

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

**Soutenue publiquement le 24 octobre 2025
Par Mme Adéola RAFIOU**

**Rôle du microbiote intestinal dans le syndrome des ovaires polykystiques
et possibilités thérapeutiques**

Membres du jury :

Président : Docteur Emmanuel HERMANN
Maître de Conférences des Universités (MCU) - Faculté de pharmacie de Lille –
Immunologie

Directeur de thèse : Docteur Benoît FOLIGNE
Professeur des Universités (PU) - Faculté de Pharmacie de Lille –
Bactériologie/virologie

Assesseur : Docteur Anne ROGEL
Maître de Conférences des Universités (MCU) - Faculté de pharmacie de Lille -
Immunologie

Membre extérieur : Docteur Claire WILPART
Pharmacienne d'officine titulaire - Lille

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 1/1

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	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	

Hôpitalo-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-FREMEAUX	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de thèse, Monsieur **Foligné Benoit**, pour m'avoir offert l'opportunité de mener ce travail. Je le remercie sincèrement pour son encadrement académique et pour avoir validé le cadre de cette recherche.

Je remercie sincèrement les membres de mon jury pour l'attention portée à mon travail. J'adresse mes remerciements les plus sincères à Monsieur **Hermann Emmanuel**, le Président du jury, ainsi qu'à Madame **Rogel Anne**, assesseure, pour le temps que vous accorderez à la lecture de cette thèse.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude à Madame **Wilpart Claire**, pharmacienne titulaire, qui m'a accompagnée tout au long de mes études, m'a transmis son savoir-faire et m'a permis d'apprendre le métier avec passion. C'est un honneur pour moi de vous compter aujourd'hui parmi les membres de mon jury.

J'adresse également mes remerciements les plus chaleureux aux gynécologues de l'Hôpital Jeanne de Flandre, au CHU de Lille, et en particulier au Professeur **Catteau-Jonard Sophie**, Chef du Service de Gynécologie Médicale, qui m'a orientée vers le Docteur **Grysole Camille**, gynécologue médicale au sein du même service, dont la disponibilité, la générosité et le partage d'expérience ont enrichi ma réflexion scientifique et nourri ce travail. Au cours du stage que j'ai eu la chance d'effectuer dans ce service fin 2023, Docteur **Catteau-Jonard Sophie** m'a confié des responsabilités qui m'ont permis d'approfondir ma compréhension de la pathologie et c'est de cette expérience qu'à émergé l'inspiration pour ce sujet de thèse.

Je remercie de tout cœur ma **famille**, qu'elle soit proche ou éloignée (au Bénin, en Côte d'Ivoire, au Sénégal), pour son soutien indéfectible, sa patience et ses encouragements constants tout au long de mes études de pharmacie et de la rédaction de cette thèse. Leur confiance et leur présence ont constitué une source de motivation inestimable. C'est pour moi un immense honneur de pouvoir leur faire fierté en ce jour.

À toi, **Ola**, je souhaite exprimer toute ma reconnaissance pour ton soutien sans faille, tant moral que matériel. Tu m'as accompagnée dès les premiers instants de cette

rédaction, notamment dans les moments les plus difficiles. Je te remercie pour ton temps, ta générosité et tes précieux conseils.

Mes amis proches trouvent également ici toute ma gratitude : leur soutien moral, leurs conseils et leur présence m'ont permis de préserver équilibre et motivation tout au long de cette période intense.

Je tiens en outre à remercier mon ami **Thibaut**, thésé l'année dernière, dont l'expérience m'a guidée grâce à ses conseils avisés. Sa disponibilité, sa rigueur et sa capacité à m'orienter méthodologiquement ont joué un rôle déterminant dans la rédaction de cette thèse, m'aidant à surmonter les obstacles rencontrés.

Enfin, je n'oublie pas toutes les personnes, qu'elles soient issues de mon entourage professionnel ou personnel, qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Qu'il s'agisse d'échanges scientifiques, de discussions enrichissantes ou de simples encouragements, chacune a, à sa manière, participé à l'aboutissement de ce projet.

À toutes et à tous, j'exprime ma gratitude et ma reconnaissance les plus sincères.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	12
LISTE DES FIGURES	17
LISTES DES TABLEAUX	18
LISTE DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	21
1) Le microbiote intestinal	22
1.1) Définition et généralités	22
1.2) Composition, rôles et fonctions du microbiote intestinal	24
1.2.1) Composition	24
1.2.2) Rôle et fonctions	28
1.3) Lien entre microbiote et pathologies humaines	34
1.4) Méthodes d'études du microbiote intestinal	36
1.4.1) Séquençage de l'ARN 16S rRNA	36
1.4.2) Séquençage métagénomique shotgun	36
1.4.3) Séquençage métatranscriptomique	37
1.4.4) Analyses métaprotéomique et métabolomiques	37
2) Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	38
2.1) Définition, généralités et prévalence	38
2.2) Physiopathologie	38
2.2.1) Cycle menstruel de la femme	38
2.2.2) Facteurs physiopathologiques	40
2.3) Manifestations cliniques, biologiques et critères diagnostiques	43
2.3.1) Symptômes	43
2.3.2) Critère de diagnostic	45
2.4) Cause et facteurs de risques	51
2.4.1) Facteurs génétiques et héréditaires	51
2.4.2) Facteurs épigénétiques	52
2.4.3) Facteurs environnementaux	53
2.5) Complications et risque associés	54
2.6) Prise en charge thérapeutique du SOPK	55

2.6.1) Objectifs généraux de la prise en charge.....	55
2.6.2) Règles hygiéno diététiques	55
2.6.3) Traitements médicamenteux conventionnels	56
2.6.4) Approches complémentaires	57
2.7) Impact psychologique sur la patiente	58
3) Modifications du microbiote intestinal et lien avec le syndrome des ovaires polykystiques	59
3.1) Différence entre le microbiote des femmes atteintes de SOPK et celui des femmes témoins (non atteintes)	59
3.1.1). Caractéristiques du microbiote intestinal chez les femmes atteintes du SOPK (études)	59
3.1.2) Tableau récapitulatif des différences observées.....	64
3.2) Conséquences de la dysbiose sur le SOPK	66
3.2.1) Impact sur le métabolisme hormonal (hormones, androgènes, estrogènes...)	66
3.2.2) Impact sur le système métabolique	68
3.2.3) Impact sur l'ovulation et la fertilité	71
3.3) Limite et controverses des études disponibles	74
4) Possibilités thérapeutiques dans le SOPK : rôle du microbiote et approches complémentaires	75
4.1) Modifications du mode de vie : régime alimentaire et hygiène nutritionnelle..	75
4.1.1) Régime riche en fibre et impact sur le microbiote	75
4.1.2) Régime à index glycémique bas.....	77
4.1.3) Régime anti-inflammatoire	78
4.1.4) Régime méditerranéen et microbiote.....	78
4.1.5) Régime riche en anti oxydant.....	78
4.1.6) Polyphénols et microbiote	79
4.1.7) Perte de poids	79
4.2) Supplémentations nutritionnelles et compléments alimentaires	80
4.2.1) Myo-inositol et D-chiro inositol	80
4.2.2) Vitamine D.....	81
4.2.3) Oméga-3	81
4.2.4) Vitamine E	82
4.2.5) Vitamine B9 (acide folique)	82

4.2.6) Zinc	82
4.2.7) Phytothérapie	83
4.3) Approches ciblant le microbiote intestinal.....	83
4.3.1) Généralités sur les probiotiques, prébiotiques et symbiotiques	83
4.3.2) Souches étudiées dans le SOPK et effets observés (études cliniques) ..	87
4.3.3) Médicament modulant indirectement le microbiote : le cas de la metformine	90
4.4) Interventions expérimentales et innovantes	91
4.4.1) Transplantation fécale.....	91
4.4.2) IL-22.....	91
5) Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil et l'accompagnement des patientes atteintes de SOPK	92
5.1) Conseils nutritionnels adaptés.....	92
5.2) Conseils sur l'utilisation de prébiotiques, probiotiques et symbiotiques	93
5.2.1) Les probiotiques	93
5.2.2) Les prébiotiques	95
5.2.3) Les symbiotiques	96
5.3) Accompagnement global de la patiente souffrant de SOPK.....	98
CONCLUSION.....	99
ANNEXES	100
BIBLIOGRAPHIE.....	101

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition et composition du microbiote intestinal bactérien dans le tube digestif humain	22
Figure 2 : Figure montrant la taxonomie d'une bactérie. Le phylum correspond à l'embranchement.....	25
Figure 3 : Image au microscope électronique à balayage (MEB) de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	26
Figure 4: Image MEB d' <i>Akkermansia muciniphila</i> (a) et microscopie électronique à transmission (MET) (b)	27
Figure 5 : Rôle du microbiote intestinal dans la production de métabolites lipidiques à partir des lipides. (CFAs = AG conjugués) et PUFA (AGPI)	30
Figure 6 : Effets pathologiques de la dysbiose intestinale sur divers organes	35
Figure 7 : Conséquences pathologiques de la dysbiose intestinale	36
Figure 8 : Le cycle menstruel de la femme	39
Figure 9 : Illustration du score de Ferriman-Galwey modifié (hirsutisme).....	44
Figure 10 : Acanthosis nigricans	46
Figure 11 : Echographie d'un ovaire (cercle vert) avec quelques follicules (flèches rouges)	49
Figure 12 : Illustration d'un ovaire polykystique à l'échographie	50
Figure 13 : Principaux gènes associés au développement du SOPK	51
Figure 14 : Influence du SOPK sur la proportion de souches microbiennes chez les femmes SOPK (rouge) et témoins (bleu) évaluée par PCR fécale	63
Figure 15 : Influence du microbiote intestinal sur l'hyperandrogénie chez les patientes atteintes de SOPK : (A) état de santé normal, (B) SOPK	67
Figure 16 : Mode d'action des AGCC (SCFAs).....	69
Figure 17 : Rôle du microbiote dans la régulation des acides biliaires via les récepteurs.....	70
Figure 18 : Interaction entre le SOPK et les métabolites du microbiote intestinal	72
Figure 19 : Voies et mécanismes par lesquels le microbiote intestinal influence les phénotypes du SOPK	73
Figure 20 : Impact des fibres alimentaires sur le microbiote intestinal et production d'AGCC (acétate, propionate, butyrate)	76
Figure 21 : Mécanismes d'actions des probiotiques	84
Figure 22 : Mécanismes d'actions des prébiotiques	86

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux mécanismes d'influence du microbiote intestinal sur la fonction reproductive	34
Tableau 2 : Tableau synthétique des études sur le microbiote intestinal chez les femmes SOPK	65
Tableau 3 : Effets des fibres alimentaires sur le microbiote intestinal et la production d'AGCC (acéate, propionate, butyrate) et leurs conséquences sur la santé humaine	76

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGE : Advanced Glycation Endproducts

AMH : Hormone anti- müllérienne

AN : Acanthosis nigricans

ARN : Acide ribonucléique

AGC : Acide gras conjugués

AGCC : Acide gras à chaîne courte

AGPI : Acides gras polyinsaturés

BCAA : Acides aminés à chaîne ramifiée

BPA : Bisphénol A

BSH : Bile Salt Hydrolase

CRP : Protéine C-réactive

Cyp : Cytochromes

DCI : D-chiro-inositol

DHEA : Déhydroépiandrostérone

FOS : Fructo-oligosaccharides

FSH : Hormone folliculo-stimulante

FXR : Farnesoid X receptor

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

GOS : Galacto-oligosaccharides

GPR41 : Protéine G couplé au récepteur 41

GPR43 : Protéine G couplé au récepteur 43

HDL : High density lipoprotein

HPG : Hypothalamo-hypophyso-gonadique

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

IR : Insulinorésistance

LDL : Low density lipoprotein

LH : Hormone lutéinisante

LPS : Lipopolysaccharides

MDA : Malondialdéhyde

MEB : Microscopie électronique à balayage

MET : Microscopie électronique à transmission

MI : Myo-inositol

mTOR : Mammalian target of rapamycin

NFkB : Nuclear factor-kappa B

OTU : Unités taxonomiques opérationnelles

PMA : Procréation médical assistée

PYY : Peptide YY

SHBG : Sex hormone binding globuline

SM : Syndrome métabolique

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TGR5 : Takeda G Protein-coupled Receptor 5

TLR4 : Toll Like Receptor 4

TMA : Triméthylamine

TMAO : Triméthylamine N-oxyde

TMF : Transplantation fécale

TNF- α : Tumor necrosis factor- α

VLDL : Very low density lipoprotein

INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) touche, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), entre **6 et 13 % des femmes en âge de procréer**, dont une majorité reste non diagnostiquée (1). Cette pathologie endocrinienne fréquente représente un enjeu de santé publique majeur en raison de ses répercussions multiples : troubles de la fertilité, manifestations d'hyperandrogénie, complications métaboliques et cardiovasculaires, ainsi qu'un retentissement psychologique et social important.

La prise en charge repose actuellement sur des thérapeutiques visant principalement à atténuer les symptômes et à améliorer la fertilité. Toutefois, ces stratégies demeurent limitées, notamment en termes d'efficacité à long terme et de tolérance, et ne permettent pas d'apporter de solution curative.

Parallèlement, le rôle du **microbiote intestinal** dans le maintien de l'équilibre métabolique et hormonal fait l'objet d'un intérêt croissant. Des travaux scientifiques récents suggèrent qu'un déséquilibre de ce microbiote, ou dysbiose, pourrait contribuer à la physiopathologie du SOPK en favorisant l'insulinorésistance (IR) et l'inflammation de bas grade. Ces observations ouvrent la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques, centrées sur la modulation du microbiote, à travers les probiotiques, les prébiotiques ou encore l'alimentation.

Cette thèse s'organise autour de plusieurs axes. Elle présentera tout d'abord les connaissances actuelles relatives au **microbiote intestinal**, puis rappellera les principales caractéristiques du **syndrome des ovaires polykystiques**. Elle s'intéressera ensuite aux **interactions entre le microbiote et le SOPK**, avant d'explorer les **pistes thérapeutiques émergentes**. Enfin, elle mettra en lumière le **rôle du pharmacien**, acteur de proximité dans l'accompagnement et l'éducation des patientes concernées.

1) Le microbiote intestinal

1.1) Définition et généralités

Le microbiote intestinal, appelé également la flore intestinale correspond à l'ensemble des micro-organismes qui habitent le tube digestif. D'origines diverses et variées : bactéries, champignons, parasites, virus (phages), non pathogènes, on dénombre entre 10^{13} et 10^{14} micro-organismes au total, ce qui correspond à 1 million de gènes uniques. Ce nombre est du même ordre de grandeur que celui des cellules constituant le corps humain (2,3) et représente plusieurs dizaines de fois le nombre de gènes contenus dans le génome humain. Il y a environ 800 à 1000 espèces de bactéries dans ce microbiote. La plupart de ces micro-organismes sont situés dans l'intestin grêle et le côlon, un peu moins dans l'estomac, car le milieu acide n'est pas propice à leur présence (10 millions moins de bactéries commensales que le côlon). (Figure 1)

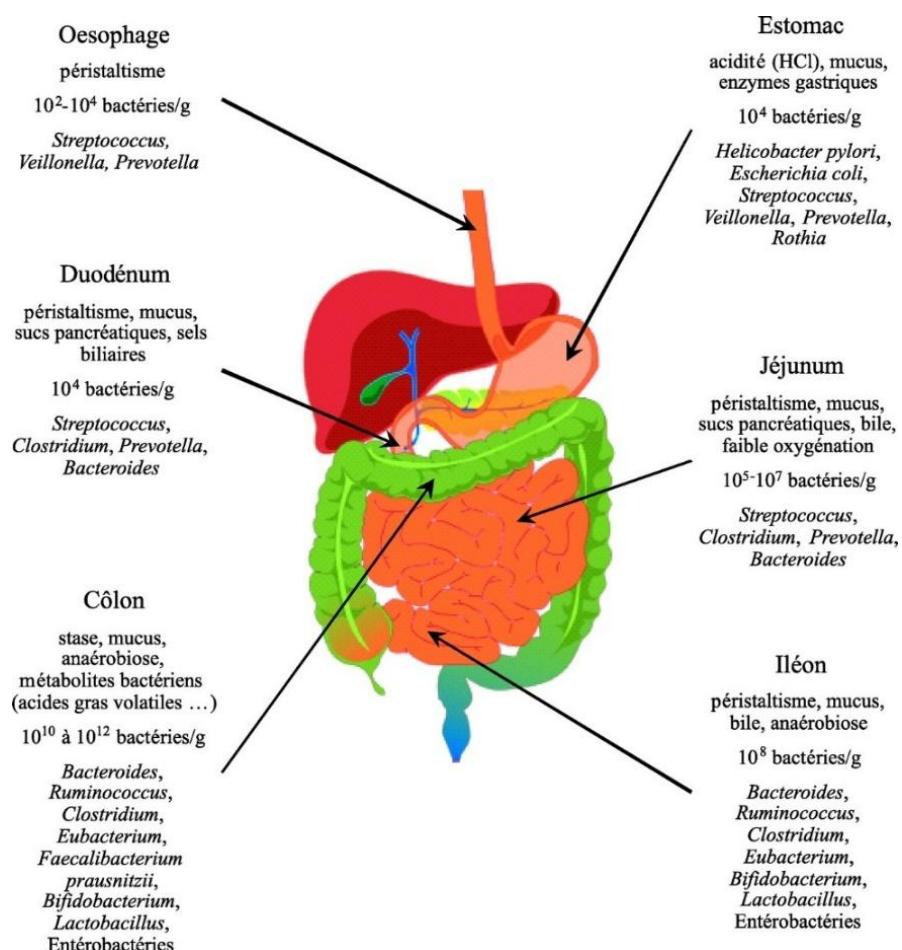


Figure 1 : Répartition et composition du microbiote intestinal bactérien dans le tube digestif humain (4)

Il est considéré aujourd’hui comme un organe à part entière, et qualifié de « deuxième cerveau » tant ces interactions sont importantes avec le corps humain (par voie sanguine, lymphatique, nerveuse, endocrine, et paracrine). Il exerce plusieurs fonctions notamment d’ordre digestives, neurologique, immunitaire, métabolique et endocrine.

