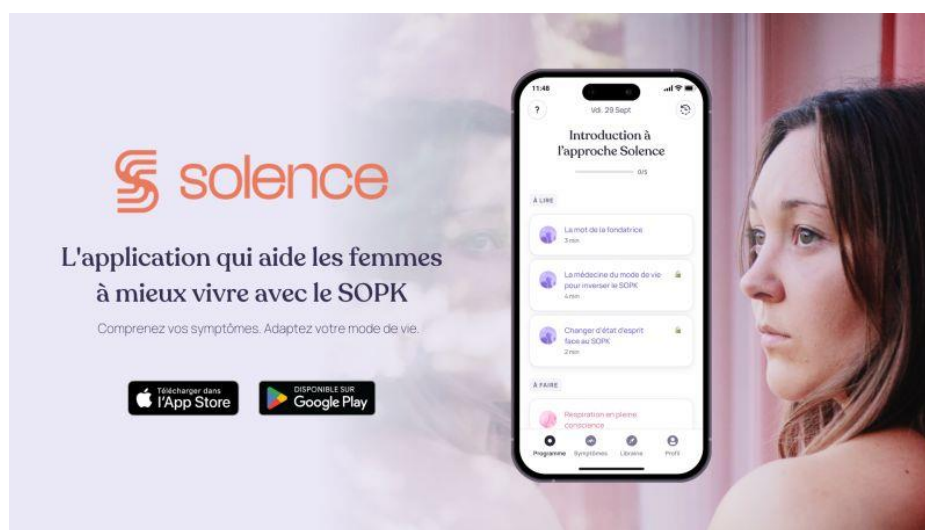


Figure 33 : Aperçu de l'application Solence® issue du site solence.care

Pour l'instant, les résultats de cette étude n'ont pas été communiqués, mais très récemment en juillet 2025, l'application a réussi à soulever environ 1,6 million d'euros pour développer les fonctionnalités de l'application et renforcer l'équipe. Cette application ouvre la voie pour un accompagnement numérique scientifiquement validé.

C. Étude SOPK Gani

L'étude SOPK Gani a pour objectif principal de tester le traitement par petites doses de Ganirelix pour diminuer la pulsatilité de la LH des femmes atteintes de SOPK. Le Ganirelix sera testé à deux dosages 0.025 mg et 0.0625 mg. Durant cette étude, on évaluera l'action du Ganirelix sur l'amplitude de la LH, la production d'androgènes et les variations de la FSH, de l'estradiol et de l'AMH.

Le Ganirelix est une molécule qui est déjà disponible sur le marché sous le nom d'Orgalutran. Ce médicament est utilisé actuellement, lors de protocole antagoniste d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de parcours d'AMP. Le Ganirelix agit en se liant de façon compétitive aux récepteurs à la GnRH dans l'hypophyse. Cette liaison cause une suppression rapide et profonde de la production de gonadotrophine.

L'étude est réalisée avec un faible effectif de 20 patientes séparées en deux bras selon la dose injectée. Les critères d'inclusion de cette étude sont :

- Être une femme
- Avoir entre 18 à 35 ans
- Faire un poids minimum de 51 kg
- Avoir un IMC compris entre 20 et 25 kg/m²
- Avoir un diagnostic de SOPK avec taux d'AMH >28 pmol/l, LH > 8 UI/ml et testostéronémie > 0.39 ng/ml
- Ne pas avoir de contraception hormonale ou de traitement hormonal depuis 2 mois
- Donner son consentement écrit pour participer à l'essai catégorie 1
- Être assurée social
- Être disposée à se conformer à toutes les procédures de l'étude et à sa durée

Les critères d'exclusion sont la prise d'un traitement affectant le métabolisme, être enceinte, être allergique au Ganirelix, l'impossibilité de comprendre la lettre d'information ou pour toute autre raison administrative.

L'étude se déroule sur une journée. Durant l'étude, on mesurera la sécrétion et la pulsatilité basale de la LH en prélevant du sang toutes les 10 minutes. A H0 et à H8,

on mesurera le taux d'androgènes, de la FSH, de l'estradiol et de l'AMH. Au bout de quatre heures, on injectera la dose de Ganirelix et on continuera les mesures pendant quatre heures.

Les résultats ne sont pas encore disponibles, mais on attend de cette étude de déterminer la dose qui ferait baisser la pulsativité de la LH d'au moins 30%. Si l'étude est concluante, d'autres études seront mises en place pour tester le médicament sur une plus grande population.

V. Conclusion

Depuis 1935 et la première mention du syndrome des ovaires polykystiques, de nombreuses découvertes et avancées ont eu lieu. D'un point de vue diagnostic, les critères sont encore régulièrement revus et mis à jour par un groupe d'expert de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et de l'American Society of Reproductive Medicine (ASRM). La dernière mise à jour date de 2023. Les trois critères principaux sont les troubles de cycles avec anovulation ou dysovulation, une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et un aspect d'ovaire polykystiques lors de l'échographie pelvienne ou une AMH > 5ng/mL chez la femme adulte. La physiopathologie étant incertaine, il y a de grandes chances que le diagnostic qui repose sur les critères de Rotterdam évolue avec les avancées de la recherche.

Concernant les traitements symptomatiques, ils sont multiples pour répondre aux divers symptômes qu'une patiente SOPK peut présenter. Ces traitements ne sont pas anodins et doivent être choisis pour correspondre à la patiente. Lors de chaque traitement, notamment dans le cas d'infertilité, la coopération entre les médecins hospitaliers, le plus souvent du service de PMA, les infirmières et les pharmaciens d'officine est très importante pour accompagner la patiente dans un parcours de soin qui peut être long, complexe et très lourd émotionnellement.

Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie qui fait aujourd'hui l'objet de nombreuses études, autant pour comprendre sa physiopathologie et ses étiologies que pour essayer de trouver un traitement préventif ou curatif. Comme on a pu le voir au cours de la thèse, plusieurs possibilités sont développées. D'un côté, on cherche

un traitement qui permettrait d'empêcher l'apparition du SOPK, mais qui impliquerait de traiter des enfants avant même que le diagnostic soit fait à partir de la puberté. De l'autre côté, on cherche à trouver un traitement qui pourrait limiter les fluctuations hormonales et donc les symptômes du SOPK. Cette recherche est plus avancée, mais nécessite encore plusieurs années avant de potentiellement arriver sur le marché. Ce traitement permettrait un meilleur traitement des symptômes en agissant en amont, mais ne permettrait pas de guérir du SOPK.

Aujourd'hui, il est important que les acteurs de santé soient formés et informés sur le syndrome des ovaires polykystiques. En effet, pour améliorer la prise en charge qu'elle soit au niveau hospitalier ou officinal, tout le monde doit savoir reconnaître et diriger les patientes en demande vers des professionnels. Il est aussi important que ces pathologies puissent être mises en avant pour mieux se faire connaître du grand public.

Annexes

Annexe N°1 :

CLASSIFICATION DE TANNER AU COURS DU DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE

Stades de Tanner	Seins	Pilosité pubienne
1 (prépubère)	Absence de tissu glandulaire palpable et de pigmentation de l'aréole. Simple élévation de l'aréole.	Absence de poils pubiens. Simple duvet.
2	Surélévation de l'aréole par du tissu glandulaire formant le bourgeon mammaire. Elargissement de l'aréole.	Quelques poils longs et pigmentés, clairsemés, principalement sur les grandes lèvres.
3	Elargissement du sein sans séparation de surface entre sein et aréole. Début de pigmentation de l'aréole qui reste pâle et immature. Mamelon au-dessus ou au niveau du plan du tissu mammaire en position assise le dos droit.	Poils noirs, gros, bouclés, s'étendant sur le mont de Vénus.
4	Elargissement additionnel de l'aréole au-dessus du plan du sein.	Poils de type adulte, abondants mais limités aux lèvres et au mont de Vénus.
5 (adulte)	Retour de l'aréole dans le plan de la surface du sein. Développement des glandes de Montgomery sur l'aréole. Accentuation de la pigmentation de l'aréole. Mamelon généralement sous le plan du sein en position assise dos droit.	Poils de type adulte en quantité et en distribution. Extension à la face interne des cuisses.



**DOSSIER CLINIQUE HOPITAL DE JOUR
ENDOCRINOLOGIE GYNECOLOGIQUE
Hôpital Jeanne de Flandre – CHU de Lille
Pr Sophie JONARD – Dr Geoffroy ROBIN**

IDENTIFICATION

Nom Nom d'épouse
Prénom
DDN

Age :
Profession :

Adressée par :

Date du Bilan : ...

DDR : ...

Jour du cycle :

- ☐ cycle spontané
☐ cycle déclenché par ...

MOTIF DE CONSULTATION

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

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

- ☐ Hyperandrogénie date de début : ...

- ☐ Autre

Dossier réalisé par :

Correspondants :

AMILIAUX

[illegible]

ANTECEDENTS PERSONNELS

Médicaux :

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

Chirurgicaux :

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

Gynécologiques :

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

Nom	Date de début	Date de Fin	Remarques

• Cycles actuels :

☐ Réguliers tous les jours

☐ Irréguliers :

☐ Cycles longs (35-45 jours)

☐ OSM (>45 jours)

☐ Aménorrhée primaire/secondaire

☐ Cycles courts

☐ Régularisation sous traitement :

☐ Autres anomalies des cycles :

☐ Dysménorrhées

☐ Hyperménorrhée

☐ 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 : G... P...

Date	Sp/Induite	Terme	Poids	Complications

EXAMEN CLINIQUE

Poids actuel :

Taille :

BMI :

Tour de Taille :

Tour de Hanche :

- Acanthosis nigricans : ☐

☐ cou

☐ aisselles

☐ sillons sous mammaires

☐ autre :

- Signes d'hypométabolisme : ☐

☐ lanugo

☐ érythrocyanose des extrémités

☐ autre :

- Examen mammaire :

- Palpation thyroïdienne :

- Examen général :

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 :

INFERTILITE

☐ Primaire ☐ Secondaire

Date de début d'exposition à la grossesse :

Date de début de désir de grossesse :

Hystérosalpingographie :

Autres investigations :

Conjoint

Mr :

Age :

Profession :

Tabac :

BMI :

Antécédents familiaux :

Antécédents médicaux :

Antécédents chirurgicaux :

Antécédents urologiques :

Grossesses antérieures : ☐ non

☐ oui :

Spermogramme : ☐ non

☐ oui :

Traitements d'infertilité effectués :

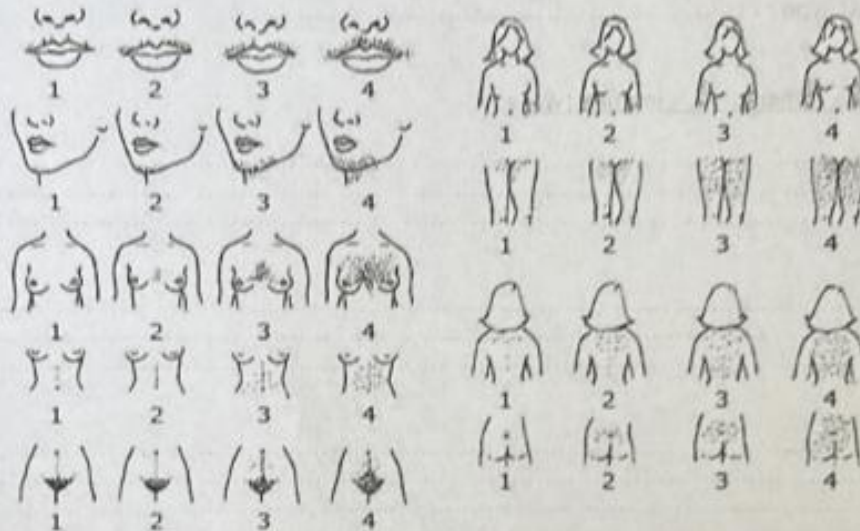
Type de traitement	Posologie	Date	Résultats

HYPERANDROGENIE

Date de début :

Evolution : ☐ stable ☐ rapide ☐ régressive ☐ progressive

☐ Hirsutisme. Si oui, score de Ferriman & Gallwey : ...



- ☐ Acné. Si oui, zones :
- ☐ Alopécie androgénique
- ☐ Clitoromégalie
- ☐ Morphotype androïde
- ☐ Séborrhée
- ☐ Voix grave

Traitements effectués :

Nom	Posologie	Date de début	Date de fin	Résultats

QUESTIONNAIRE DU POIDS

Poids à la naissance :

Poids maximum à ans

Poids minimum à ans

Antécédent de trouble du comportement alimentaire :

☐ Non

☐ Oui , type :

Enquête alimentaire,, « journée type »

Matin :

10h :

Midi :

16h :

Soir :

Boissons :

ANDROCUR ET SES GÉNÉRIQUES

[acétate de cyprotérone, comprimés dosés à 50 ou 100 mg]

Votre médicament, à base d'acétate de cyprotérone (Androcur ou ses génériques), est notamment utilisé :

- chez la femme, dans le traitement de certaines maladies hormonales se manifestant par une augmentation du système pileux (hirsutisme),
- chez l'homme, pour atténuer les symptômes du cancer de la prostate,
- dans le traitement de certaines formes de paraphimie (déviance sexuelle) en association avec une prise en charge psychothérapeutique.

Les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire. Les utilisations chez l'enfant et chez la femme ménopausée ne sont pas recommandées.

Une étude^[1] a confirmé le risque de méningiome en cas d'utilisation de ce médicament. Ce risque est multiplié par 7 au-delà de 6 mois d'utilisation d'une dose moyenne supérieure ou égale à 25 mg par jour. Il est multiplié par 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à 50 mg par jour ou 10 ans à 25 mg par jour.

[1] Étude CNAM "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015".

CONDUITE À TENIR

VOUS ÊTES ACTUELLEMENT TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

Consultez votre médecin pour qu'il réévalue votre situation et vous prescrive une IRM cérébrale.