Le microbiote intestinal, est spécifique à chaque individu, présentant ainsi une diversité à la fois qualitative et quantitative. Il y a environ 160 espèces de bactéries qui sont généralement présentes dans le microbiote d’un individu en bonne santé, mais seulement la moitié de ces espèces est commune à plusieurs individus. Néanmoins, il semble exister un ensemble de 15 à 20 espèces universellement retrouvées chez l’ensemble de la population humaine, responsables de fonctions essentielles au bon fonctionnement du microbiote.(3)

Cet écosystème commence à se former dès la naissance, lorsque le nouveau-né est exposé à divers micro-organismes, principalement transmis par la mère lors d’un accouchement par voie basse et au cours de l’allaitement. À la naissance, un bébé est pratiquement sans micro-organismes, mais la colonisation commence dès qu'il entre en contact avec son environnement. Cette première colonisation microbienne est cruciale, car elle conditionne le développement d'une barrière intestinale efficace et joue un rôle clé dans la maturation du système immunitaire. Le mode de naissance et l'alimentation influencent significativement la composition du microbiote. Par exemple les bébés nés par césarienne tendent à avoir un microbiote plus similaire aux bactéries de l'environnement, tandis que ceux nés par voie basse présentent un microbiote plus proche de celui du vagin de leur mère. Les premières bactéries qui colonisent l'intestin (*Lactobacilles* et *bifidobactéries*) jouent un rôle clé pour le nouveau-né en établissant une interaction essentielle avec son système. En somme, le développement du microbiote à la naissance conditionne l'arrivée d'autres bactéries, jouant un rôle déterminant dans la santé future de l'individu.(5)

Au-delà des premiers contacts avec la mère, d'autres évènements vont participer à la diversification de cet écosystème, notamment les interactions de ce nouveau-né avec son environnement, et avec l'alimentation. Des études ont démontré qu'une modification artificielle des conditions de naissance, et de la petite enfance, pourrait avoir une incidence sur l'augmentation des maladies chroniques. (2)

L'équilibre des populations bactériennes dans l'intestin se forme dès la naissance et évolue progressivement jusqu'à se stabiliser vers l'âge de 2 à 3 ans, où il atteint une composition plus mature et diversifiée qui tend à ressembler à celle des adultes, cependant celui-ci va évoluer sous l'influence de divers facteurs extérieurs et intérieurs, tels que la génétique, le régime alimentaire, les traitements médicamenteux, l'hygiène et le mode de vie. Mais elle reste plutôt stable au fil du temps même si elle peut varier d'un individu à un autre.

1.2) Composition, rôles et fonctions du microbiote intestinal

1.2.1) Composition

Au fil des années, notre compréhension de la composition du microbiote intestinal a beaucoup évolué. Initialement, elle reposait principalement sur la culture de micro-organismes, mais il est désormais évident que la majorité d'entre eux ne peuvent pas être cultivés en laboratoire. Avec l'avènement des techniques de biologie moléculaire, notamment l'analyse des gènes d'ARN (acide ribonucléique) ribosomique 16S, nous avons acquis des connaissances précieuses sur les populations non cultivables de la flore intestinale. Cependant, nous devons reconnaître que la connaissance du microbiote reste partielle. La fraction cultivable de cette flore digestive ne représente que 10 à 50 % des espèces présentes, selon les études. La complexité de cette flore et l'accès difficile à certaines parties du tractus digestif, nécessitant parfois des méthodes invasives, compliquent son analyse. C'est pourquoi la flore fécale est la mieux décrite à ce jour.(4,6)

Cependant la culture de micro-organismes demeure nécessaire pour une caractérisation complète, et les techniques actuelles ne mettent souvent en évidence que les groupes dominants. La composition du microbiote intestinal est à la fois complexe et diversifiée, comprenant des milliards de micro-organismes répartis en plusieurs catégories. Environ 800 à 1000 espèces bactériennes sont présentes (2). Les principales espèces appartenant aux phylums (embranchements) bactériens (Figure 2) *Firmicutes* et *Bacteroidetes* (qui représentent 10 à 30 % des bactéries). D'autres phylums notables incluent les *Actinobacteria* (moins de 10 %), les *Proteobacteria*, ainsi que les *Fusobacteria* et *Verrucomicrobia*.

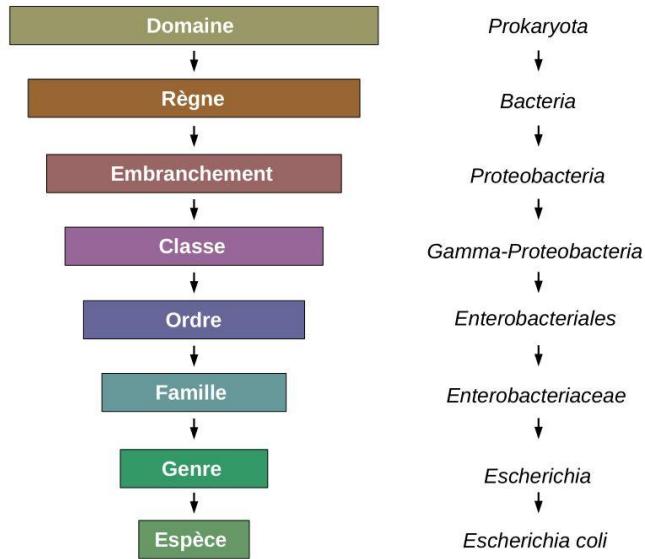


Figure 2 : Figure montrant la taxonomie d'une bactérie. Le phylum correspond à l'embranchement. (7)

Une analyse de la répartition bactérienne le long du tube digestif révèle une augmentation de la concentration bactérienne, passant d'un œsophage presque stérile à un côlon distal contenant entre 10^{10} et 10^{12} bactéries par gramme de matière fécale (Figure 1). Dans l'intestin grêle, les bactéries anaérobies facultatifs prédominent, tandis que le côlon est majoritairement peuplé de bactéries anaérobies strictes, notamment des *Bacteroidetes* (comme l'espèce *Bacteroides fragilis*) et des *Firmicutes* (comprenant des genres tels que *Clostridium* et *Eubacterium*), ainsi que la famille des *Lactobacillales*. (4)

Les principaux genres microbiens identifiés dans les fèces humaines incluent *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Streptococcus*. Bien que chaque microbiote soit unique à chaque individu, des similitudes sont observées. Parmi elles, la présence de deux espèces clés : ***Faecalibacterium prausnitzii*** (Figure 3) et ***Akkermansia muciniphila*** (Figure 4), généralement retrouvées chez la majorité des individus. Leur absence est fréquemment associée à des pathologies. (5)

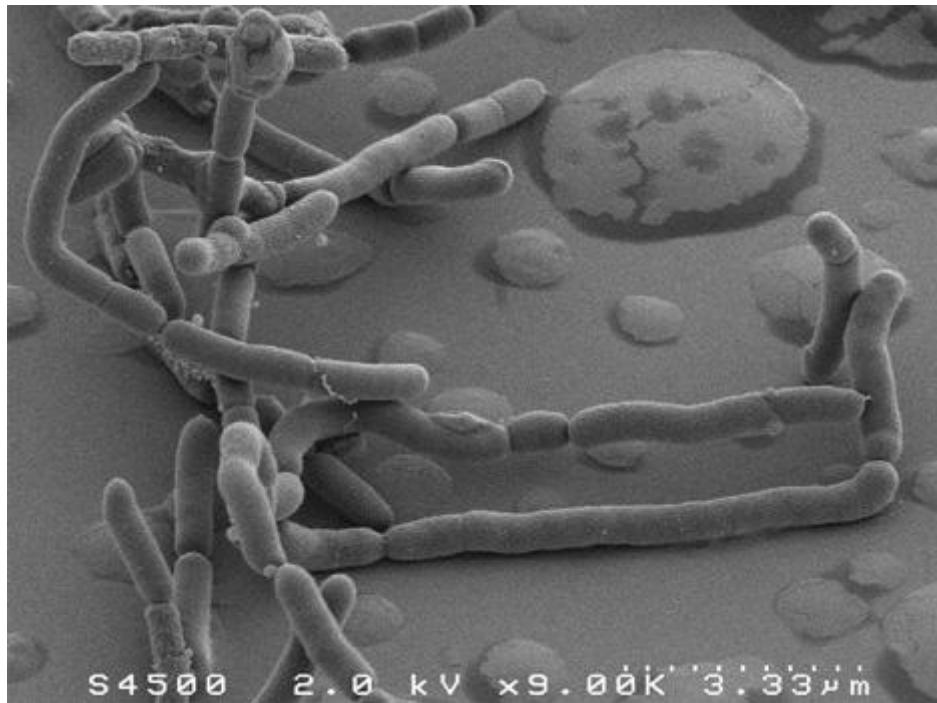


Figure 3 : Image au microscope électronique à balayage (MEB) de *Faecalibacterium prausnitzii* (8)

Faecalibacterium prausnitzii est une bactérie appartenant au phylum des *Firmicutes* (9). Elle est à Gram positif, non sporulée, non mobile et aérobie. Elle est couramment retrouvée dans l'intestin. Elle participe à la synthèse des acides gras à chaîne courtes (AGCC) dans l'intestin à partir de l'alimentation (aliments prébiotiques) et est connu pour son action anti inflammatoire dans l'intestin. En effet un déséquilibre du microbiote et un taux plus faible de cette bactérie est lié des pathologies inflammatoires de l'intestin et des cancers gastro intestinaux. (10)

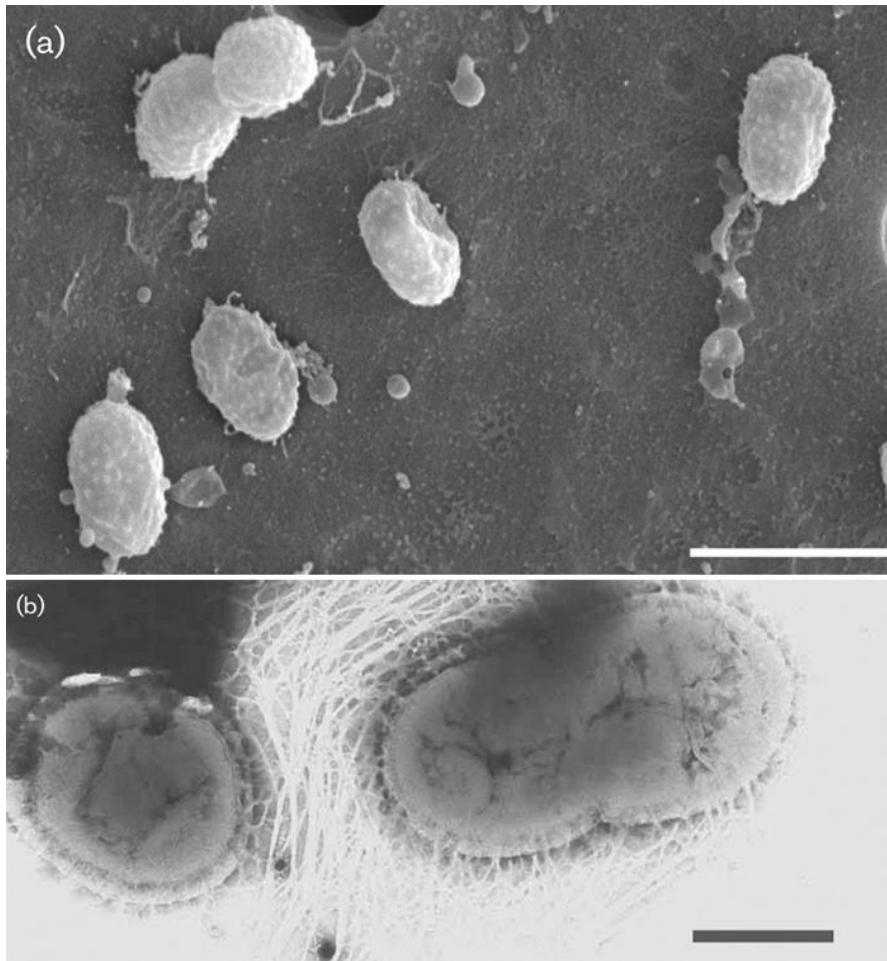


Figure 4: Image MEB d'*Akkermansia muciniphila* (a) et microscopie électronique à transmission (MET) (b) (11)

Akkermansia muciniphila est une bactérie appartenant au phylum des *Verrucomicrobia* (9). Elle est à Gram négatif, de forme ovale, immobile et possède un métabolisme strictement anaérobie. Elle est assez présente dans l'intestin, surtout dans le mucus où elle exerce un rôle de renforcement de la barrière intestinale, de production de mucus et de maintien de l'épaisseur (12). Elle a une action de dégradation de la mucine au niveau intestinal et ainsi permet de participer à maintenir une santé de l'intestin. Elle a également un rôle clé dans le métabolisme glucidique et lipidique.(11).

Ainsi, ces 2 bactéries jouent des rôles importants dans l'équilibre du microbiote intestinal et dans la santé globale.

Par ailleurs, on retrouve également des archées, telles que l'espèce *Methanobrevibacter smithii*, qui joue un rôle dans la production de méthane et utilise divers gaz comme source de carbone et d'énergie. Enfin, le microbiote intestinal comprend des virus et des phages qui régulent les populations bactériennes, ainsi que des levures (notamment du genre *Candida*) et des protozoaires comme *Entamoeba dispar* et *Entamoeba hartmanni*.

Il est essentiel de souligner que le microbiote intestinal présente une variabilité interindividuelle, influencée par de nombreux facteurs tels que l'âge, le régime alimentaire (riche en fibres ou non), l'environnement (hygiène, traitements médicamenteux, localisation géographique) et les antécédents médicaux. Une fois établi, cet écosystème reste généralement stable, mais il peut être modulé par des facteurs endogènes et exogènes, y compris les influences génétiques.

Parmi les facteurs endogènes, on retrouve le système immunitaire, le mucus, le pH intraluminal, le péristaltisme et les sécrétions internes. Les facteurs exogènes comprennent les fibres alimentaires, les xénobiotiques, les micro-organismes vivants provenant de l'environnement ou de l'alimentation, ainsi que les compléments alimentaires (6). Il est également pertinent de mentionner que le rythme circadien constitue un autre facteur capable de moduler le microbiote intestinal. (6)

1.2.2) Rôle et fonctions :

Le microbiote intestinal est essentiel à plusieurs fonctions physiologiques bénéfiques pour l'hôte. Il participe notamment à la fermentation des substrats dans le côlon, à la protection contre les micro-organismes pathogènes, ainsi qu'au développement et à la maturation du système immunitaire intestinal. En interagissant avec les cellules épithéliales, le microbiote contribue également à la santé globale de l'individu. (13)

Les micro-organismes présents dans le côlon réalisent diverses activités métaboliques qui sont cruciales pour l'hôte. Les métabolites ainsi produits sont souvent absorbés et utilisés par l'organisme, ce qui influence la nutrition et la santé de manière significative.

Récemment, des études ont mis en lumière le rôle du microbiote dans le métabolisme lipidique et son lien avec le développement de l'obésité, soulignant

l'importance du microbiote intestinal pour la santé générale. De plus, il joue un rôle dans l'apport nutritionnel et a des effets sur la muqueuse digestive, notamment dans le renouvellement de l'épithélium intestinal. Il participe aussi à la protection contre les agents extérieurs et à la fonction immunitaire de l'intestin. (4)

Par ailleurs, le microbiote intestinal influence le métabolisme énergétique de l'hôte, régule l'axe intestin-cerveau et est impliqué dans les fonctions endocrines.(2)

Le microbiote intestinal présente également des fonctions métaboliques à travers le métabolisme des glucides et des protéines.

a) Métabolisme des lipides :

L'écosystème microbien contribue à la synthèse et à l'absorption des lipides. En effet les bactéries participent à la formation des métabolites lipidiques telles que le sulfate de cholestérol, les acides biliaires secondaires, les métabolites des sphingolipides etc. Tout ceci grâce aux bactéries. Ci-dessous un schéma résumant ces modifications (Figure 5).

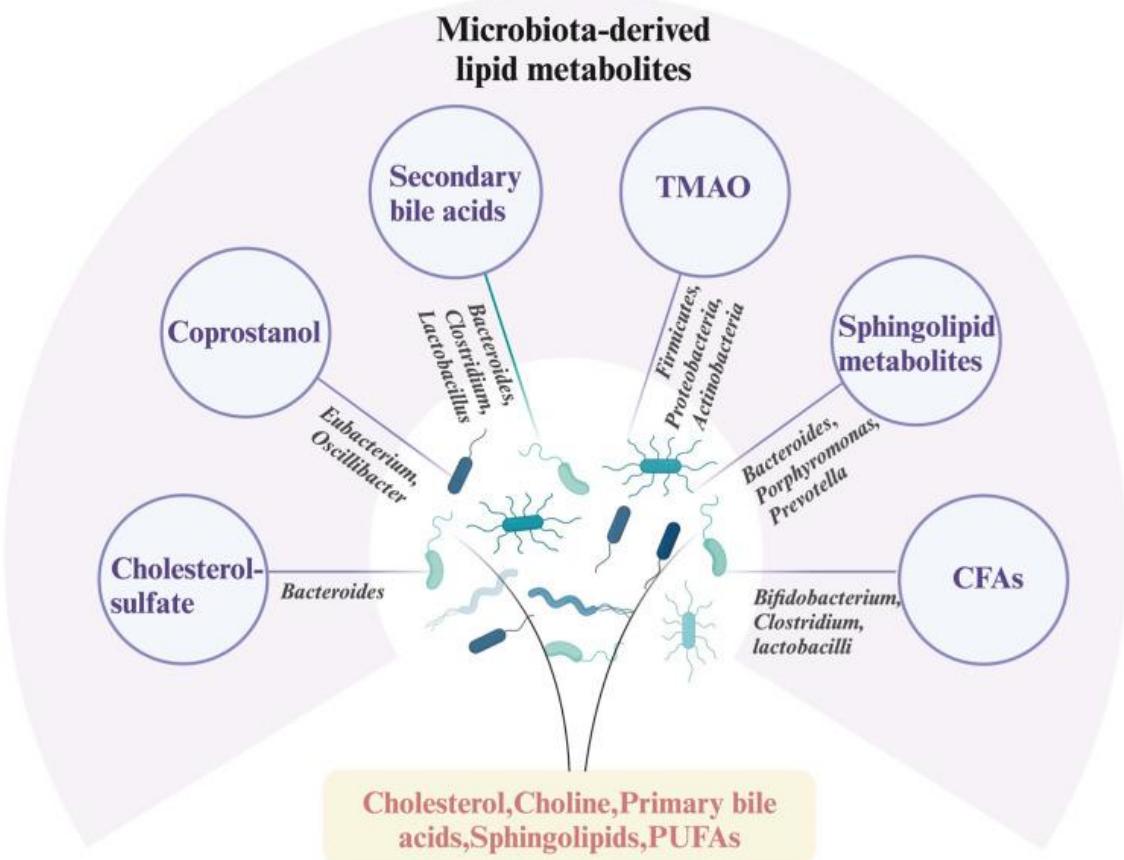


Figure 5 : Rôle du microbiote intestinal dans la production de métabolites lipidiques à partir des lipides. (CFAs = AG conjugués) et PUFAs (AGPI) (14)

Le microbiote intestinal intervient de manière significative dans le métabolisme des lipides via la production de divers métabolites. Par exemple, certaines espèces du genre *Bacteroides* transforment le cholestérol en sulfate de cholestérol, contribuant ainsi à la régulation de sa biosynthèse et favorisant la prolifération des cellules β pancréatiques, ce qui présente un intérêt dans la prévention et l'atténuation des complications liées au diabète.

Le cholestérol peut également être converti en coprostanol, un dérivé formé par l'action de bactéries telles qu'*Eubacterium* ou *Oscillibacter*. Métabolite éliminé dans les selles, entraînant ainsi une réduction du cholestérol sanguin.

Les acides biliaires sont des composés dérivés du catabolisme du cholestérol dans le foie. Les acides biliaires primaires (acide cholique et acide chénodésoxycholique), synthétisés dans le foie puis conjugués à la glycine ou à la taurine, subissent, sous l'action des bactéries intestinales, des réactions de

déconjugaison et de déshydroxylation aboutissant à la formation d'acides biliaires secondaires (acide désoxycholique et acide lithocholique). (15)

Par ailleurs, la triméthylamine N-oxyde (TMAO), métabolite issu de l'oxydation de la triméthylamine (TMA) produite par le microbiote à partir de la choline et d'autres composés méthylés, est identifiée comme un marqueur associé au risque cardiovasculaire. Ce lien illustre néanmoins l'importance du microbiote intestinal dans le métabolisme des lipides. (16)

Les sphingolipides constituent un autre exemple de métabolisme lipidique influencé par le microbiote : leurs métabolites sont produits à partir de sphingolipides initiaux grâce à l'action de genres bactériens tels que *Bacteroides*, *Porphyromonas* et *Prevotella*. Des concentrations élevées de ces composés sont associées à une meilleure régulation de l'immunité et au renforcement de la barrière intestinale.

Enfin, l'écosystème microbien participe à la formation d'acides gras conjugués (AGC) à partir d'acides gras polyinsaturés (AGPI). Ces AGC possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antitumorales et anti-obésité, tout en améliorant la sensibilité à l'insuline et en exerçant des effets protecteurs contre l'athérosclérose. Les différents isomères d'AGC présentent ainsi un potentiel thérapeutique prometteur dans la prise en charge du syndrome métabolique (SM) et des maladies cardiovasculaires, soulignant encore le rôle clé du microbiote intestinal dans le métabolisme lipidique. (17)

b) Métabolisme des protéines

Le microbiote intestinal joue un rôle déterminant dans le métabolisme des protéines en modulant activement la disponibilité des acides aminés au sein de la lumière intestinale. Ce processus concerne notamment les acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA), qui correspondent à : l'isoleucine, la leucine et la valine. Les BCAA sont exclusivement apportés par l'alimentation et sont essentiels à la santé métabolique et à la longévité. Leur transformation par les bactéries intestinales constitue ainsi un élément central du maintien de l'homéostasie métabolique. Par exemple, *Parabacteroides merdae* convertit les BCAA en acides gras à chaîne courte ramifiée par l'intermédiaire du gène *porA*, ce qui conduit à l'inhibition de la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) et favorise une **amélioration de la santé cardiovasculaire** (18). Cette bactérie représente ainsi un levier microbien reliant

directement le métabolisme des acides aminés à la régulation métabolique et cardiovasculaire.

c) Métabolisme des glucides

En parallèle, le microbiote intestinal participe activement au métabolisme des glucides. Il est capable de dégrader les glucides alimentaires et de contribuer jusqu'à environ 10 % de l'apport énergétique quotidien de l'hôte. Des travaux ont montré qu'une élévation des monosaccharides et d'autres métabolites glucidiques fécaux est observée chez les individus présentant une résistance à l'insuline, tandis que certaines espèces bactériennes sont associées à une meilleure sensibilité à l'insuline et d'autres corrélées à l'insulinorésistance. (19)

Ainsi, les variations de la composition et des fonctions microbiennes intestinales peuvent influencer la disponibilité et la nature des glucides dans l'intestin, modulant par conséquent le métabolisme énergétique et le risque de perturbations métaboliques.

Le microbiote intestinal participe à de nombreuses autres fonctions métaboliques : tels que la biosynthèse de vitamines (vitamines K, B1, B2, B8, B9, B12), de certains xénobiotiques, tels que les médicaments. (20)

d) Rôle du microbiote intestinal sur le système reproducteur

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la régulation du système reproducteur féminin, notamment dans le contexte du SOPK. D'une part, il joue un rôle essentiel dans le métabolisme des œstrogènes via « **l'estrobolome** » ; un ensemble de gène bactérien codant pour les enzymes β -glucuronidase. Cette enzyme joue un rôle dans le cycle entéro-hépatique des œstrogènes, elle permet la conversion des œstrogènes en leur forme active, ce qui augmenterait leur concentration sanguine. (21). Une altération de cet équilibre favorise des désordres hormonaux susceptibles d'aggraver l'hyperandrogénie et les déséquilibres œstrogéniques.

Concernant les androgènes, une dysbiose du microbiote favorise leur surproduction, via la signalisation hépatique et intestinale, ce qui occasionne une

hyperandrogénie. Celle-ci qui se caractérise physiquement par de l'hirsutisme ou encore de l'acné. Par ailleurs les androgènes influencent en retour la composition et la fonction microbienne, établissant une relation bidirectionnelle qui entretient le déséquilibre hormonal qu'on peut trouver dans certaines pathologies comme le SOPK.

D'autre part, les **AGCC** produits par un microbiote équilibré exercent une action anti-inflammatoire et contribuent à la modulation de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique (HPG), influençant ainsi la sécrétion de GnRH (gonadotropin-releasing hormone), et par la suite la sécrétion de LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante). Ce qui a un impact sur le cycle menstruel et la fonction ovarienne. En effet les études ont montré que les AGCC inhibaient la sécrétion du NFkB (nuclear factor-kappa B), en se fixant sur des récepteurs couplés aux protéines G nommés GPR41 et GPR43, ce qui diminuerait l'inflammation. (21)

L'écosystème microbien intervient aussi via l'**axe intestin-cerveau-reproduction**, en modulant certains neurotransmetteurs comme la sérotonine ou le GABA (acide gamma-aminobutyrique), ces derniers impactent la pulsatilité de la GnRH et donc la fertilité. Par ailleurs, la régulation de certaines **cytokines inflammatoires telles que** le TNF- α (tumor necrosis factor- α) et l'IL-6 (l'interleukine 6) par le microbiote, influence la capacité de l'endomètre à accueillir l'embryon ainsi que le bon déroulement de l'implantation, des mécanismes fréquemment altérés dans le SOPK.

Enfin, en cas de **dysbiose**, la perméabilité intestinale est augmentée, ce qui favorise la translocation des lipopolysaccharides (LPS) bactériens, induisant une inflammation chronique de bas grade, étroitement associée à l'insulino-résistance, à l'hyperandrogénie et à l'infertilité observées dans le SOPK. (22)

Hormone	Mécanisme microbien	Impact sur la reproduction
Œstrogène	La β -glucuronidase réactive les œstrogènes conjugués et affecte la rétroaction de l'axe HPG	Femmes : Dominance ou insuffisance d'œstrogènes → ovulation perturbée, dysfonctionnement endométrial Hommes : Rapport œstrogène:testostérone altéré → spermatogenèse altérée, modifications de la libido
androgènes	La dysbiose intestinale améliore la biosynthèse des androgènes via la signalisation hépatique et intestinale	Femmes : Hyperandrogénie → Symptômes du SOPK (acné, hirsutisme, anovulation) Hommes : Altération du taux de testostérone → Qualité réduite du sperme, dysfonctionnement testiculaire
progesterone	Les AGCC et les composés indoliques modulent la tolérance immunitaire via les cellules Treg	Femmes : Résistance à la progestérone → échec d'implantation, perte de grossesse Hommes : Effet indirect via la modulation immunitaire systémique ; influence potentielle sur le privilège immunitaire testiculaire
Testostérone	La composition du microbiote influence la fonction des cellules de Leydig et la stéroïdogenèse	Hommes : Faible taux de testostérone → hypogonadisme, faible production de spermatozoïdes Femmes : Peut affecter les niveaux d'androgènes ovariens dans les états hyperandrogéniques

Tableau 1 : Principaux mécanismes d'influence du microbiote intestinal sur la fonction reproductive (22)

1.3) Lien entre microbiote et pathologies humaines

Comme vu précédemment, le microbiote joue un rôle fondamental dans la santé humaine, intervenant dans la digestion, la régulation immunitaire, le métabolisme énergique et également dans système reproducteur. Un déséquilibre de cet écosystème, dit dysbiose, est associé à diverses pathologies, telles que l'obésité, les maladies inflammatoires, neurodégénératives, ou encore des dysfonctions ovariennes. (3) (Figure 6 et 7)

Les illustrations ci-dessous soulignent l'importance majeur du microbiote intestinal dans le maintien de la santé humaine. Elles mettent en évidence, à travers les différents axes reliant l'intestin aux organes, l'impact potentiel d'une dysbiose et les pathologies qui peuvent en découler au niveau des organes concernés.

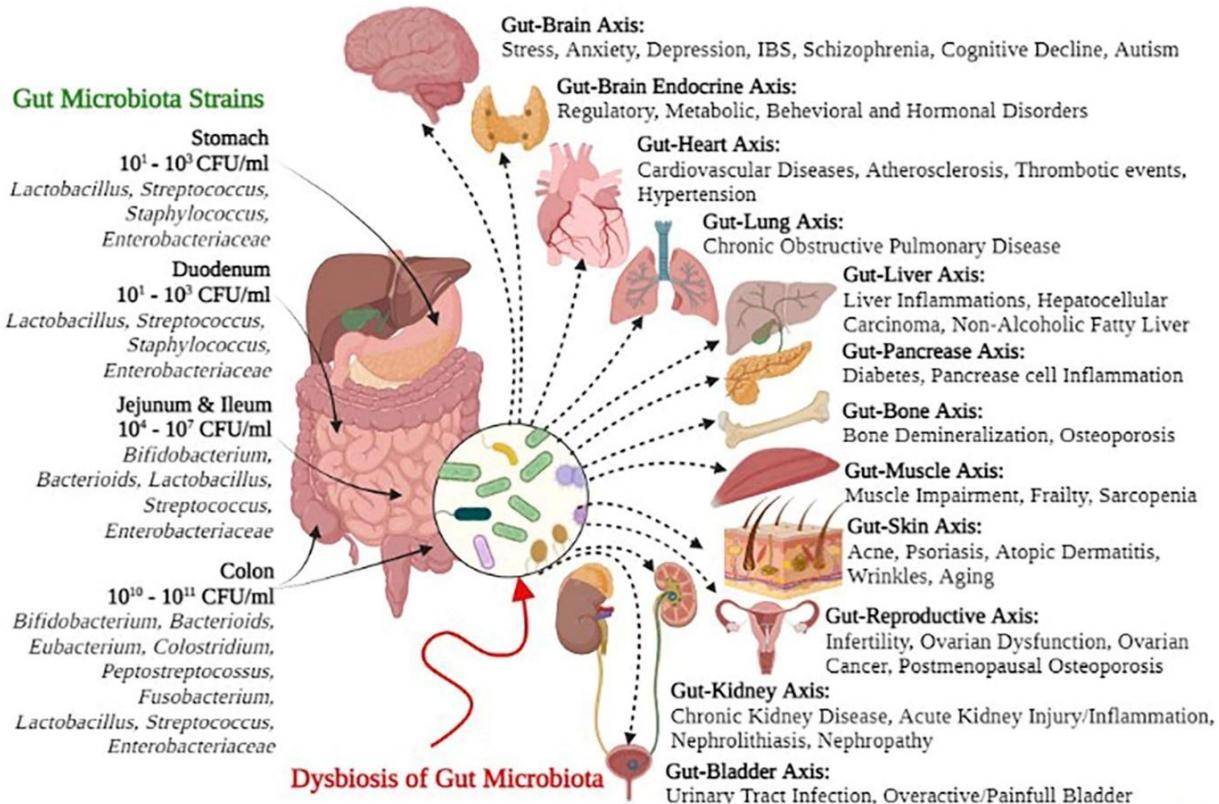


Figure 6 : Effets pathologiques de la dysbiose intestinale sur divers organes

(23)

Cette image présente, à gauche, la localisation de la densité bactérienne selon les segments du tube digestif, ainsi que les principales souches présentent. Comme mentionné précédemment, le côlon est la région la plus riche en bactéries. A droite l'illustration nous montre le lien entre le microbiote intestinal et les différents organes du corps humain, avec leurs principales conséquences pathologiques en cas de dysbiose. L'axe intestin-système reproducteur est particulièrement pertinent dans le cadre du SOPK, car une dysbiose peut se traduire par de l'infertilité, une dysfonction ovarienne, une ostéoporose post ménopausique, voir un cancer ovarien.