- Si l'IRM révèle la présence d'un méningiome : votre traitement sera définitivement arrêté.
Plusieurs études montrent que les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser dans de nombreux cas à l'arrêt du traitement.
 - Si l'IRM ne révèle rien de particulier :
 - vous pourrez choisir de poursuivre votre traitement, après concertation avec votre médecin.
 - si vous poursuivez votre traitement, votre médecin vous prescrira une nouvelle IRM au plus tard 5 ans après la première, puis tous les 2 ans.
- La plus faible dose efficace vous sera prescrite pour réduire le risque de méningiome. Votre médecin réévaluera votre traitement au cours de consultations régulières et au moins une fois par an.

VOUS DÉBUTEZ UN TRAITEMENT PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

Votre médecin va vous prescrire une IRM en début de traitement. La plus faible dose efficace vous sera prescrite pour réduire le risque de méningiome. Votre médecin réévaluera votre traitement au cours de consultations régulières et au moins une fois par an.

VOUS AVEZ ÉTÉ TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES PAR LE PASSÉ

Les données scientifiques montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser à l'arrêt du traitement. Si vous avez été traité par Androcur ou l'un de ses génériques et que ce traitement a été arrêté, parlez-en à votre médecin.

Dans le cadre de votre traitement, **votre médecin vous remettra chaque année une attestation d'information** qui devra être complétée et signée par votre médecin et vous-même. L'objectif de cette attestation est de vous permettre d'échanger avec votre médecin, en particulier sur les bénéfices et les risques de ce médicament. Une copie de ce document devra impérativement être présentée au pharmacien pour toute délivrance du médicament.

L'acétate de cyprotérone ayant des propriétés contraceptives, des méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées en cas d'arrêt du traitement, y compris en cas d'une interruption ponctuelle (non délivrance en pharmacie en l'absence d'une copie de l'attestation d'information signée).

Restez attentif aux signes ou symptômes pouvant vous faire penser à une atteinte neurologique (voir au verso).



N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.



Quel lien entre acétate de cyprotérone et méningiome ?

Le risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone est un risque connu et mentionné depuis 2011 dans les notices d'Androcur puis de ses génériques.

Une étude⁽²⁾ a montré que plus un traitement par ce médicament est long et à des doses importantes, plus le risque de méningiome augmente.

Les données scientifiques montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à ce médicament peuvent régresser à l'arrêt du traitement. Cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de savoir si la prise d'acétate de cyprotérone fait apparaître un méningiome ou si elle accélère la croissance d'un méningiome déjà existant.

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. Ces tumeurs sont le plus souvent non cancéreuses mais peuvent être à l'origine de troubles graves, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde et à risque.

Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

Quels sont les symptômes qui doivent vous alerter ?

Les signes peuvent être très différents selon la taille et la localisation du méningiome. Les symptômes les plus fréquents sont les suivants (liste non exhaustive).



➔ Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr

➔ Pour vous informer sur les médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

POUR PLUS D'INFORMATIONS, CONTACTER LE

0 805 04 01 10

Service & appel
gratuits

Appel gratuit du lundi au vendredi, de 9h à 19h

Ce document a été élaboré en lien avec les représentants d'utilisateurs d'Androcur et de ses génériques et les professionnels de santé concernés.

(2) Étude "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015".

Suivez-nous sur @ansm ansm.sante.fr

Mai 2019 - Page 2

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 / a 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

Nom du médecin :

Date :

Signature et tampon du médecin :

Nom du patient :

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 DELIVRANCE DU MÉDICAMENT. LA DURÉE DE VALIDITÉ DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELÀ DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).



Dététicienne-Nutritionniste : Aïcha GHARBI, aicha.gharbi@chu-lille.fr

DANS QUELS ALIMENTS TROUVE-T-ON LES GLUCIDES (= SUCRES)

Aliments ne contenant pas de glucides

QUI N'ONT PAS D'EFFET SUR LA GLYCEMIE (= taux de sucre dans le sang)



Poissons, crustacés



Viandes, volailles



Œufs



Eaux naturelles



Huiles, beurre,
crème, margarine



Fromages



Charcuteries

**RICHE EN
GRAISSES
=> à limiter**

Aliments contenant une quantité négligeable de glucides

QUI ONT PEU D'EFFET SUR LA GLYCEMIE



Tous les légumes



Laitages naturels



Fruits oléagineux



Olives

Service EDMN - Hôpital Huriez - 5^e OUEST
CS 7001, 59037 Lille Cedex
www.chru-lille.fr

Aliments contenant des glucides

QUI FONT MONTER LA GLYCEMIE



Lait



Laitages sucrés,
aromatisés, crème
dessert,...



Pains, biscottes,
brioche, biscuits



Farines



Pâtes



Pomme de terre,
frites, chips, purée



Riz



Semoule



Céréales



Les légumes secs :
haricots blancs,
flageolets, lentilles,
pois chiches



Les fruits,
compotes



Les produits sucrés :
sucre, confiture, le
chocolat, le miel, les
pâtisseries, glaces,
les bonbons

A LIMITER !



Les boissons sucrées :
Coca®, limonade, Fanta®,
sirop ... et édulcorées



Les jus de fruits

Boissons sucrées :
à consommer en cas d'hypoglycémies

Les boissons édulcorées
(zéro ou light, ne contiennent pas de
Glucides)

Service EDMN - Hôpital Huriez - 5^e OUEST
CS 7001, 59037 Lille Cedex
www.chru-lille.fr



Dététicienne-Nutritionniste : Aïcha GHARBI, aicha.gharbi@chu-lille.fr

COMMENT EVITER LES PICS DE GLYCEMIE APRES UN REPAS ?

En améliorant l'index glycémique du repas, c'est-à-dire en faisant en sorte de ralentir l'assimilation du repas (la digestion).

Si le passage des glucides se fait plus progressivement dans le sang, la glycémie sera plus stable et la satiété plus durable (permettant d'éviter les fringales et risques de grignotages)

ON EVITERA : les produits sucrés ou sinon les consommer en fin de repas, mélangés au bol alimentaire

ON FAVORISERA :

LES FIBRES

Les fibres ont la faculté de ralentir le passage des sucres alimentaires de l'intestin dans le sang, elles agissent comme un filtre.

On favorisera essentiellement les légumes non mixés (à associer aux féculents à chaque repas), les fruits frais entiers, les céréales complètes, les pains spéciaux type pains aux céréales.

LES TEMPS DE CUISSON COURTS

Pour les aliments glucidiques, la cuisson modifie la structure des glucides.

Plus la cuisson est longue, plus l'absorption de l'aliment sera rapide provoquant une élévation de la glycémie.



On favorisera le pain non grillé, les pâtes et riz cuits Al Dente, les pommes de terre vapeur et les fruits non cuits.

LES TEXTURES ENTIERES

L'estomac étant en forme d'entonnoir, pour bloquer les aliments, il est préférable de les maintenir en morceaux. L'estomac prendra davantage de temps pour les broyer, ce qui ralentira l'absorption du glucose dans le sang.

On évitera, surtout s'ils sont pris SEULS, les potages, jus, purée et compote trop vite digérés.

Par contre, accompagnés avec des légumes entiers ou fruit ou pain aux céréales, la glycémie sera améliorée.

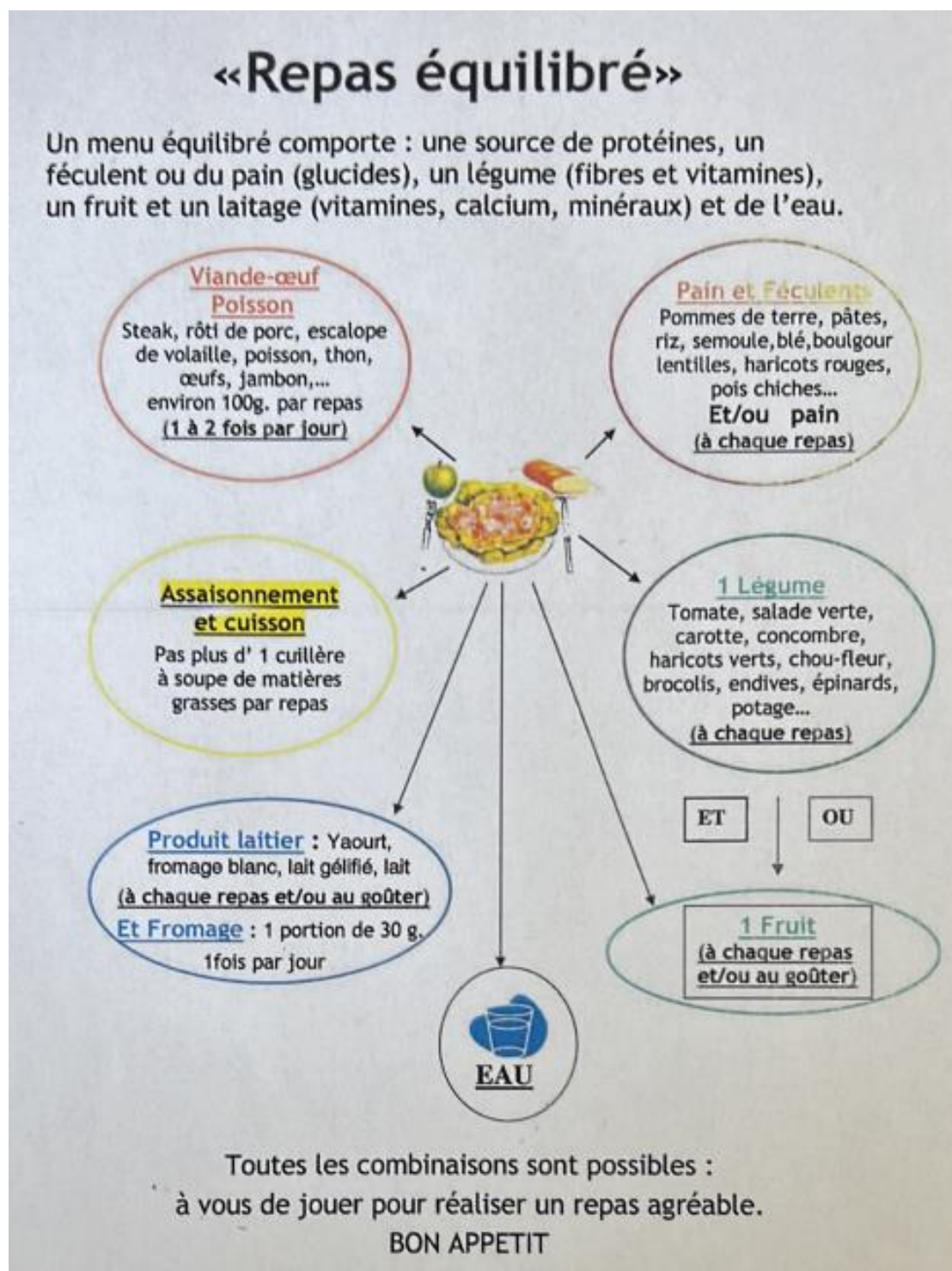
LA MIXITE DU REPAS

Le fait de combiner plusieurs groupes d'aliments ensemble complique leurs digestions.

On favorisera des repas complexes où l'on retrouvera différents types d'aliments. EX : viande + féculents + légumes + laitage + fruit + un peu de corps gras



Service Nutrition - Hôpital Huriez - 5^e OUEST
CS 7001, 59037 Lille Cedex
www.chru-lille.fr



The First Reliable and Validated Health-Related Quality of Life Questionnaires for Women with Polycystic Ovary Syndrome

PCOSQoL-47 questionnaire for married women with PCOS to describe the QoL in the past two weeks

Please choose one response for each item

In the last two weeks, did you.....

Psychological and Emotional Status Domain						
Code	Items	Never	Seldom	Quite often	Very often	Always
A1	Suffered from bad mood due to PCOS?	5	4	3	2	1
A2	Felt easily tired?	5	4	3	2	1
A3	Felt pessimistic about the treatment?	5	4	3	2	1
A4	Felt the urge to abandon treatments because of repetitive visits to doctors?	5	4	3	2	1
A5	Felt frequent tantrums due to PCOS?	5	4	3	2	1
A6	Experienced trouble dealing with others?	5	4	3	2	1
A7	Blamed yourself for having PCOS?	5	4	3	2	1
A8	Experienced fear of diseases such as diabetes, hypertension and heart disease?	5	4	3	2	1
A9	Suffered from low self-esteem due to PCOS?	5	4	3	2	1

Fertility and Sexual Life Domain						
Code	Items	Never	Seldom	Quite often	Very often	Always
B1	Felt fear of abortion?	5	4	3	2	1
B2	Felt uselessness of sexual intercourse due to infertility?	5	4	3	2	1
B3	Felt sad seeing pregnant women?	5	4	3	2	1
B4	Experienced concern about future infertility?	5	4	3	2	1
B5	Experienced fear of divorce or separation?	5	4	3	2	1
B6	Felt sad seeing children?	5	4	3	2	1
B7	Felt a lack of sexual desire?	5	4	3	2	1
B8	Felt ashamed of sexual coldness/ unresponsiveness?	5	4	3	2	1
B9	Felt unsatisfied with sexual life?	5	4	3	2	1
B10	Experienced a lack of orgasm?	5	4	3	2	1

Body Image Domain						
Code	Items	Never	Seldom	Quite often	Very often	Always
C1	Try to consult a medical expert about what you think it is a flaw in your appearance?	5	4	3	2	1
C2	Dissatisfied with some aspects of your appearance?	5	4	3	2	1
C3	Tried to hide some flaws in your appearance?	5	4	3	2	1
C4	Experienced fear of treatment complications?	5	4	3	2	1
C5	Ashamed of some part of your body?	5	4	3	2	1
C6	Spend a significant amount of time checking your appearance in the mirror?	5	4	3	2	1
C7	Embarrassed to engage in social activities because of your appearance?	5	4	3	2	1
C8	Feel others are speaking negatively about your appearance?	5	4	3	2	1
C9	Compare your appearance with other women who you think they are more physically attractive than you?	5	4	3	2	1
C10	Fear that others will discover flaws in your appearance?	5	4	3	2	1
C11	Avoid looking at your appearance in the mirror?	5	4	3	2	1