Les mécanismes impliqués incluent :

- Une altération de la perméabilité intestinale, favorisant l'inflammation chronique
- Des modifications du métabolisme des hormones sexuelles via l'axe intestin-cerveau
- Une perturbation de la sensibilité à l'insuline,

Tous ces éléments constituent des facteurs clés du SOPK. (24)

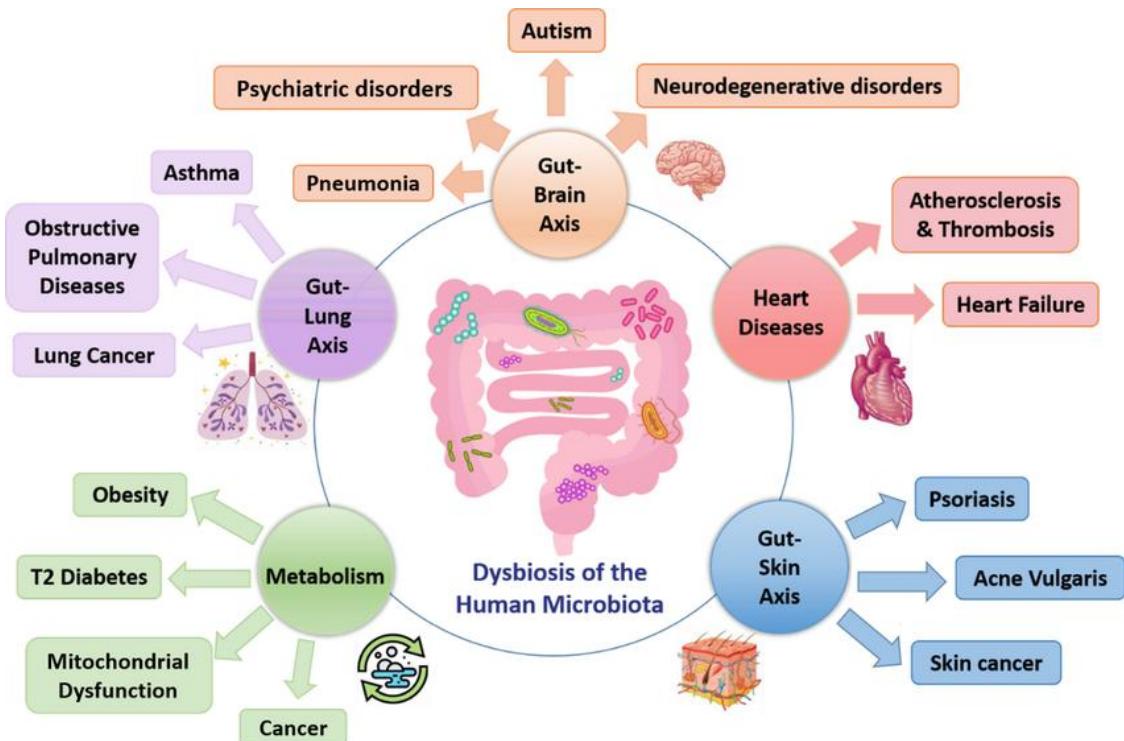


Figure 7 : Conséquences pathologiques de la dysbiose intestinale (25)

1.4) Méthodes d'études du microbiote intestinal

1.4.1) Séquençage de l'ARN 16S rRNA

L'étude du microbiote intestinal repose sur différentes approches complémentaires, permettant d'explorer aussi bien sa composition que ses fonctions. Le **séquençage de l'ARN 16S ribosomal** est la méthode la plus utilisée pour caractériser la diversité bactérienne. Elle cible un gène hautement conservé, présent chez toutes les bactéries, et permet ainsi d'identifier et de comparer les principaux **taxons** microbiens d'un échantillon. Toutefois, cette approche présente une résolution limitée, ne permettant pas toujours de discriminer les espèces proches. (26)

1.4.2) Séquençage métagénomique shotgun

Afin d'obtenir une vision plus fine, la **métagénomique shotgun** a été développée. Contrairement au séquençage 16S, elle repose sur l'analyse de l'ensemble des gènes microbiens présents (virus, champignons, bactéries et parasites), permettant non seulement une identification plus précise des espèces mais également une prédition des **fonctions métaboliques** du microbiote.(27)

1.4.3) Séquençage métatranscriptomique

La **métatranscriptomique** consiste à analyser l'ensemble des ARN d'un échantillon afin d'identifier les **gènes** effectivement exprimés par le microbiote. Elle fournit ainsi une vision dynamique de son **activité fonctionnelle**, même si l'ARN est instable et l'analyse techniquement exigeante.(28)

1.4.4) Analyses métaprotéomique et métabolomiques

Enfin, les analyses **métaprotéomiques** correspondent à l'étude à grande échelle des protéines exprimées par une communauté microbienne via la spectrométrie de masse, offrant une vision fonctionnelle directe malgré un cout élevé et certaines limites.(28)

Les analyses **métabolomiques**, quant à elles visent à caractériser les **métabolites** produits par les micro-organismes, tels que les AGCC ou encore les acides biliaires secondaires, afin de relier la composition du microbiote à son activité métabolique et à son impact sur l'hôte. (29)

Employées en complément des approches génomiques et transcriptomiques, ces méthodes permettent d'obtenir une compréhension intégrée de la composition, des fonctions et des interactions du microbiote intestinal avec l'organisme.

Ces différentes approches complémentaires permettent de caractériser le microbiote intestinal dans toute sa complexité et constituent un cadre pertinent pour explorer son implication dans des pathologies spécifiques, telles que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

2) Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

2.1) Définition, généralités et prévalence

Le **syndrome des ovaires polykystiques** (SOPK), aussi connu sous le nom d'anovulation hyperandrogénique ou syndrome de Stein-Leventhal, est une pathologie gynécologique chronique qui fait suite à un dérèglement hormonal d'origine ovarienne et hypophysaire. Il est caractérisé par une **hyperandrogénie** et engendre plusieurs autres symptômes cliniques et, ou biologiques (30). Il touche actuellement **6 à 13%** des femmes en âge de procréer et est une des causes principales d'infertilité (31).

2.2) Physiopathologie

Avant d'aborder la partie sur la physiopathologie il convient de revoir les principes du cycle menstruel féminin.

2.2.1) Cycle menstruel de la femme

Le cycle menstruel de la femme, commence à la puberté (lors de la ménarche), et se termine à la ménopause. Chez une femme en âge de procréer il dure environ 28 jours mais varie selon les femmes, et selon les circonstances de la vie (émotions, voyages...). Il est sous la régulation du système hypothalamo-hypophysaire (Figure 8).

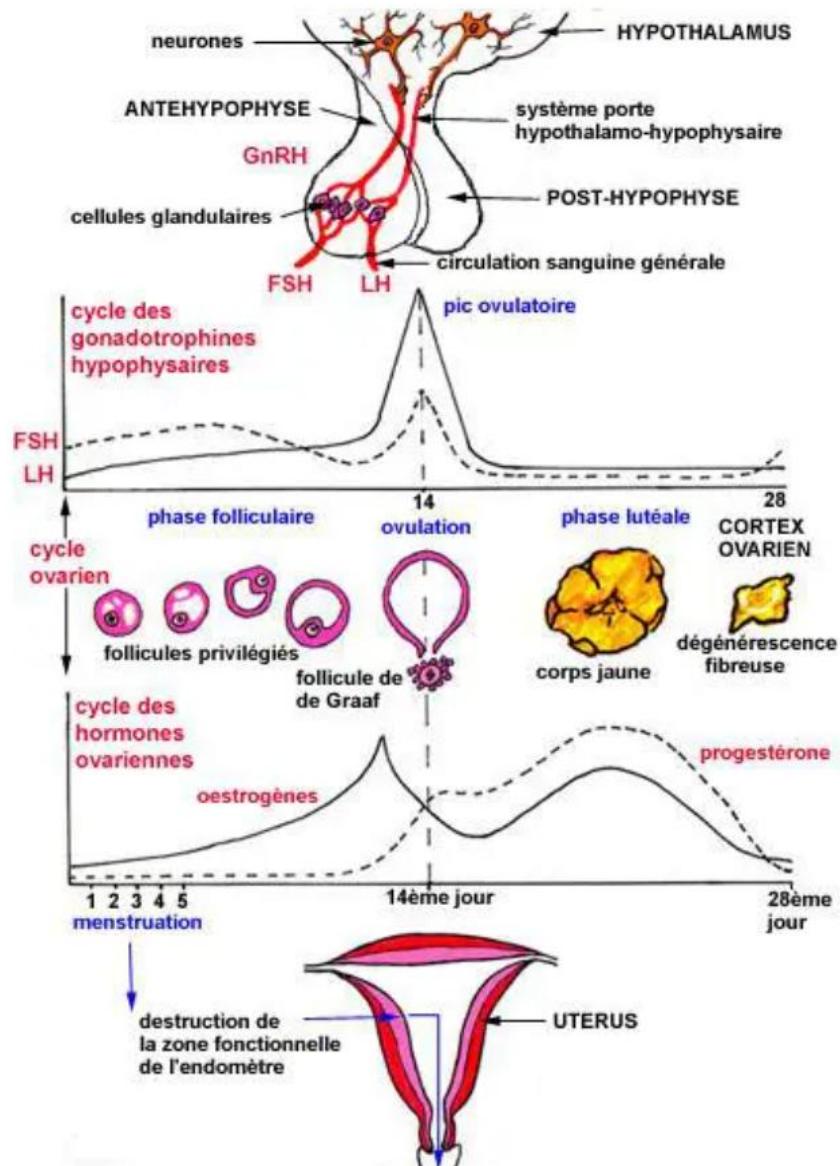


Figure 8 : Le cycle menstruel de la femme (32)

L'hypothalamus sécrète de façon pulsatile la GnRH, qui stimule l'hypophyse antérieure et qui elle, stimule la libération de 2 gonadotrophines essentielles qui sont : la FSH et la LH.

Le cycle se divise en 3 parties :

1. **Phase folliculaire :** Durant cette phase, sous l'influence de la FSH, un follicule dominant se développe dans l'ovaire et sécrète progressivement des œstrogènes (notamment l'estradiol). Ces hormones entraînent l'épaississement de la muqueuse utérine (endomètre), préparant l'utérus à une éventuelle implantation.(33)

2. **Phase ovulatoire (J14)** : L'élévation importante des œstrogènes induit un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse, déclenchant le pic de LH. Environ 36 heures après ce pic, l'ovulation se produit : le follicule de Graaf libère l'ovocyte qui peut être fécondé. En cas de fécondation par un spermatozoïde, un œuf est créé, et migre ensuite dans l'utérus, ainsi commence la grossesse. (32)
3. **Phase lutéale** : Le follicule ayant expulsé l'ovule, va se transformer en corps jaune et sécrète de la progestérone et des œstrogènes. La progestérone stabilise l'endomètre, favorise sa vascularisation et prépare l'utérus pour une éventuelle fécondation (32). Si la fécondation n'a pas lieu, le corps jaune régresse, les taux d'hormones chutent et l'endomètre se désagrège, déclenchant les règles. Le cycle se termine au 28 -ème jour et un nouveau cycle commencera au J1 qui correspond au 1 er jour des règles.

2.2.2) Facteurs physiopathologiques

Certes, la physiopathologie du SOPK n'est pas complètement élucidée, mais on sait qu'elle repose sur des éléments multifactoriels qui implique :

a) Facteurs génétiques et épigénétiques

Les facteurs génétiques et épigénétiques interviennent dans la physiopathologie du syndrome car ils influencent le phénotype humain, et peuvent participer à l'expression ou à la répression de certains caractères du SOPK. (34)

b) Dérégulation neuro-endocrine

Une altération de la pulsatilité de la GnRH entraîne une augmentation de la sécrétion de LH.

La GnRH est libérée par l'hypothalamus et agit sur son récepteur, sur l'hypophyse antérieure, et cette dernière libère la LH et la FSH qui agissent sur les ovaires. Les ovaires vont quant à eux, libérer l'estradiol (en plus grande quantité) et les androgènes. La LH et la FSH participent au développement et à la maturation des follicules. Après une certaine libération d'œstradiol, un follicule dominant va libérer un ovule et il y aura un pic de LH ce qui annonce l'ovulation. Après l'ovulation il y a formation du corps jaune par les ovaires et une augmentation de la libération de progestérone. Les ovaires vont libérer de l'estradiol et de l'inhibine B qui va effectuer une retro action négative

sur le GnRH et on a une diminution de la synthèse d'estrogène, ce qui annonce la fin du cycle. (35)

Dans le SOPK, il y a une augmentation de la sensibilité de la GnRH à son récepteur sur l'hypothalamus, ce qui augmente les taux de celui-ci, cela entraîne une **augmentation de la LH** qui elle stimule les cellules stroma ovarien et les cellules de la thèque, qui elles participent à l'augmentation de la synthèse d'androgènes. Ainsi, il y a une inhibition du follicule dominant et cela induit une anovulation. Il y a tout de même une production d'estradiol, ce qui a un effet positif sur la libération de la LH mais a un effet contraire sur la libération de FSH, ainsi le rapport LH/FSH est augmenté. Cela conduit à des taux élevés d'androgènes, des anovulations, éléments participants aux symptômes et au diagnostic du SOPK. (35)

c) Déséquilibre hormonal :

L'hyperandrogénie est une caractéristique majeure du SOPK, ses taux augmentent assez tôt et participe au développement de la **résistance à l'insuline**, indépendamment des anomalies du métabolisme lipidique dans les adipocytes viscéraux.

Normalement les cellules de la granulosa convertissent les androgènes en œstrogènes, sous l'action de la FSH, mais dans le SOPK, ces taux sont élevés et ils perdurent. De plus, il y a également la diminution de la **SHBG** (globuline liant les hormones sexuelles), qui accentue le déséquilibre, ce qui favorise l'augmentation des taux de testostérone libre et d'androstènedione. La SHBG est une glycoprotéine produite dans le foie dont le rôle est de se lier aux hormones sexuelles (testostérone, estradiol) afin de réguler leur biodisponibilité dans la circulation sanguine en les transportant vers leur cellules cibles (24). Une diminution des taux sériques de SHBG est associée à un taux élevé d'androgènes, et cette mesure est un indicateur utile qui accompagne souvent les diagnostics biologiques afin de déterminer et d'interpréter les taux de testostérone augmentés, comme c'est le cas dans le SOPK, par exemple.

d) Troubles métaboliques

Notamment la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie, l'obésité et des pathologies chroniques telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires.

La résistance à l'insuline (IR) se définit par la diminution de la capacité de l'insuline à absorber le glucose et en favoriser son utilisation, ce qui à terme va provoquer une sécrétion d'insuline compensatoire pour maintenir la glycémie, on peut arriver dans certains cas à de l'hyperinsulinémie. Or cette hyper insulénémie réduit le métabolisme folliculaire du glucose et compromet la croissance et la maturation des follicules. L'IR est souvent retrouvée chez les femmes ayant le SOPK, car ces dernières ont des liaisons insuline-tissus adipeux plus faibles que chez les femmes n'ayant pas le SOPK. A terme il y a une diminution de l'absorption du glucose, une sensibilité à l'insuline.