Hair Disorders and Acne Domain						
Code	Items	Never	Seldom	Quite often	Very often	Always
D1	Felt concerned about rapid re-growth of unwanted hair after its removal?	5	4	3	2	1
D2	Felt concerned about the progression pattern of excess body and facial hair?	5	4	3	2	1
D3	Felt that acne is disturbing your appearance?	5	4	3	2	1
D4	Felt embarrassed about having excess facial and body hair?	5	4	3	2	1
D5	Felt that alopecia lead to decrease of your attraction and femininity?	5	4	3	2	1
D6	Felt that alopecia is disturbing your appearance?	5	4	3	2	1
D7	Felt the need to cover your body and face because of excess hair?	5	4	3	2	1
D8	Felt that treatment of alopecia needs a long time and is worthless?	5	4	3	2	1
D9	Fear from facial acne to leave permanent scars?	5	4	3	2	1
D10	Avoidance of social circumstances due to excess body hair?	5	4	3	2	1
D11	Always wear a headscarf or a veil to cover your hair due to alopecia?	5	4	3	2	1

Obesity and Menstrual Disorders						
Code	Items	Never	Seldom	Quite often	Very often	Always
E1	Felt concerned about a fast return to your previous weight after any weight loss?	5	4	3	2	1
E2	Felt concerned about the complete cessation of menstruation?	5	4	3	2	1
E3	Felt the need to the regular need of oral contraceptive pills to control PCOS?	5	4	3	2	1
E4	Felt you would accept all other PCOS manifestations if assured of pregnancy?	5	4	3	2	1
E5	Experienced feelings of fear of cancer due to PCOS?	5	4	3	2	1
E6	Felt a lack of satisfaction with your current role as a wife?	5	4	3	2	1

How to calculate the score in a cohort?

The response to each item is made using the five-point Likert scale:

- Never=5 or no effect on the HRQOL.

- Seldom= 4.
- Quite often= 3
- Very often= 2
- Always= 1 or the maximal effect on the HRQOL.

Women will record their responses to the variable items in different domains of the questionnaires according to the presumed effect on their HRQOL. Women are free to respond to or decline any item in any domain.

The sum of the total points in each item per domain was evaluated. Then we divided the result by the number of items that had been scored (only) to get the final domain score as a (mean $\pm$ standard deviation).

The ultimate or final score per the questionnaire was gained from the sum of individual domain scores divided by the number of domains that had been evaluated.

The interpretation of the domain score points, or the final questionnaire points, was done according to the following ranges:

- First interval values (from 1 to < 3 points) represent marked effects on HRQOL
- Second interval values (from 3 to < 4 points) represent the marginal effect on HRQOL.
- Third interval values (from 4 to < 5 points) represent the minimal effect on HRQOL; fourth interval (5 points) represents no effect on HRQOL.

Example: Here are the highlighted scoring of domain A by a given woman. She answered eight out of nine questions only. The item A3 was not scored.

Psychological and Emotional Status Domain						
Code	Items	Never	Seldom	Quite often	Very often	Always
A1	Suffered from bad mood due to PCOS?	5	4	3	2	1
A2	Felt easily tired?	5	4	3	2	1
A3	Felt pessimistic about the treatment?	5	4	3	2	1
A4	Felt the urge to abandon treatments because of repetitive visits to doctors?	5	4	3	2	1
A5	Felt frequent tantrums due to PCOS?	5	4	3	2	1
A6	Experienced trouble dealing with others?	5	4	3	2	1
A7	Blamed yourself for having PCOS?	5	4	3	2	1
A8	Experienced fear of diseases such as diabetes, hypertension and heart disease?	5	4	3	2	1
A9	Suffered from low self-esteem due to PCOS?	5	4	3	2	1

So, the domain score will be (1+3+2+4+4+4+5+2) divided by (8) not (9) = 3.125

References

1. Odhaib SA et al. (April 28, 2021) Development of the First Health-Related Quality of Life Questionnaires in Arabic for Women with Polycystic Ovary Syndrome (Part I): The Creation and Reliability Analysis of PCOSQoL-47 and PCOSQoL-42 Questionnaires. *Cureus* 13(4): e14735. doi:10.7759/cureus.14735
2. Odhaib SA et al. (September 17, 2021) Development of the First Health-Related Quality of Life Questionnaires in Arabic for Women with Polycystic Ovary Syndrome (Part II): Dual-Center Validation of PCOSQoL-47 and PCOSQoL-42 Questionnaires. *Cureus* 13(9): e18060. doi:10.7759/cureus.18060
3. Odhaib SA et al. (December 03, 2022) Development of the First Health-Related Quality of Life Questionnaires in Arabic for Women with Polycystic Ovary Syndrome (Part III): Scoring System Interpretation. *Cureus* 14(12): e32166. doi:10.7759/cureus.32166

Annexe N°9 :

FACT-G7 (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Références

- Zigmond A.S., Snaith R.P. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 361-370. Traduction française : J.F. Lépine.
- « L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie » sous la direction de J.D. Guelfi, éditions Pierre Fabre. Présentée également dans : *Pratiques médicales et thérapeutiques*, avril 2000, 2, 31.

Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)

© Copyright 1997, Arizona Board of Regents, University of Arizona, All rights reserved.

For each item, please indicate your **OVERALL** level during the **PAST WEEK**, including **TODAY**.**1. How strong is your sex drive?**

1	2	3	4	5	6
extremely strong	very strong	somewhat strong	somewhat weak	very weak	no sex drive

2. How are you sexually aroused (turned on)?

1	2	3	4	5	6
extremely easily	very easily	somewhat easily	somewhat difficult	very difficult	never aroused

FOR MALE ONLY**3. Can you easily get and keep an erection?**

1	2	3	4	5	6
extremely easily	very easily	somewhat easily	somewhat difficult	very difficult	never

FOR FEMALE ONLY**3. How easily does your vagina become moist or wet during sex?**

1	2	3	4	5	6
extremely easily	very easily	somewhat easily	somewhat difficult	very difficult	never

If you have had any sexual activity in the past week, please also answer the following two questions. If not, leave questions 4, and 5 blank.