Ainsi la patiente a un risque accru de présenter un tableau de SM, en effet, l'obésité et la résistance à l'insuline sont fortement liées au SM et associées à un stress oxydatif élevé.

e) Inflammation chronique de bas grade

Comme vu précédemment, la résistance à l'insuline peut provoquer une hyperglycémie sur le long terme, et celle-ci participe à une inflammation et au stress oxydatif. Ce qui à terme favorise le développement d'un pré diabète, d'un diabète et de pathologie cardiovasculaires. Il y a également un stress oxydatif au niveau des mitochondries qui a été déclenché par une hyperglycémie, ainsi on a une augmentation de molécules pro oxydantes.

Une augmentation des globules blancs, de la CRP (protéine C-réactive), de certaines interleukines pro inflammatoires (IL-6, IL-18) ainsi que du TNF alpha a été observée chez les femmes atteintes du SOPK. Cette inflammation chronique, pourrait contribuer aux complications métaboliques du SOPK et il est préconisé aujourd'hui de cibler cette inflammation à travers des stratégies anti inflammatoires combinés aux traitements habituels. (36)

2.3) Manifestations cliniques, biologiques et critères diagnostiques

2.3.1) Symptômes

Les symptômes du SOPK apparaissent généralement au moment de la ménarche, à la puberté mais dans certains cas surviennent plus tard. La présence de ces symptômes et de leur intensité varie en fonction des femmes et jeunes femmes mais ils sont pris en compte afin d'établir le diagnostic. (37) :

a) Une hyperandrogénie :

L'augmentation du taux de testostérone par les ovaires peut se traduire par un hirsutisme (notamment sur le menton, la poitrine ou encore le dos) (Figure 9) ; de l'acné ; une alopécie androgénique ; une voix grave chez la femme ; un clitoris de taille augmentée.

Cette situation conduit à une hyperandrogénie biologique, caractérisée par une augmentation des androgènes.

Norme biologique chez la femme adulte :

Testostérone : 0.13-0.53 ng/mL

Androsténedione :

Valeur de référence	En ng/mL	nmol/L
18-49 ans (phase folliculaire)	0.52-1.98	1.80-6.91
18-49 ans (phase lutéale)	0.36-3.67	1.26-12.81
18-49 ans (sous contraception orale)	0.32-4.75	1.13-16.58

L'androsténedione, précurseur de la testostérone, est un androgène intermédiaire alors que la testostérone constitue l'androgène majeur, biologiquement actif, généralement dosé dans le cadre du diagnostic. (38)

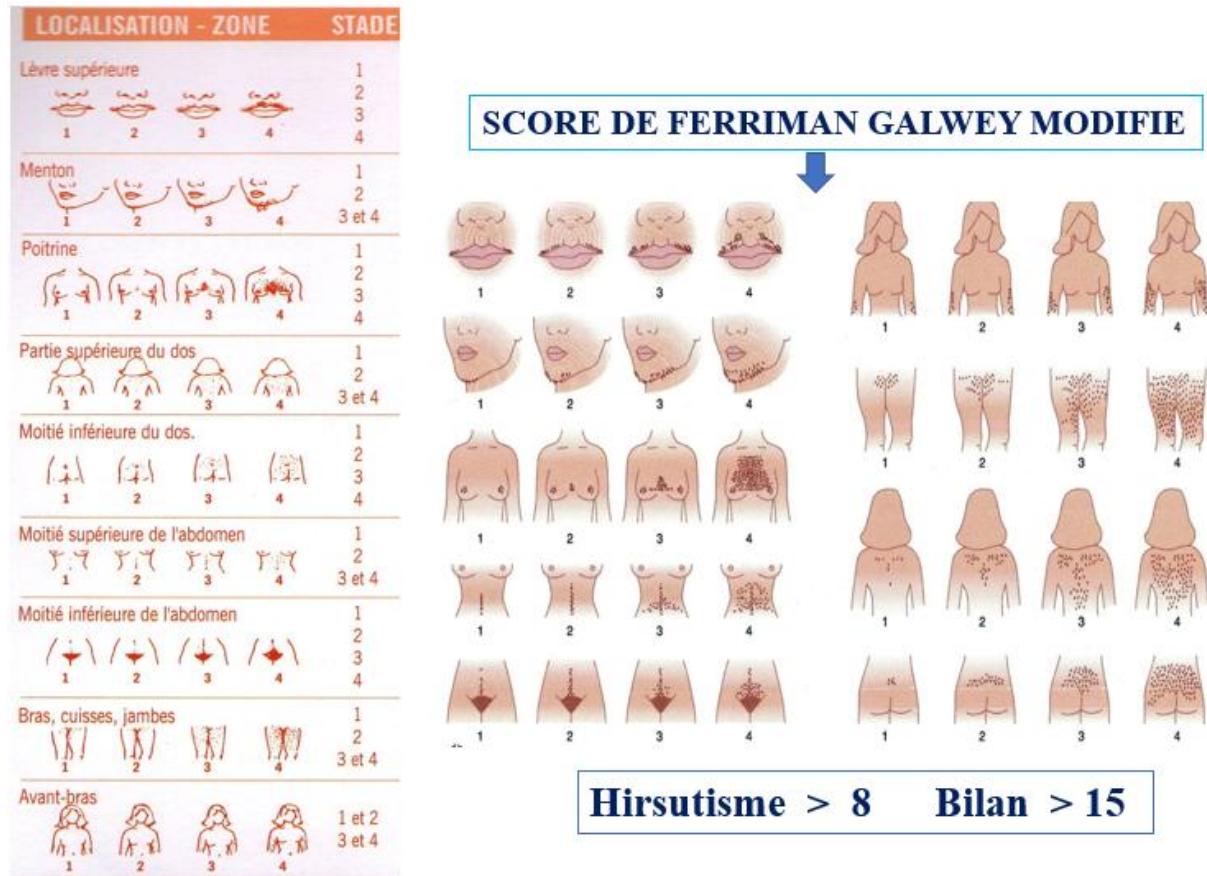


Figure 9 : Illustration du score de Ferriman-Galwey modifié (hirsutisme) (39)

b) Des troubles du cycle

Des cycles irréguliers sont souvent présents, ce qui impact grandement l'ovulation. Les cycles peuvent être longs (cycle entre à 35 et 45 jours), voire très long (supérieur à 45 jours), dans ce cas on parle d'oligospanioménorrhées. Il est possible d'observer également des aménorrhées (absence totale de règle pendant au moins 1 an).

c) L'infertilité

En effet les troubles du cycle rendent plus difficile la conception, et l'infertilité est un des symptômes majeurs. L'infertilité primaire concerne **50%** des femmes atteintes du SOPK. C'est en général le motif de consultation des femmes. (37)

d) Le poids

Les patientes atteintes du SOPK présentent généralement un **surpoids**, ce qui correspond à un indice de masse corporelle (IMC) entre 25,0 et 29,9 kg/m² ; voir **d'obésité** (IMC à partir de 30,0 kg/m²). En effet, elles s'ont plus enclin à prendre du poids, et à rencontrer des difficultés à les perdre.

Une adiposité abdominale est fréquemment observée, ce qui augmente le risque de SM et l'exposition aux pathologies cardiovasculaires.

On peut également retrouver d'autres symptômes moins fréquents, tels que l'insulinorésistance. Il concerne davantage les patientes en surpoids ou obèses. Cette insulino résistance peut se manifester par un acanthosis nigricans (AN) (manifestation cutanée caractéristique) (Figure 10).

e) Autres symptômes

La fatigue, le stress, l'anxiété, les troubles dépressifs et des apnées du sommeil peuvent également être observés.

2.3.2) Critère de diagnostic

Le diagnostic repose sur un examen clinique, des analyses biologiques et une échographie abdominopelvienne, et est posé par un gynécologue.

a) L'examen clinique

Il consiste à observer le poids et l'IMC, mensurations (tour de taille et tour de hanche) et à détecter des signes d'hyper androgénie ; tel que de l'hirsutisme, défini par un score de Ferriman et Galway strictement supérieur à 8 (Figure 9), de l'acné, de l'alopecie androgénique ; détecter un cycle menstruel irrégulier ; une infertilité ; voire de l'AN (Figure 10).



Figure 10 : Acanthosis nigricans (40)

L'acanthosis nigricans est une dermatose bénigne qui se caractérise par l'apparition de zones cutanées épaissies, hyperpigmentées au niveau des plis préférentiellement (en général au niveau de la nuque, des aisselles ou des plis inguinaux). Elle peut être héréditaire, dû à la prise de certains traitements (hormones de croissance, contraceptifs oraux...) ou associée à des pathologies, y compris à l'insulino résistance. Il existe des formes malignes, mais très rares. (41)

Le bilan biologique et l'échographie doivent être réalisés pendant la phase folliculaire, phase de maturation et de développement des follicules ovariens. Ils sont réalisés entre le 2^{ème} jour et le 5^{ème} jour des règles.

Si la patiente n'a plus de règles, celle-ci vont être provoquées par la prise de progestérone, pendant 10 jours, administrée du 16^{ème} jour du cycle au 25^{ème} jour du cycle. L'arrêt du médicament va permettre de déclencher les règles. Le traitement prescrit est la dydrogestérone, dosée à 10 mg par comprimé, commercialisée sous le nom de Duphaston ®. Il est disponible en officine de ville.

b) Le diagnostic biologique

Le diagnostic biologique du syndrome des ovaires polykystiques repose sur un **bilan complet**, intégrant à la fois une évaluation hormonale et un profil métabolique.

1. Bilan hormonal et endocrinien

L'exploration hormonale est essentielle pour confirmer les anomalies caractéristiques du SOPK et éliminer d'autres causes d'hyperandrogénie ou de troubles du cycle. Elle comprend notamment :

- **Dosage de l'estradiol (E2)** : valeurs de référence variables selon la phase du cycle : 21-251 pg/mL en phase folliculaire, 38-649 pg/mL en phase ovulatoire, et 21-312 pg/mL en phase lutéale.
- **Dosage de la testostérone totale et de l'androsténédione**, afin de dépister une hyperandrogénie biologique.
- **Dosage de la FSH** : 4,3-9,0 UI/L en phase folliculaire précoce (J2-J5) et 1,4-5,5 UI/L en phase lutéale.
- **Dosage de la LH** : 2,0-7,6 UI/L en phase folliculaire (J2-J5), 7,6-89,0 UI/L en phase ovulatoire et 0,6-14,0 UI/L en phase lutéale. Un rapport LH/FSH > 2 est souvent retrouvé dans le SOPK.
- Si nécessaire, d'autres dosages peuvent compléter l'évaluation : Les **hormones surrénales (cortisol...)** ; la **SHBG** (18.2-135.5 nmol/L) ; ainsi que l'**hormone anti-müllérienne (AMH)** (norme 20-34 ans : 11.0-30.3 pmol/L), peuvent être dosées. Cette dernière est produite par les cellules de la granulosa des follicules antraux en croissance, reflétant leur nombre. Son taux est généralement 2 à 3 fois plus élevé chez les patientes atteintes de SOPK, en lien avec l'excès de follicules antraux. (42)

2. Bilan métabolique

Le SOPK étant fréquemment associé à une résistance à l'insuline et à un risque accru de SM, un bilan métabolique est recommandé. Il comprend :

- **Bilan lipidique** : cholestérol total (1,4-2,0 g/L), triglycérides (0,30-1,30 g/L), HDL (high density lipoprotein) cholestérol ($> 0,45$ g/L), avec calcul du LDL (Low density lipoprotein) cholestérol.
- **Glycémie à jeun** : valeurs normales comprises entre 0,70 et 1,0 g/L.
- **Insulinémie** : valeurs de référence entre 2,7 et 10,4 mUI/L.

La combinaison de ces explorations biologiques permet non seulement de confirmer le diagnostic de SOPK, mais aussi d'évaluer ses conséquences métaboliques et cardiovasculaires, ce qui oriente la prise en charge globale des patientes.

c) L'échographie abdomino-pelvienne

Cet examen réalisé par un gynécologue médical ou un radiologue est réalisé par voie transvaginale ou par voie abdominale (effectué systématiquement chez les mineures et possible chez les femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels). Précisons que la voie transvaginale est priorisée car elle permet une meilleure visibilité.

Cette échographie pelvienne qui consiste à observer l'aspect des ovaires et détecter une multitude de follicules ovariens, et plus ou moins une augmentation du volume ovarien.

Chez une femme n'ayant pas le SOPK, il y a environ 5 à 10 follicules d'environ 5 mm par ovaires (Figure 11) et uniquement l'un entre eux matura et atteindra la taille de 17 mm et deviendra un ovocyte fécondable. Chez la femme avec le SOPK on peut observer une augmentation du nombre de follicules, au moins 19 sur l'un des deux ovaires (Figure 12) et ou un volume ovarien supérieur à 10 mL, sans présence de kyste ou de follicules dominant, ceux-ci ayant une taille inférieure à 9 mm (37). L'excès d'androgène dans la maladie impacte la maturation des follicules, et ils sont bloqués au stade immature (43). En effet le follicule dominant au lieu de maturer tous les mois, prend plus de temps avant de maturer, ce qui explique l'allongement des cycles.

Le terme « ovaires polykystiques » prête à confusion, car il ne s'agit pas réellement de kystes, mais plutôt d'une accumulation de multiples follicules ovariens immatures. Lors de la première description de cette affection en 1935 par les médecins américains **Irvin Stein** et **Michael Leventhal**, on pensait à tort qu'il s'agissait de kystes. Les observations ultérieures ont permis de préciser qu'il s'agissait en réalité d'une anomalie du développement folliculaire. En référence à ces deux cliniciens, ce syndrome est également connu sous le nom de syndrome de Stein-Leventhal.(43)

Il existe différents critères pour le diagnostic de la maladie dont les critères des National Institutes of Health (NIH), les critères de la PCOS Society et les critères de Rotterdam.

Les **critères de Rotterdam** sont les plus souvent utilisés. Il faut la présence d'au moins deux de ces trois symptômes pour diagnostiquer le SOPK (37) :

1. **Hyper androgénie clinique** (hirsutisme, acné, alopécie androgénique...) et, ou **biologique**.
2. **Troubles du cycle avec des cycles irréguliers** : Durée entre chaque cycle supérieur à 7 jours ; cycles courts (inférieur à 21 jours) ; cycles longs (entre 35 et 45 jours) ; oligospanioménorrhée (cycles supérieurs à 45 jours) ; voir aménorrhée (absence totale de règle pendant au moins 1 an).
3. **Aspect des ovaires polykystiques à l'échographie** : Présence d'au moins **19** petits follicules dans l'un des deux ovaires et/ou présence d'au moins **12** follicules dans un ovaire ayant un diamètre compris entre **2 et 9 mm** et/ou un ovaire présentant un volume supérieur à **10 mL**.