No Sexual activity in past week ☐

4. How easily can you reach an orgasm?

1	2	3	4	5	6
extremely easily	very easily	somewhat easily	somewhat difficult	very difficult	never reach orgasm

5. Are your orgasms satisfying?

1	2	3	4	5	6
extremely satisfying	very satisfying	somewhat satisfying	somewhat unsatisfying	very unsatisfying	can't reach orgasm

COMMENTS:

Bibliographie

1. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 1 févr 2016;214(2):247.e1-247.e11.
2. CNRTL. PNEUMOGRAPHIE : Définition de PNEUMOGRAPHIE [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/pneumographie>
3. Catteau-Jonard S. Le syndrome des ovaires polykystiques en questions... Merck; 2020.
4. Giacobini P. Inserm. 2019. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
5. Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021 [Internet]. OMS; 2024 avr [cité 1 août 2024] p. 98. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
6. Robin G, Peigne M, Barbotin A, Huyghe L, Robin C, Decanter C, et al. Syndrome des ovaires polykystiques. *EMC - Endocrinol-Nutr Artic 10-027-C-10*. 2022;33(2):1-19.
7. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome Genetic, environmental or both.pdf. *Ann Endocrinol*. 2017;78:176-85.
8. Richard C, Jonard S, Dewailly D. Hyperandrogénie chez l'adolescente. *EMC - Gynécologie Artic 802--36*. 2006;1(1):1-8.
9. Néraud B, Jonard-Catteau S, Dewailly D. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *EMC - Traité Médecine AKOS*. 2006;1(4):1-7.
10. Robin G, Peigne M, Dumont A, Plouvier P, Rolland A, Catteau-Jonard S, et al. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *EMC - Gynécologie Artic 145--10*. 2020;35(2):1-16.
11. Myers SH, Russo M, Dinicola S, Forte G, Unfer V. Questioning PCOS phenotypes for reclassification and tailored therapy. *Trends Endocrinol Metab*. 1 nov 2023;34(11):694-703.
12. Reyss C, Proust-Richard C, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Consensus de Rotterdam, examens à prescrire pour réaliser le diagnostic de SOPK.pdf. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2006;34:341-6.
13. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagn Basel Switz*. 15 mars 2023;13(6):1113.
14. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 18 sept 2023;108(10):2447-69.
15. Biomnis. eurofins-biomnis. 2013. Testostérone. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TESTOSTERONE.pdf>

16. Becquart C. Intérêt de l'hormone lutéinisante (LH) dans la stimulation ovarienne des mauvaises répondeuses définies par les groupes 3 et 4 de la classification de POSEIDON, prises en charge en fécondation in vitro (FIV). Médecine Hum Pathol. 2021;(dumas-03882212).
17. Meunier JC. EM-Consulte. Testostérone libre ou biodisponible : dosages ou calculs. Comparaison critique de différents modes d'approche. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/31933/testosterone-libre-ou-biodisponible-dosages-ou-cal>
18. Biomnis. eurofins-biomnis. 2012. Delta-4-androstenedione. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/DELTA4-ANDROSTENEDIONE.pdf>
19. Peigné M. Rôle potentiel de l'AMH dans le SOPK. [Lille]: Université de Lille; 2021.
20. Biomnis. eurofins-biomnis. 2012. Hydroxyprogestérone. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HYDROXYPROGESTERONE-17.pdf>
21. Biomnis. Eurofins Biomnis. [cité 17 juill 2024]. Test au Synacthène® rapide ou immédiat. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/tests-dynamiques/test-au-synacthene-rapide-ou-immediat/>
22. Examen synacthène - syndrome cushing, test au Synacthène® 0,25 mg | Cushing Infos [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/cushing-infos/examen-synacthene.php>
23. ch-haguenau [Internet]. Test au synacthène. Disponible sur: https://www.ch-haguenau.fr/laboguide/images/Documents_A_Telecharger/test_au_synacthAne.pdf
24. Raccach-Tebeka B, Plu-Bureau G. La contraception en pratique : de la situation clinique à la prescription. Elsevier Masson; 2013. 249 p. (Pratique en gynécologie-obstétrique).
25. eVidal [Internet]. 2024 [cité 17 juill 2024]. TRIAFEMI cp. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/triafemi_cp-19370.html
26. eVidal [Internet]. 2024 [cité 17 juill 2024]. TRINARA cp pellic. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/trinara_cp_pellic-240070.html
27. eVidal [Internet]. 2024 [cité 17 juill 2024]. TRINARA CONTINU cp pellic. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/trinara_continu_cp_pellic-247563.html
28. eVidal [Internet]. 2024 [cité 19 juill 2024]. MISOLFA 2 mg/0,03 mg cp pellic. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/misolfa_2_mg_0_03_mg_cp_pellic-185433.html#pharmacodynamie
29. eVidal [Internet]. 2024 [cité 19 juill 2024]. OEDIEN 2 mg/0,03 mg cp pellic. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/oedien_2_mg_0_03_mg_cp_pellic-193647.html#pharmacodynamie
30. Bachelot PA, Catteau-Jonard PS, Chabbert-Buffet PN, Chevalier PN, Christin-Maître PS, Delemer PB, et al. Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies. 19 mai 2020;

31. eVidal [Internet]. 2024 [cité 22 juill 2024]. SPIRONOLACTONE ARROW 50 mg cp pellic séc. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/spironolactone_arrow_50_mg_cp_pellic_sec-84424.html#indications
32. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. Cochrane Database Syst Rev. 15 avr 2009;(2):CD000194.
33. CRAT. Spironolactone – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11555/>
34. Rouiller DG. Hirsutisme. Rev Med Suisse. 9 févr 2005;006:420-4.
35. eVidal [Internet]. 2024 [cité 23 juill 2024]. ANDROCUR 50 mg cp séc. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/androcur_50_mg_cp_sec-1072.html#indications
36. ANSM [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Actualité - Androcur (acétate de cyprotérone) : les mesures prises depuis 2018 ont permis une nette réduction du risque de méningiome. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-acetate-de-cyproterone-les-mesures-prises-depuis-2018-ont-permis-une-nette-reduction-du-risque-de-meningiome>
37. ANSM [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Actualité - Androcur (acétate de cyprotérone) et génériques : risque de méningiome lors d’une utilisation prolongée. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-acetate-de-cyproterone-et-generiques-risque-de-meningiome-lors-dune-utilisation-prolongee>
38. ANSM. Compte rendu de séance : CSST méningiome et acétate de cyprotérone. 2018.
39. HAS. Avis de la commission de la transparence sur la place de l’Androcur [Internet]. 2020 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18759_ANDROCUR_PIC_REEV_AvisDef_CT18759.pdf
40. eVidal [Internet]. 2024 [cité 24 juill 2024]. Substances Flutamide. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/substance/details/1534/flutamide.html>
41. eVidal [Internet]. 2024 [cité 24 juill 2024]. FINASTERIDE ARROW LAB 1 mg cp pellic. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/finasteride_arrow_lab_1_mg_cp_pellic-188867.html#fertilité_grossesse_allaitement
42. eVidal [Internet]. 2024 [cité 24 juill 2024]. FINASTERIDE ACCORD 5 mg cp pellic. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/finasteride_accord_5_mg_cp_pellic-91665.html#mises_en_garde_et_precautions_d_emploi
43. VIDAL [Internet]. 2019 [cité 26 juill 2024]. Quels sont les traitements de l’alopécie androgénétique ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/chute-cheveux-alopecie/traitements.html>
44. Gupta AK, Bamimore MA, Foley KA. Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia in men and women: a systematic review with network meta-analyses, and an assessment of evidence quality. J Dermatol Treat. févr 2022;33(1):62-72.

45. 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.* déc 2021;20(12):3759-81.
46. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 juill 2024]. MINOXIDIL VIATRIS CONSEIL 2 % sol p appl cut. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/minoxidil_viatris_conseil_2_sol_p_appl_cut-81014.html#pharmacocinetique
47. Bertoli MJ, Sadoughifar R, Schwartz RA, Lotti TM, Janniger CK. Female pattern hair loss: A comprehensive review. *Dermatol Ther.* nov 2020;33(6):e14055.
48. OMS [Internet]. 2020 [cité 29 juill 2024]. Infertilité. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
49. Merviel P, Bouée S, Ménard M, Le Martelot MT, Roche S, Lelièvre C, et al. Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 nov 2017;45(11):623-31.
50. Hédon B, Do Trinh P, Déchaud H, Reyftmann L. Induction de l'ovulation en pratique de ville. In Montpellier: COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS; 2008 [cité 1 août 2024]. (Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique; vol. 32). Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2008_GO_145_hedon.pdf
51. eVidal [Internet]. 2024 [cité 2 août 2024]. CLOMID 50 mg cp. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/clomid_50_mg_cp-4095.html#pharmacodynamie
52. Biomnis. Eurofins Biomnis. 2013 [cité 7 août 2024]. Progestérone. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROGESTERONE.pdf>
53. Betz D, Fane K. Human Chorionic Gonadotropin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532950/>
54. Biomnis. Eurofins Biomnis. 2012 [cité 3 sept 2024]. HCG et sous unité β HCG libre. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HCG.pdf>
55. eVidal [Internet]. 2024 [cité 8 août 2024]. FEMARA 2,5 mg cp pellic. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/femara_2_5_mg_cp_pellic-6638.html#indications
56. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Inhibiteurs de l'aromatase (létrozole) pour les femmes hypofertile atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. *Cochrane Libr* [Internet]. 2018 [cité 8 août 2024]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010287.pub3/full/fr>
57. Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for Female Infertility. *Front Endocrinol.* 2021;12:676133.
58. Larousse É. Gonadotrophine ou gonadostimuline ou hormone gonadotrope [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/gonadotrophine/13372>

59. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. MENOPUR 1200 UI sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/menopur_1200_ui_sol_inj_en_stylo_prerempli-232159.html#formes_et_presentations
60. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. BEMFOLA 150 UI/0,25 ml sol inj stylo prérempli. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/bemfola_150_ui_0_25_ml_sol_inj_stylo_prerempli-141858.html
61. Pharmacomédicale [Internet]. [cité 24 mars 2025]. Médicaments inducteurs de l'ovulation. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-inducteurs-de-l-ovulation>
62. meddispar.fr [Internet]. [cité 26 août 2024]. Meddispar. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/#nav-buttons>
63. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. LUVERIS 75 UI pdre/solv p sol inj. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/luveris_75_ui_pdre_solv_p_sol_inj-18708.html#modalites_de_conservation
64. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA 5000 UI pdre/solv p sol inj. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/gonadotrophine_chorionique_ibsa_5000_ui_pdre_solv_p_sol_inj-232098.html#duree_de_conservation
65. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. OVITRELLE 250 µg sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ovitrelle_250_g_sol_inj_en_stylo_prerempli-108408.html#index
66. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. FERTISTARTKIT 75 UI pdre/solv p sol inj. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/fertistartkit_75_ui_pdre_solv_p_sol_inj-160697.html#composition
67. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. GONAL-F 150 UI/0,24 ml sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/gonal_f_150_ui_0_24_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-249217.html
68. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. OVALEAP 300 UI/0,5 ml sol inj. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ovaleap_300_ui_0_5_ml_sol_inj-134681.html
69. Allain P. Pharmacorama. [cité 25 mars 2025]. Hormones hypophysaires : Gonadotrophines, FSH, LH et Prolactine. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormones-hypophysaires-gonadotrophines-fsh-lh-prolactine/>
70. Biomnis. Eurofins Biomnis. 2012 [cité 25 mars 2025]. Estradiol. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ESTRADIOL.pdf>
71. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. FOSTIMONKIT 75 UI/ml pdre/solv p sol inj. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/fostimonkit_75_ui_ml_pdre_solv_p_sol_inj-141858.html

lille.fr/medicament/fostimonkit_75_ui_ml_pdre_solv_p_sol_inj-133472.html#modalites_de_conservation

72. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. PUREGON 300 UI/0,36 ml sol inj. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/puregon_300_ui_0_36_ml_sol_inj-18345.html
73. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. REKOVELLE 12 µg/0,36 ml sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/rekovellev_12_g_0_36_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-192158.html#index
74. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. ELONVA 100 µg sol inj. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/elonva_100_g_sol_inj-98071.html#index
75. eVidal [Internet]. 2024 [cité 26 août 2024]. PERGOVERIS (300 UI + 150 UI)/0,48 ml sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/pergoveris_300_ui_150_ui_0_48_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-181644.html#index
76. Christin-Maître S. La stimulation ovarienne en cas de syndrome des ovaires polykystiques. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
77. Robin G. Stimulation ovarienne hors-FIV [Internet]. 2019 [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <file:///C:/Users/solen/Desktop/stim%20hors-FIV2019.pptx.pdf>
78. Le principe de l'insémination intra-utérine [Internet]. AMP CHU Lille. [cité 28 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.amp.chu-lille.fr/les-techniques/insemination-intra-uterine-iiu/>
79. Mayenga JM, Grzegorzczak Martin V, Belaisch-Allart J. Place actuelle du drilling ovarien dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 sept 2011;39(9):518-20.
80. Arthur. Chirurgie gynécologie. 2024 [cité 6 nov 2024]. Coelioscopie. Disponible sur: <https://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chirurgie-gyn/coelioscopie.html>
81. Place de la Fertiloscopie dans la prise en charge de l'infertilité - Watrelot [Internet]. 2016 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=iWVXMIPy3Fw>
82. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Perçage ovarien laparoscopique pour l'induction de l'ovulation chez des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques anovulatoires - Bordewijk, EM - 2020 | Cochrane Library. [cité 31 mars 2025]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001122.pub5/full/fr>
83. Stimulation simple de l'ovulation [Internet]. AMP CHU Lille. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.amp.chu-lille.fr/les-techniques/stimulation-simple-de-ovulation/>
84. McLaughlin J. MSD Manuals. 2022 [cité 31 mars 2025]. Endocrinologie de la reproduction féminine. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et->

obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-
f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine