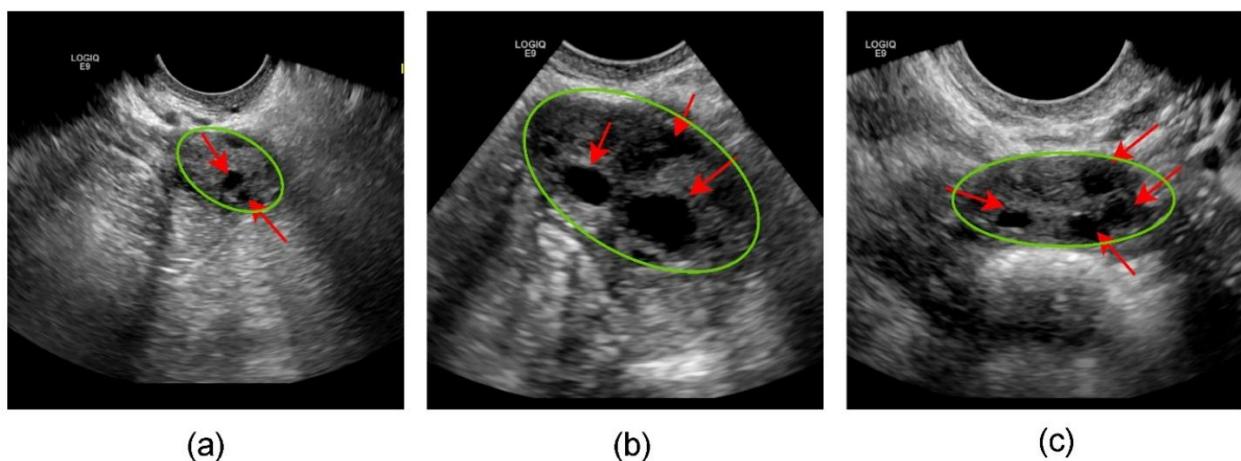


Figure 11 : Echographie d'un ovaire (cercle vert) avec quelques follicules (flèches rouges)(44)

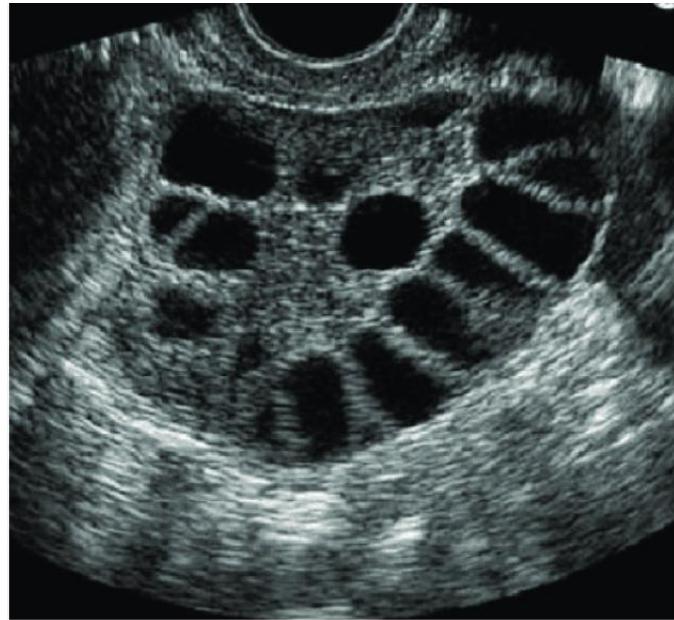


Figure 12 : Illustration d'un ovaire polykystique à l'échographie (45)

Ainsi lorsque le diagnostic de SOPK est posé, les médecins déterminent le phénotype auquel appartient la patiente en fonction de ses symptômes. Voici les différents cas de figures qui se présentent : (46)

- SOPK de type A : Présence des 3 symptômes
- SOPK de type B : Présence de l'hyperandrogénie et des troubles du cycle
- SOPK de type C : Présence de l'hyperandrogénie et de l'aspect des ovaires polykystiques à l'échographie
- SOPK de type D : Présence des troubles du cycle et de l'aspect des ovaires polykystiques à l'échographie

Phénotypes du SOPK résumé sous la forme d'un tableau

Phénotypes du SOPK				
	A	B	C	D
Hyperandrogénie clinique ou biologique	OUI	OUI	OUI	
Troubles du cycle	OUI	OUI		OUI
Aspect des ovaires polykystique à l'échographie	OUI		OUI	OUI

2.4) Cause et facteurs de risques

Les causes exactes ne sont pas connues à ce jour. Mais on estime qu'elles sont multifactorielles :

2.4.1) Facteurs génétiques et héréditaires

Si un membre proche de la famille est ou a été atteint du SOPK (mère, sœurs), le risque de le développer augmente. Une vingtaine de gènes a été identifiée mais ils expliquent moins de 10% des cas de SOPK.

En effet entre **60 et 70%** des filles qui naissent avec une maman atteinte de SOPK développent ces symptômes. Malgré le fait qu'il n'existe pas de gènes de SOPK, et du fait de la transmission de mère en fille, les chercheurs ont émis l'hypothèse de l'influence de l'épigénétique sur l'influence de la maladie.

Les facteurs génétiques incluent aussi la maturation sexuelle précoce et un développement prématûré du fœtus. (47)

Il existe plusieurs mutations génétiques qui sont à l'origine de cette pathologie, elles sont illustrées ci-dessous (Figure 13) :

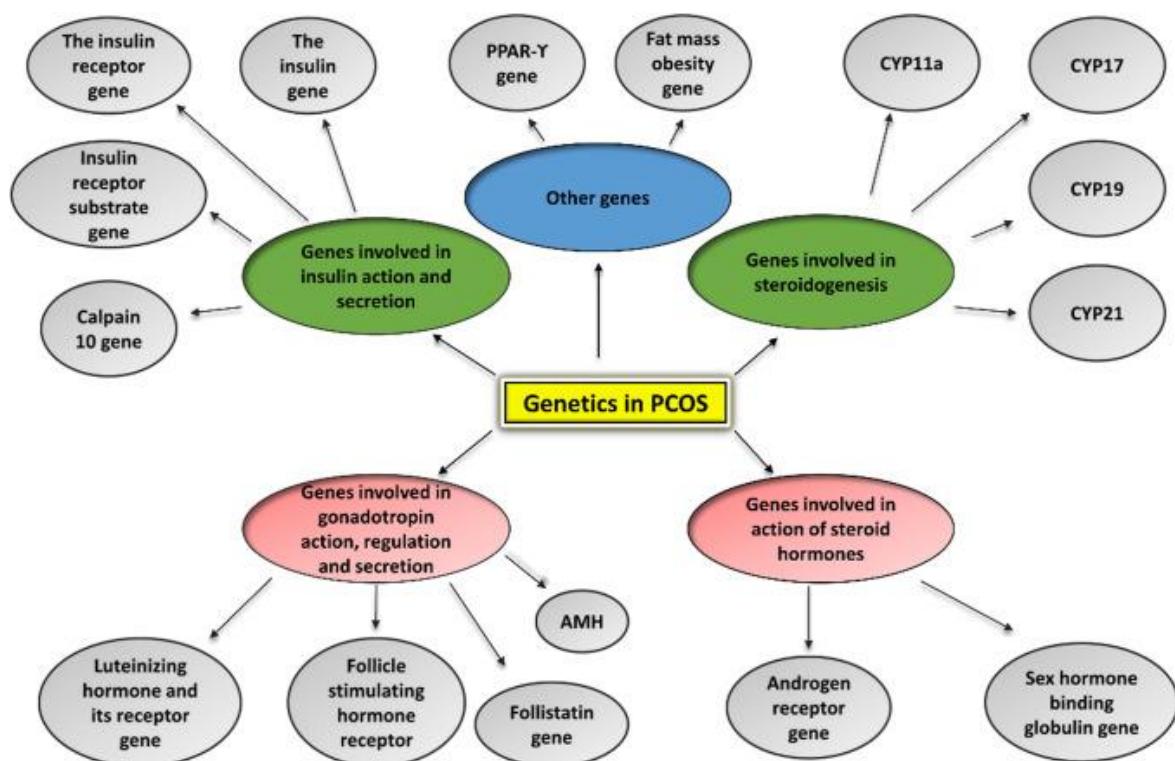


Figure 13 : Principaux gènes associés au développement du SOPK (47)

Cette image nous montre les différents gènes qui interviennent dans le développement du SOPK. Certains gènes interviennent dans l'action et la sécrétion d'insuline (gène du récepteur de l'insuline par exemple) ce qui peut contribuer à la résistance à l'insuline retrouvée dans le SOPK. Certains gènes interviennent dans la stéroïdogenèse, notamment ceux codant pour les cytochromes (CYP), tels que CYP11a, CYP17, CYP19. Ce qui joue un rôle clé dans la production excessive d'androgènes chez ces femmes et certains gènes sont impliqués dans l'action de ces hormones stéroïdiennes (gène aux récepteurs des androgènes, SHBG gène) qui modulent la réponse tissulaire aux androgènes. On retrouve aussi des gènes régulant l'action et la régulation des gonadotrophines (AMH, récepteur à la FSH et à la LH par exemple).

2.4.2) Facteurs épigénétiques

L'**épigénétique** regroupe des modifications biochimiques réversibles, comme la **méthylation de l'ADN** (acide désoxyribonucléique) ou la modification des protéines qui l'organisent, influençant l'activité des gènes **sans altérer la séquence d'ADN**.

Ces modifications sont modulées par l'âge, la durée et l'âge de début de l'exposition, l'environnement, le mode de vie ou par certaines maladies, et elles peuvent être **transmises lors des divisions cellulaires, voire entre générations**, bien que les mécanismes restent partiellement compris. (48)

Dans le cas du SOPK, des méthylations de l'ADN des différents tissus et types de cellules ont été identifiées, notamment celles du tissu ovarien, des cellules de la granulosa, de l'endomètre, du muscle squelettique, des cellules sanguines et même le sang du cordon ombilical dont la mère était atteinte du SOPK. Ces signatures épigénétiques pourraient prédisposer ces nourrissons à des troubles reproductifs, métaboliques et neuropsychiatriques.

D'autres études, faites sur les animaux évoquent une transmission de génération en génération du SOPK via des altérations épigénétiques des ovocytes et des spermatozoïdes qui implique des phénomènes de méthylation de l'ADN, de changements transcriptionnels et des modifications de petit ARN non codants.

L'identification de signatures épigénétiques et transcriptomiques chez les enfants de femmes atteintes de SOPK soutient l'idée que l'hérité épigénétique, en plus des facteurs génétiques, contribue au développement du SOPK. (49)

2.4.3) Facteurs environnementaux

Le manque d'activité physique ; un mauvais régime alimentaire (à savoir une grande consommation de produits riche en sel, en sucres simples et en graisses) ; la consommation de produits terminaux de glycation avancée (AGE) (47), qui sont des composés stables issus de réactions non enzymatiques entre sucres et protéines et impliqués dans l'inflammation et le stress oxydatif (50) ; ainsi que l'exposition à des perturbateurs endocriniens sont considérés comme des facteurs environnementaux du SOPK.

Concentrons-nous sur les perturbateurs endocriniens. En effet ces substances altèrent le système endocrinien en imitant le rôle des hormones et contribuent au développement de certaines pathologies, dont le SOPK. Même si certains perturbateurs endocriniens, comme le bisphénol A (BPA), ont une affinité plus faible pour leurs récepteurs hormonaux que les hormones naturelles, leur exposition à long terme reste préoccupante. Ces composés peuvent agir dans différents tissus **même à faibles doses**, et les périodes de développement, comme l'enfance, augmentent la sensibilité aux effets biologiques. C'est pourquoi les perturbateurs endocriniens sont aujourd'hui considérés comme des facteurs de risque majeurs de maladies métaboliques, endocriniennes et hormono-dépendantes, telles que l'obésité, le diabète, l'infertilité et certains cancers (51). Les femmes atteintes de SOPK présentent des concentrations plus élevées de BPA dans leurs fluides biologiques. D'autres perturbateurs endocriniens sont également retrouvés en plus grande quantité tels que : le perfluorooctanoate, le sulfonate de perfluorooctane, les PCB (polychlorobiphényles), les pesticides organochlorés et les hydrocarbures aromatiques polycycliques.(51)

Plus l'exposition est précoce et intense, plus le risque est élevé. Les perturbateurs endocriniens peuvent contribuer à plusieurs anomalies caractéristiques du SOPK :

- Résistance à l'insuline ; hyper androgénie
 - Inflammation de bas grade, qui pourrait participer à l'apparition du syndrome.
- (52)

- Obésité, liée à l'insulino-résistance, favorisant un excès d'androgènes et entraînant des troubles de l'ovulation. (53)

2.5) Complications et risque associés

Il existe plusieurs complications :

- **Surpoids** et obésité
- **Syndrome métabolique** (54), concerne environ **40 %** des femmes atteintes de SOPK

Le SM correspond à un ensemble de facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques, regroupés chez un individu. Il constitue un important facteur prédictif de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de stéatose hépatique non alcoolique.

Le diagnostic repose sur la présence d'une **obésité abdominale** (c'est à dire un périmètre abdominal supérieur à 94 cm chez l'homme, et supérieur à **80 cm** chez la femme), associée à au moins **deux des facteurs suivants** (55) :

-**Hypertriglycéridémie** : $\geq 1,50 \text{ g/L}$ (1,7 mmol/L).

-**HDL-cholestérol bas** : $< 0,40 \text{ g/L}$ (1,03 mmol/L) chez l'homme, $< 0,50 \text{ g/L}$ (1,29 mmol/L) chez la femme.

-**Hypertension artérielle** : $\geq 130/85 \text{ mmHg}$.

-**Hyperglycémie à jeun** : $\geq 1 \text{ g/L}$ (5,6 mmol/L), ou diabète de type 2 connu.

- **Risque cardiovasculaire** : Augmentation du risque d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux
- **Diabète de type 2**
- **Foie gras non alcoolique**
- **Anomalie lipidique** avec une augmentation de cholestérol ou de triglycérides (dyslipidémie)
- **Hypertension artérielle**, concerne **20 %** des femmes atteintes de SOPK
- **Infertilité**
- **Risque de grossesse plus compliquées** : Risque d'accouchement prématuré, de diabète gestationnel, de prééclampsie

- Augmentation du risque de **cancers hormonodépendant** tels que le cancer de l'endomètre, du sein et des ovaires
- **Dépression, anxiété** et troubles du comportement alimentaire (37)

2.6) Prise en charge thérapeutique du SOPK

2.6.1) Objectifs généraux de la prise en charge

A ce jour il n'existe aucun traitement pour soigner le SOPK, il est à visée symptomatique et permet d'améliorer la qualité de vie des patientes et ou d'en diminuer les symptômes.

Les objectifs thérapeutiques généraux sont de réduire l'hyper androgénie (acné, hirsutisme...) ; restaurer la fertilité et induire une ovulation en cas de désir de grossesse ; prévenir les complications métaboliques (glycémie) ; prévenir ou corriger un surpoids.

Une approche multidisciplinaire est souvent nécessaire, en effet l'intervention de plusieurs professionnels de santé permet une meilleure prise en charge (gynécologue, médecin généraliste, endocrinologue, diététicien, psychologue, pharmacien...)

2.6.2) Règles hygiéno diététiques

Le traitement de première intention est une modification de l'hygiène de vie, qui permet de corriger certains symptômes et permet de prévenir des complications du SOPK.

En effet, chez les femmes en surpoids, une perte de poids de 10% est recommandée car la perte de poids diminue le risque de développer un diabète de type 2 ou une stéatose hépatique non alcoolique (56). Cela va passer par une alimentation adaptée et équilibrée type méditerranéenne et la pratique d'une activité physique adaptée et régulière. Un diététicien et ou un nutritionniste sont fortement recommandés pour aider à l'accompagnement de ces femmes. La gestion du stress, l'amélioration de l'hygiène de vie a également un impact positif sur l'hyperandrogénie, l'ovulation, l'insulino résistance et sur l'humeur.

Il est important de rappeler que certaines femmes souffrent du SOPK mais ne sont pas en surpoids ou ne souffre pas d'obésité, mais elles doivent suivre une alimentation équilibrée et variée ainsi qu'une activité physique adaptée et régulière afin de prévenir des complications.

En cas d'absence de résultats ou si les résultats sont insuffisants, les traitements médicamenteux sont prescrits.

2.6.3) Traitements médicamenteux conventionnels

En cas de troubles du cycle, d'hirsutisme et d'acné, le traitement de première intention est la pilule oestropogestative, elle a le but de réguler les cycles. En cas de non-efficacité, ou si la pilule ne convient pas à la patiente, le médecin peut prescrire des **anti-androgènes** tels que l'acétate de cyprotérone ou la drospirénone. Cependant l'acétate de cyprotérone augmente le risque de méningiome, il est donc contre indiqué en cas d'antécédent de méningiome. Les **contraceptifs oestropogestatifs** ne sont pas appropriés aux femmes atteintes d'un SM ou d'une insulino résistance sévère.

Les **antis androgènes** sont de plus en plus prescrits car ils peuvent être utilisés en cas de SM ou d'insulino résistance et ils permettent de réduire l'excès d'androgènes. Ils sont utilisés en cas d'acné et d'hirsutisme. Les molécules utilisées sont la spironolactone et le finastéride. Des traitements locaux peuvent également être prescrits en cas d'acné. L'épilation, les crèmes dépilatoires voir l'épilation au laser peuvent être conseillées pour l'hirsutisme.

Certaines patientes présentent de l'insulino résistance, sans diagnostique de diabète, et la metformine peut être prescrite afin d'améliorer la sensibilité à l'insuline.

En cas de désir de grossesse :

Les femmes souffrant de SOPK ont souvent recours à la PMA (procréation médicalement assistée). Les traitements prescrits sont des inducteurs d'ovulation (stimulation ovarienne), tels que le citrate de clomifène (Clomid ®) ; le létrazole (inhibiteur de l'aromatase) ; mais également des hormones (gonadotrophines) injectables pour stimuler directement l'ovulation. Il existe également en dernier recours la chirurgie ovarienne par « drilling » qui consiste à faire des micro-perforations dans l'ovaire dans le but d'induire des ovulations normales. Il s'agit d'une coelioscopie. Elle ne se fait que dans des cas très précis et souvent en dernière intention. (56)

Les techniques de PMA, telles que la fécondation *in vitro*, peuvent être proposées aux patientes et aux couples comme alternative à la chirurgie ou lorsque les traitements médicamenteux ne sont pas efficaces.

2.6.4) Approches complémentaires

a) Compléments alimentaires et phytothérapie

Certains compléments alimentaires et certaines plantes peuvent aider à soulager les symptômes du SOPK, notamment l'insulino résistance, le taux de cholestérol, l'anxiété, les troubles du sommeil.

b) Acupuncture :

En plus d'une activité physique régulière et adaptée l'acupuncture a démontré être efficace sur le stress, l'anxiété et les troubles dépressifs que peuvent présenter les femmes avec un SOPK. En effet en stimulant le nerf vague il y a une inhibition de la libération de cytokines pro inflammatoires ce qui exerce une influence dans le diabète associé au SOPK et dans la dépression. (34,57)

c) Microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal a également un rôle à jouer. En effet plusieurs études ont montré qu'une altération de la flore intestinale (dysbiose) est présente en cas de SOPK. Un équilibre du microbiote intestinal peut avoir des effets bénéfiques sur les symptômes du SOPK et permettre une amélioration de la qualité de vie de ces femmes. Une supplémentation en probiotiques à un réel effet bénéfique sur le taux de testostérone et celle en prébiotique a un impact bénéfique sur la glycémie à jeun, les taux sériques de cholestérols totaux, triglycérides et HDL cholestérol. (34)

d) Approche psychologique :

En cas d'anxiété et ou de troubles dépressifs, la consultation avec un psychologue et/ou un psychiatre doit être fortement recommandée afin de suivre ces symptômes et d'accompagner la patiente, voir initier un traitement. (56)

2.7) Impact psychologique sur la patiente

Les femmes atteintes de SOPK présentent un risque accru de troubles psychiques, notamment d'anxiété, de dépression, et de développement du trouble du comportement alimentaire (boulimie, anorexie) (34). Ces manifestations psychologiques sont en grande partie liées aux symptômes de cette pathologie (acné, hirsutisme, alopécie, infertilité...). Ils affectent profondément l'image corporelle et l'estime de soi. Par ailleurs les troubles du sommeil fréquemment rencontrés, affectent également la qualité de vie.

Certaines études ont mis en évidence des atteintes cognitives chez les patientes souffrant de SOPK, se manifestant notamment par une altération de l'attention, de la mémoire, ainsi que des fonctions exécutives, ce qui a des conséquences sur la vie quotidienne. Ces altérations sont documentées par des examens d'imagerie cérébrale. (58)

Dans ce contexte, un suivi psychologique et ou psychiatrique peut s'avérer essentiel car il permet non seulement de dépister plus rapidement les troubles associés mais également d'accompagner la patiente vers une meilleure acceptation des manifestations de sa pathologie et ainsi d'améliorer sa qualité de vie. C'est ainsi que s'articule un des rôles du pharmacien dans l'accompagnement des patientes dans cette pathologie car en tant que professionnel de santé de proximité il est un acteur majeur dans la détection de premiers signes de mal-être, de détresse, au comptoir et il oriente la patiente vers des structures appropriées en cas de besoin.

Comme nous l'avons vu, le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la santé humaine et un déséquilibre de celui-ci peut engendrer des pathologies, et presque tous les organes sont touchés. Nous allons poursuivre notre étude dans son impact dans le SOPK et illustrer les conséquences que ce déséquilibre peut avoir à travers quelques études récentes.

3) Modifications du microbiote intestinal et lien avec le syndrome des ovaires polykystiques

3.1) Différence entre le microbiote des femmes atteintes de SOPK et celui des femmes témoins (non atteintes)

Ces dernières années, un intérêt croissant s'est porté sur le rôle qu'a le microbiote intestinal dans la physiopathologie de plusieurs maladies dont le syndrome des ovaires polykystiques, et son impact sur celle-ci.

Comme il a été vu, le microbiote intestinal joue un rôle central dans le maintien de l'équilibre immunitaire, hormonal et métabolique. Plusieurs études suggèrent que celui-ci présentait des différences notamment dans sa composition, ce qui engendrait des dysbioses chez les femmes ayant le SOPK. Cette perturbation pourrait être à l'origine de l'installation et de l'aggravation des désordres métaboliques et hormonaux observés dans ce syndrome.

Ainsi, nous allons mettre en lumière les données issues d'études récentes qui examinent la particularité du microbiote intestinal de femme atteinte du SOPK afin de mettre en évidence les déséquilibres observés et les mécanismes qui peuvent expliquer le lien entre altération du microbiote intestinal et manifestations cliniques du SOPK.

3.1.1). Caractéristiques du microbiote intestinal chez les femmes atteintes du SOPK (études)

a) Diversité microbienne

Chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, plusieurs études ont mis en évidence des altérations spécifiques du microbiote intestinal, suggérant l'existence d'une dysbiose caractéristique.

Tout d'abord, il a été constaté une diminution significative de la **diversité microbienne** intestinale chez la femme ayant le SOPK. Cette réduction concerne aussi bien la diversité alpha, qui reflète la richesse et l'hétérogénéité interne du microbiote, que la diversité phylogénétique. En particulier des baisses notables des **indices de Shannon** (estimation de la richesse et de l'uniformité) et de **Faith PD** (diversité phylogénétique) ont été rapportés par rapports aux femmes non atteintes (59). Une méta analyse regroupant 19 études (impliquant 617 femmes avec le SOPK

et 439 femmes témoins, n'ayant pas le SOPK) confirment ces informations en montrant une réduction significative des **indices de Chao1** (richesse microbienne), de **Shannon** et du nombre d'unités taxonomiques opérationnelles (OTUs). (60)

Dans l'étude de la diversité microbienne, l'indice de Shannon évalue la diversité effective en tenant compte à la fois de la richesse en espèces et de leur répartition relative, tandis que l'indice de Chao1 est un estimateur de richesse qui corrige les biais d'échantillonnage en intégrant les espèces rares, fournissant ainsi une estimation du nombre total potentiel d'espèces présentes.(61)

Toutefois, certaines études n'ont rapporté **aucune différence significative** de **diversité beta** entre les femmes atteintes de SOPK et les témoins, cette dernière reflétant les variations de composition entre communautés microbiennes. A l'inverse, d'autres travaux, notamment basés sur des approches métagénomiques, mettent en évidence une séparation nette des profils microbiens entre patientes et témoins, observés par analyse de la bêta-diversité (PCoA). (62)

Ces différences laissent supposer une dysbiose potentiellement associée au SOPK, en lien non seulement avec les déséquilibres hormonaux (hyperandrogénie, hyperinsulinémie), mais également avec des facteurs métaboliques tels que l'obésité.

b) Taxonomie :

Sur le plan taxonomique, un **enrichissement** de certaines bactéries potentiellement pro-inflammatoires a été observé, notamment ***Escherichia (E.coli)*** ; ***Shigella*** (21,63,64), ***Bacteroides (Bacteroides fragilis), Parabacteroides, Fusobacterium*** (21,64), ***Clostridium*** (il est à noter qu'il existe des espèces pathogènes comme ***C.difficile*** ou encore ***C.perfringens*** mais des espèces bénéfiques comme ***C.leptum***).(64)

Fusobacterium est une bactérie impliquée dans la promotion de l'inflammation et de l'augmentation de la perméabilité intestinal et des troubles métaboliques. (65)

Bacteroides fragilis est entérotoxinogène, il possède un gène toxique qui code pour la fragilysine et a été associé à différentes maladies. (65)

Bacteroides vulgatus lui dans un modèle murin altère le métabolisme des acides biliaires et la réponse immunitaire de l'hôte.(21,65)

En revanche, une **diminution** significative de bactéries considérées comme bénéfiques pour la santé intestinale et métabolique a été rapportée, telles que certaines bactéries symbiotiques : *Bifidobacterium spp* ; *Lactobacillus spp* ; *Prevotella* ; *Clostridium leptum*. Cette réduction semble être plus importante chez les femmes atteintes de SOPK présentant un excès de poids (64). D'autres bactéries bénéfiques pour l'hôte sont également diminuées : *Akkermansia muciniphila* ; *Faecalibacterium prausnitzii* ; *Desulfovibrio spp*. (21,63,64)

c) **Acide gras à chaîne courte** :

La perte d'équilibre dans l'écosystème intestinal se traduisait aussi par la **diminution des bactéries productrices d'AGCC** qui métabolisent les acides biliaires (65). Exemples de ces bactéries : *Butyricimonas*, *Blautia*, *Coprococcus* et *Faecalibacterium prausnitzii*. Elles ont été identifiées dans les études de **séquençage 16 S** et génèrent les AGCC, tels que l'acéate, le propionate et le butyrate.

Les AGCC, contribuent à réduire l'inflammation et à renforcer la barrière intestinale en favorisant la libération de médiateurs immunitaires protecteurs.

La bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* possède des propriétés bénéfiques, anti-inflammatoires, ce qui permet de soutenir l'homéostasie immunitaire des muqueuses. Il est producteur de butyrate, AGCC qui réduit le stress oxydatif et l'activité pro inflammatoire en maintenant l'intégrité de la paroi intestinale car il limite la translocation de certaines bactéries. Il agit également sur la régulation immunitaire et la sensibilité à l'insuline. (66)

d) **Interleukine 22 (IL-22)** :

Certaines études soulignent également une **altération du métabolisme des acides biliaires** et une réduction de la production d'interleukine-22 (IL-22). En effet l'IL-22 est produite par les cellules lymphoïdes innées intestinales en réponse à des dérivés biliaires, et elle joue un rôle protecteur en améliorant les désordres métaboliques associés au SOPK. (67). Elle est impliquée dans la régénération de l'épithélium intestinal. Ces anomalies métaboliques semblent corrélées à une

composition microbienne défavorable, ce qui accentue le déséquilibre immuno-métabolique dans le SOPK.

À l'inverse, chez les femmes témoins, le microbiote se caractérise par une **plus grande stabilité et une richesse en souches anti-inflammatoires**, contribuant à un profil métabolique plus protecteur.

e) Climat inflammatoire :

La baisse de ces métabolites, couplée à une altération du métabolisme des acides biliaires et une réduction de l'IL-22 (67), pourrait favoriser un **climat inflammatoire**, ce qui participe à l'aggravation des troubles métaboliques et hormonaux su SOPK.

Notons également que « **l'estrobolome** », cet ensemble des gènes bactériens intestinaux, capable de métaboliser les œstrogènes est lié à des maladies gynécologiques dont le SOPK. Environ 60 genres bactériens dont *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* et *Lactobacillus* peuvent coder des enzymes comme β -glucuronidase et la β -galactosidase qui influencent le métabolisme des œstrogènes. Or ces bactéries sont modifiées chez les patientes atteintes du SOPK.

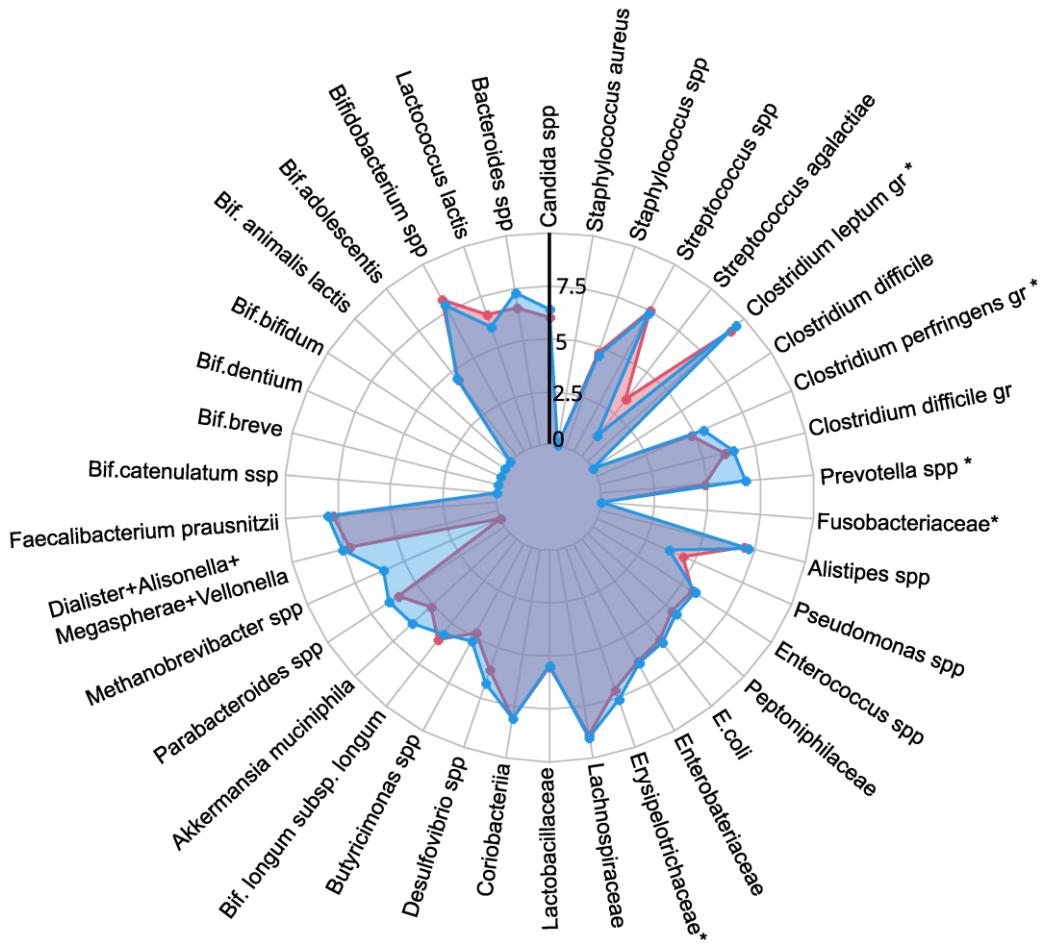


Figure 14 : Influence du SOPK sur la proportion de souches microbiennes chez les femmes SOPK (rouge) et témoins (bleu) évaluée par PCR fécale (64)

Ce graphique en radar (Figure 14), établi sur une échelle logarithmique, illustre les valeurs médianes du nombres d'UFC pour différents genres bactériens identifiés dans les échantillons fécaux de femmes atteintes de SOPK (courbe rouge, $n = 69$) et de femmes témoins en bonne santé (courbe bleue, $n = 18$). Les résultats représentent le nombre moyen de copies d'amplicons génétiques spécifiques obtenus par PCR quantitative en temps réel à partir d'un gramme de matière fécale. Les différences significatives entre les deux groupes sont marquées par un astérisque (*) ($p < 0,05$). On observe globalement une réduction de plusieurs souches bénéfiques notamment *F.prausnitzii*, *A.muciniphila*, *Desulfovibrio spp* et *Prevotella spp*. A l'inverse, certaines bactéries comme *Pseudomonas spp*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp*, ainsi que des souches opportunistes telles que *Staphylococcus spp*, présentent une augmentation.(64)

Les différences entre les groupes ne sont pas toujours visibles sur le graphique car l'échelle logarithmique réduit les écarts et les valeurs médianes lissent les

variations individuelles. Toutefois, les analyses statistiques ($p < 0,05$) confirment bien une diminution significative de certaines bactéries bénéfiques chez les femmes atteintes de SOPK.

En conclusion, les études montrent que le microbiote des femmes atteintes du SOPK présente une diversité réduite. Cet équilibre fragilisé favorise la prolifération de pathogènes opportunistes, tout en entraînant un déclin des bactéries bénéfiques, un déséquilibre accentué par des facteurs génétiques et épigénétiques.

3.1.2) Tableau récapitulatif des différences observées

La comparaison du microbiote intestinal entre les femmes atteintes du SOPK et les femmes non atteintes met en évidence des différences quantitatives et qualitatives significatives. Ces divergences sont souvent rapportées dans des études cas-témoins ayant recours au séquençage de l'ARN ribosomal 16S pour analyser la composition bactérienne fécale. Elles suggèrent que la dysbiose intestinale observée dans le SOPK ne relève pas uniquement de la variabilité individuelle, mais d'un profil microbien distinct.