85. Bayram N, Wely M van, Veen FV der. Hormone pulsatile de libération de gonadotrophine pour induction de l'ovulation en cas d'hypofertilité associée à un syndrome des ovaires polykystiques - Bayram, N - 2003 | Cochrane Library. [cité 31 mars 2025]; Disponible sur:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000412.pub2/full/fr>
86. Inserm [Internet]. 2017 [cité 3 avr 2025]. Assistance médicale à la procréation (AMP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur:
<https://www.inserm.fr/dossier/assistance-medecale-procreation-amp/>
87. CHUV [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Les étapes de la FIV. Disponible sur:
<https://www.chuv.ch/fr/fertilite/umr-home/procreation-medicalement-assistee/traitements/fecondation-in-vitro-fiv/les-etapes-de-la-fiv>
88. Fécondation in vitro (FIV) classique [Internet]. AMP. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur:
<https://www.amp.chu-lille.fr/les-techniques/fecondation-in-vitro/>
89. CHUV [Internet]. [cité 6 avr 2025]. FIV - ICSI. Disponible sur:
<https://www.chuv.ch/fr/fertilite/umr-home/procreation-medicalement-assistee/traitements/fecondation-in-vitro-fiv/fiv-icsi>
90. Différences entre la FIV conventionnelle et la FIV ICSI [Internet]. Gravida. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: <https://gravida.com/fr/blog/differences-fiv-conventionnelle-et-fiv-icsi/>
91. Hopital DCSS [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Les différents protocoles en FIV. Disponible sur: <https://hopital-dcss.org/les-differents-protocoles-en-fiv>
92. CHU de TOURS. Livret d'accueil FIV CHU Tours [Internet]. 2008 [cité 21 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.chu-tours.fr/wp-content/uploads/2019/11/doc-03-livret-accueil-FIV.pdf>
93. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 21 avr 2025]. PROGESTAN 200 mg, capsule molle ou capsule molle vaginale. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68025857&typedoc=R#HautDePage>
94. Maignien C. BASES ELEMENTAIRES DE LA FIV: STIMULATION ET REIMPLANTATION.
95. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 7 avr 2025]. SYNAREL 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63954950&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
96. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2025 [cité 7 avr 2025]. DECAPEPTYL 0,1 mg, poudre et solvant pour solution injectable (S.C.). Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62842966&typedoc=R#HautDePage>

97. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2000 [cité 7 avr 2025]. ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml, solution injectable. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62225235#>
98. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 7 avr 2025]. FYREMADEL 0,25 mg/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61462270&typedoc=R#RcpProPharmacodynamiques>
99. Base de données publique des médicaments [Internet]. 1999 [cité 7 avr 2025]. CETROTIDE 0,25 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60650426#>
100. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 21 avr 2025]. PROVAMES 2 mg, comprimé pelliculé. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65421374&typedoc=R>
101. Agence de biomédecine. Syndromes d'Hyperstimulation Ovarienne Sévère (SHOS) Guide d'Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). 2012.
102. Bezu C. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne. GROUPE Hosp PITIE SALPETRIERE Serv Gynécologie Obstétrique. juin 2013;
103. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Traitement par metformine administré avant et pendant une FIV ou une ICSI chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques - Tso, LO - 2020 | Cochrane Library. 21 déc 2020 [cité 21 avr 2025]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006105.pub4/full/fr>
104. Hugues JN. Influence de l'excès pondéral sur les approches d'induction de l'ovulation – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. Communication scientifique de l'académie nationale de médecine [Internet]. 1 avr 2008 [cité 1 août 2024]; Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/influence-de-lexcès-ponderal-sur-les-approches-dinduction-de-lovulation/>
105. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 5 mai 2025]. METFORMINE ACCORD 1000 mg, comprimé pelliculé sécable. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68473102&typedoc=R#RcpProPharmacodynamiques>
106. Larousse [Internet]. [cité 28 avr 2025]. Définitions : Inositol. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/inositol/43232>
107. Humanitas.net [Internet]. [cité 28 avr 2025]. Vitamine B7 (Inositol). Disponible sur: <https://www.humanitas.net/fr/wiki/vitamine/vitamine-b7-inositol/>
108. SOPK : mieux comprendre pour mieux traiter [Internet]. REVUE GENESIS. 2024 [cité 28 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/sopk-mieux-comprendre-pour-mieux-traiter/>
109. Rolland AL, Dewailly D. Intérêt du myo-inositol dans le syndrome des ovaires polykystiques. Médecine Reprod. 1 sept 2015;17(3):186-92.

110. Robin G, Peigné M, Plouvier P, Rolland AL, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique. 2ème édition. 2019. 159-177 p.
111. Roche V. Destination Santé. 2025 [cité 5 mai 2025]. Syndrome des ovaires polykystiques : une piste thérapeutique prometteuse. Disponible sur: <https://destinationsante.com/syndrome-des-ovaires-polykystiques-une-piste-therapeutique-prometteuse.html>
112. Odhaib SA. ResearchGate. 2023 [cité 21 juill 2025]. The First Reliable and Validated Health-Related Quality of Life Questionnaires for Women with Polycystic Ovary Syndrome PCOSQoL-47 questionnaire for married women with PCOS to describe the QoL in the past two weeks. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/369589021_The_First_Reliable_and_Validated_Health-Related_Quality_of_Life_Questionnaires_for_Women_with_Polycystic_Ovary_Syndrome_PCOSQoL-47_questionnaire_for_married_women_with_PCOS_to_describe_the_QoL_in_the_
113. Williams S, Sheffield D, Knibb RC. The Polycystic Ovary Syndrome Quality of Life scale (PCOSQOL): Development and preliminary validation. Health Psychol Open. 19 juill 2018;5(2):2055102918788195.

Nom : QUANTILI

Prénom : Solène

Titre de la thèse : Prise en charge hospitalière du syndrome des ovaires polykystiques

Mots-clés : Syndromes des ovaires polykystiques, Diagnostic, Infertilité, Hyperandrogénie, Prise en charge, Etudes, Jeanne de Flandres, Assistance médicale à la procréation et Stimulation ovarienne

Résumé :

Le syndrome des ovaires polykystiques est la première étiologie d'infertilité féminine. Sa physiopathologie est encore mal connue, mais elle serait due à une hyperandrogénie ovarienne à l'origine des symptômes comme les troubles du cycle, l'hyperandrogénie, la prise de poids, les troubles anxio-dépressifs et l'infertilité. Son diagnostic repose sur la présence de 2 sur 3 des critères de Rotterdam : l'hyperandrogénie clinique ou biologique, l'aspect polykystiques des ovaires à l'échographie et les troubles du cycle avec anovulation ou dysovulation. La prise en charge est uniquement symptomatique, elle est donc adaptée aux symptômes de chaque patiente. Des recherches sont mises en place non seulement pour améliorer la prise en charge et l'accompagnement de la patiente, mais aussi pour essayer de trouver un traitement curatif.

Membres du jury :

Président : DUMONT Julie, Professeur des universités en biologie cellulaire

Assesseur : CUVELIER Élodie, Maître de conférence en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique et Praticienne hospitalière

Membre(s) extérieur(s) :

TURCK Héloïse, Praticienne hospitalière contractuelle au CH Annecy-Genevois, Ancienne cheffe de clinique des hôpitaux de Lille

TANCREZ Perrine, Docteur en pharmacie titulaire à Saint-André lez-Lille