Ci-dessous un tableau récapitulatif de ces principales différences. Bien qu'il existe quelques contradictions entre les souches selon les études mais globalement certaines souches apparaissent de manière récurrente. On observe notamment des altérations significatives telles que la production des AGCC, la diminution de l'IL 22 et la réduction de la synthèse des acides biliaires.

Tableau 1 Résumé des études examinant la composition du microbiote intestinal dans le SOPK

De : [Le microbiote intestinal : un acteur caché du syndrome des ovaires polykystiques](#)

Auteur	Pays	Caractéristiques de l'échantillon	Technique	Résultats	Référence
Lui, F., et Li, Y. (2021)	Chine	SOPK-IR ($n = 14$), SOPK-NIR ($n = 12$), Contrôle ($n = 10$)	Séquence d'ARN 16 S V3-V4	↑ Entérocoque, <i>Rothia</i> , <i>Ruminocoque</i> ↓ <i>Prevotella</i>	[48]
Fangyuan et coll., (2019)	Chine	SOPK ($n = 10$), MSA-SOPK ($n = 10$), témoin ($n = 10$)	Séquence d'ARN 16 S V3-V4	↑ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Prevotella</i> , <i>Faecallibacterium</i>	[48]
Liu et al., (2017)	Chine	SOPK non obèse ($n = 12$), SOPK obèse ($n = 21$), témoin non obèse ($n = 9$), témoin obèse ($n = 6$)	Séquence d'ARN 16 S V3-V4	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Escherichia</i> / <i>Shigella</i> et <i>Streptococcus</i> ↓ <i>Akkermansia</i> et <i>Ruminococcaceae</i>	[19]
Zeng et al., (2019)	Chine	SOPK-IR ($n = 9$), SOPK-NIR ($n = 8$), Contrôle ($n = 8$)	Séquence d'ARN 16 S V3-V4	↑ <i>Bactéroidacées</i> ↓ <i>Prévertillacées</i>	[41]
Lindheim et al., (2017)	Autriche	SOPK ($n = 24$), témoin ($n = 19$)	Séquence d'ARN 16 S V1-V2	↓ Embranchements <i>Tenericutes</i> (ML6151-28), Embranchements <i>Bacteroides</i> (S24-7)	[57]
Mammadova et al., (2021)	Turquie	SOPK maigre ($n = 22$), témoin ($n = 24$)	Séquence d'ARN 16 S V3-V4	↑ Groupe XVII de <i>Clostridium</i> , ↓ <i>Clostridium sensustricto</i> & <i>Roseburia</i>	[58]
Dong, S., et al. (2021)	Chine	SOPK ($n = 45$). Témoin ($n = 37$)	Séquençage de l'ARN 16 S	↑ <i>Ruminococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Firmicutes</i>	[59]
Yu, Z., et al. (2022)	Chine	SOPK ($n = 20$), témoin ($n = 20$)	Séquençage de l'ARN 16 S V3-V4	↑ <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Megamonas</i>	[60]

Tableau 2 : Tableau synthétique des études sur le microbiote intestinal chez les femmes SOPK (68)

En conclusion l'ensemble des données issues de la littérature suggère que le microbiote intestinal des femmes atteintes du SOPK présente un profil distinct, marqué par une baisse de la **diversité bactérienne**, une **diminution des souches bénéfiques** et une **augmentation des bactéries pro-inflammatoires**. Cette dysbiose semble favoriser un environnement propice à l'inflammation chronique, à la résistance à l'insuline et à des perturbations métaboliques plus larges. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un lien bidirectionnel entre altérations du microbiote intestinal et les manifestations systémiques du SOPK.

Comparativement aux femmes non atteintes, les patientes SOPK présentent des altérations significatives non seulement sur le plan taxonomique, mais aussi fonctionnel, en particulier concernant la **production d'AGCC**, le métabolisme des **acides biliaires** et la diminution de production des **IL-22**. Ces différences microbiennes pourraient ainsi contribuer au développement ou à l'aggravation du tableau clinique du SOPK, faisant du microbiote un acteur clé dans la physiopathologie de ce syndrome et une piste prometteuse pour de futures approches thérapeutiques.

3.2) Conséquences de la dysbiose sur le SOPK

3.2.1) Impact sur le métabolisme hormonal (hormones, androgènes, estrogènes...)

La dysbiose intestinale observée dans le SOPK contribue à des déséquilibres hormonaux majeurs, notamment en perturbant le métabolisme des hormones sexuelles. Nous allons donc aborder dans cette partie, l'altération du microbiote qui joue un rôle clé dans l'apparition et l'entretien des anomalies endocriniennes caractéristiques du syndrome.

L'hyperandrogénie, symptôme central du SOPK, participe au diagnostic clinique et se manifeste par une anovulation, une acné ou encore un hirsutisme. Sur le plan physiopathologique, la réduction de la diversité microbienne et la modification du ratio ***Bacteroidetes/Firmicutes*** (augmenté) entraînent une diminution de la production d'AGCC et une augmentation de la perméabilité intestinale. Cette dernière favorise le passage des LPS dans la circulation (Figure 15), activant le NFkB et induisant une réponse inflammatoire chronique. Ce contexte pro-inflammatoire, associé à une résistance à l'insuline, stimule la stéroïdogenèse androgénique dans les cellules thécales ovariennes (68), renforçant ainsi l'hyperandrogénie observée chez les femmes atteintes de SOPK.

Par ailleurs, il a été démontré qu'une abondance accrue des familles *Bacteroidaceae* et du genre *Raoultella* dans le microbiote intestinal est positivement corrélée aux taux sériques de testostérone (69). Cette perturbation est d'autant plus marquée que les femmes atteintes de SOPK présentent généralement un nombre accru de *Bacteroidetes*, contribuant au maintien de l'hyperandrogénie.

De plus, une moindre diversité alpha du microbiote intestinal est associée à des taux plus élevés d'androgènes (70), bien que le lien de causalité entre hyperandrogénie et dysbiose reste incertain.

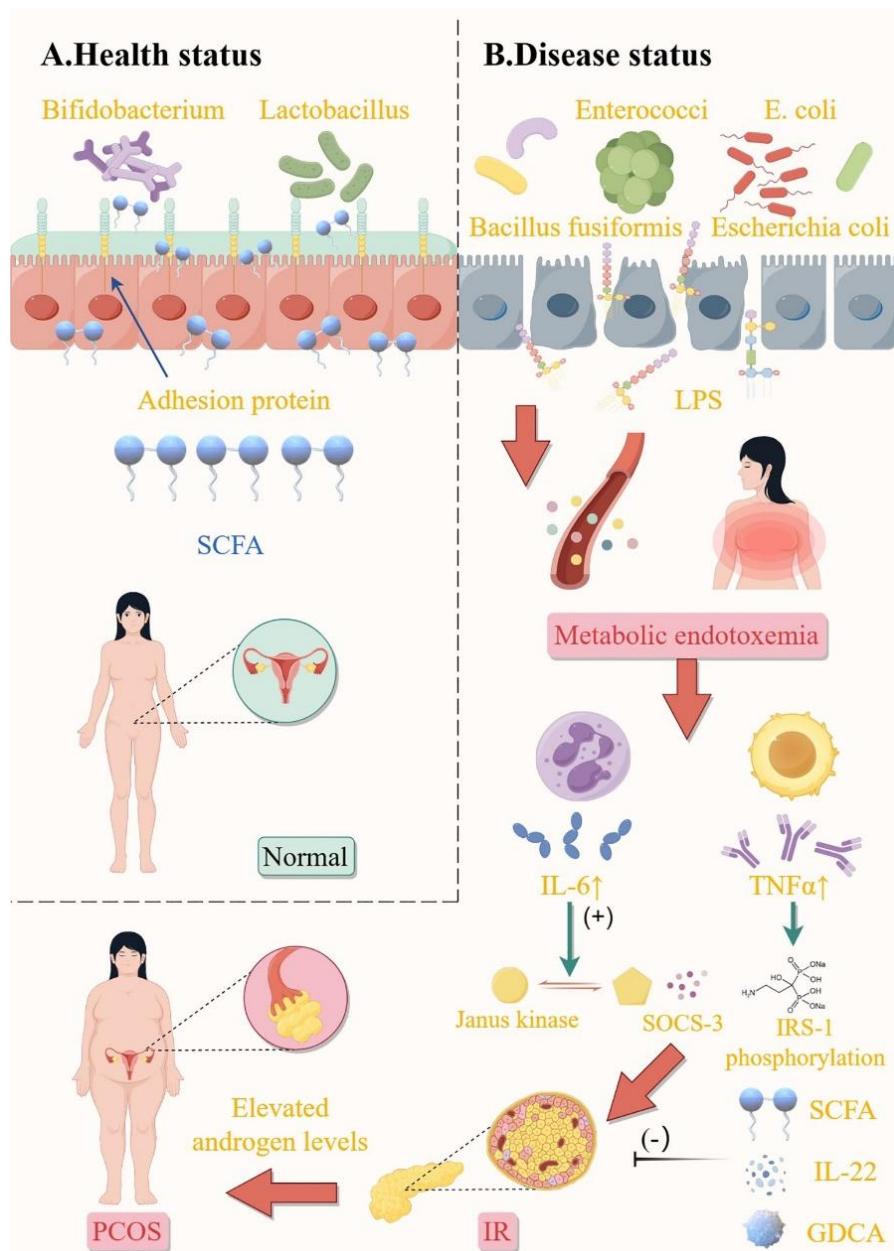


Figure 15 : Influence du microbiote intestinal sur l'hyperandrogénie chez les patientes atteintes de SOPK : (A) état de santé normal, (B) SOPK (70)

L'abondance du genre *Candleria* a été associée à des concentrations circulantes plus élevées d'androstènedione, suggérant un rôle potentiel de cette bactérie dans la régulation du métabolisme androgénique (70). Ces observations soulignent la dimension fine des interactions génomiques bactériennes et hormonales.

Le microbiote intestinal intervient également dans le métabolisme des œstrogènes via le cycle entéro-hépatique, en modulant leur activation par les β -glucuronidases (21). Dans le SOPK, ce processus est souvent altéré : une activité anormale de ces enzymes peut modifier la biodisponibilité des œstrogènes, entraînant

des taux sériques instables et généralement insuffisants pour assurer une régulation adéquate de la fonction ovarienne et de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ainsi le double déséquilibre, caractérisé par l'hyperandrogénie et l'altération du métabolisme des œstrogènes constitue un mécanisme clé de la physiopathologie du SOPK et souligne le rôle déterminant du microbiote intestinal dans la régulation endocrinienne de ce syndrome.

3.2.2) Impact sur le système métabolique

La dysbiose intestinale observée chez les femmes atteintes du SOPK influence profondément l'équilibre métabolique, en particulier le métabolisme énergétique, glucidique, lipidique et celui des acides biliaires.

a) Métabolisme glucidique et lipidique :

Sur le plan du métabolisme énergétique et de l'homéostasie glucidique, les patientes atteintes de SOPK présentent une augmentation du rapport *Bacteroidetes/Firmicutes*, corrélée à l'obésité et à la résistance à l'insuline. Bien que certains genres, tels que *Prevotella*, soient capables de produire des AGCC bénéfiques, leur concentration globale est souvent réduite dans cette pathologie. Or, les AGCC jouent un rôle central dans la régulation énergétique et la sensibilité à l'insuline.

Les AGCC jouent un rôle clé dans la régulation du métabolisme énergétique. Ils sont absorbés par les cellules coliques via des récepteurs couplés aux protéines G présentes sur les cellules entéroendocrines, ce qui stimule la sécrétion d'hormones intestinales telles que le GLP-1 (glucagon Like Peptide-1), le PYY (peptide YY) (Figure 16) le GABA et la sérotonine. Ces hormones contribuent à réduire la production hépatique de glucose, à améliorer son absorption périphérique et à réguler l'appétit. Les AGCC favorisent également la sécrétion de leptine par les adipocytes et d'insuline par les cellules pancréatiques, tout en activant le tissu adipeux brun pour augmenter la dépense énergétique et limiter la prise de poids. Par ailleurs, ils améliorent la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire et hépatique, consolidant ainsi leur rôle dans l'homéostasie énergétique et glucidique (71).

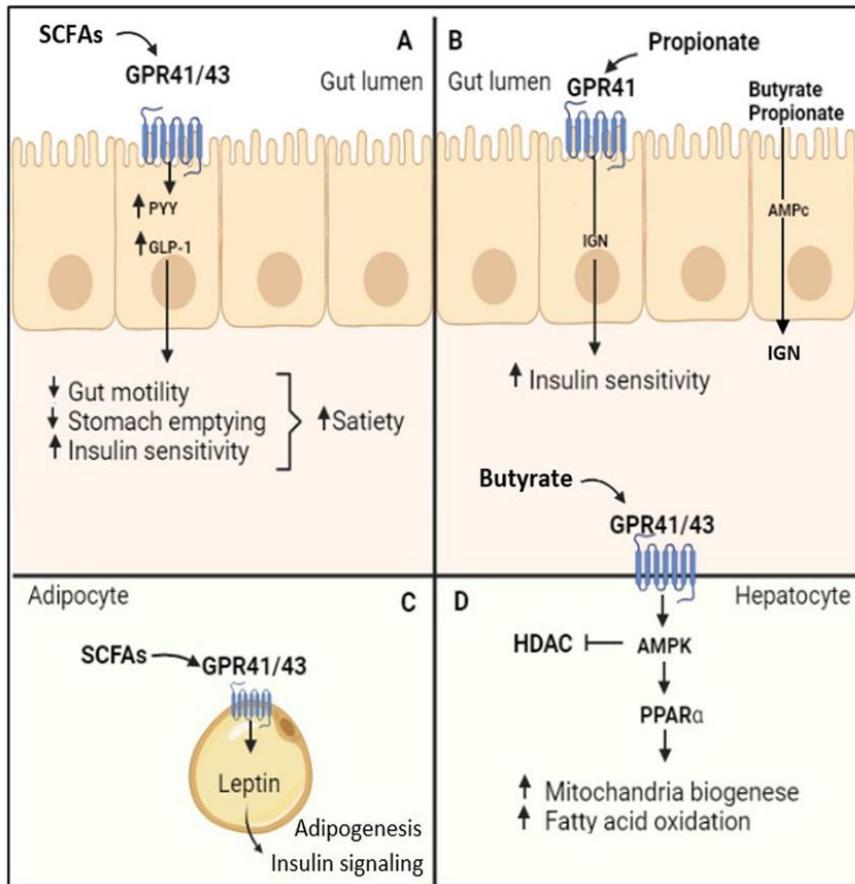


Figure 16 : Mode d'action des AGCC (SCFAs) (72)

Les AGCC favorise la production d'IL-22 dans les cellules T CD4, ce qui maintient l'homéostasie métabolique. (71)

Parallèlement, l'excès de LPS issus de certaines bactéries peut activer le récepteur TLR4 (Toll Like Receptor-4), induisant une inflammation chronique qui perturbe la signalisation insulinique et exacerbe la résistance à l'insuline.

En ce qui concerne le métabolisme lipidique, la diminution des *Firmicutes* productrices de butyrate entraîne une baisse des AGCC et, par conséquent, une moindre activation du récepteur GPR43, normalement impliqué dans l'inhibition de la lipolyse et le maintien de l'homéostasie lipidique.

De plus, la réduction de bactéries telles que *Prevotella* limite la capacité intestinale à métaboliser efficacement les lipides alimentaires, contribuant au déséquilibre lipidique observé dans le SOPK.

b) Métabolismes des acides biliaires :

Enfin, le métabolisme des acides biliaires est également altéré. En condition normale, les acides biliaires secondaires, par leur forte activité de signalisation, activent les récepteurs TGR5 (Takeda G Protein-coupled Receptor 5) et FXR (farnesoid X receptor), stimulant la sécrétion d'incrétines telles que le GLP-1 et améliorant ainsi la sensibilité à l'insuline. Chez les patientes atteintes de SOPK, une dysbiose intestinale s'accompagne d'une abondance accrue de gènes codant pour les hydrolases des sels biliaires (BSH), favorisant la déconjugaison et l'accumulation d'acides biliaires primaires au détriment des acides secondaires (Figure 17). Ce déséquilibre perturbe la signalisation via TGR5 et FXR, entraînant une diminution de la sécrétion de GLP-1, une dérégulation du métabolisme du glucose et de la synthèse de glycogène hépatique, ainsi qu'une résistance à l'insuline. Ces altérations métaboliques contribuent à l'hyperandrogénie et aux troubles de l'ovulation caractéristiques du SOPK. (73)

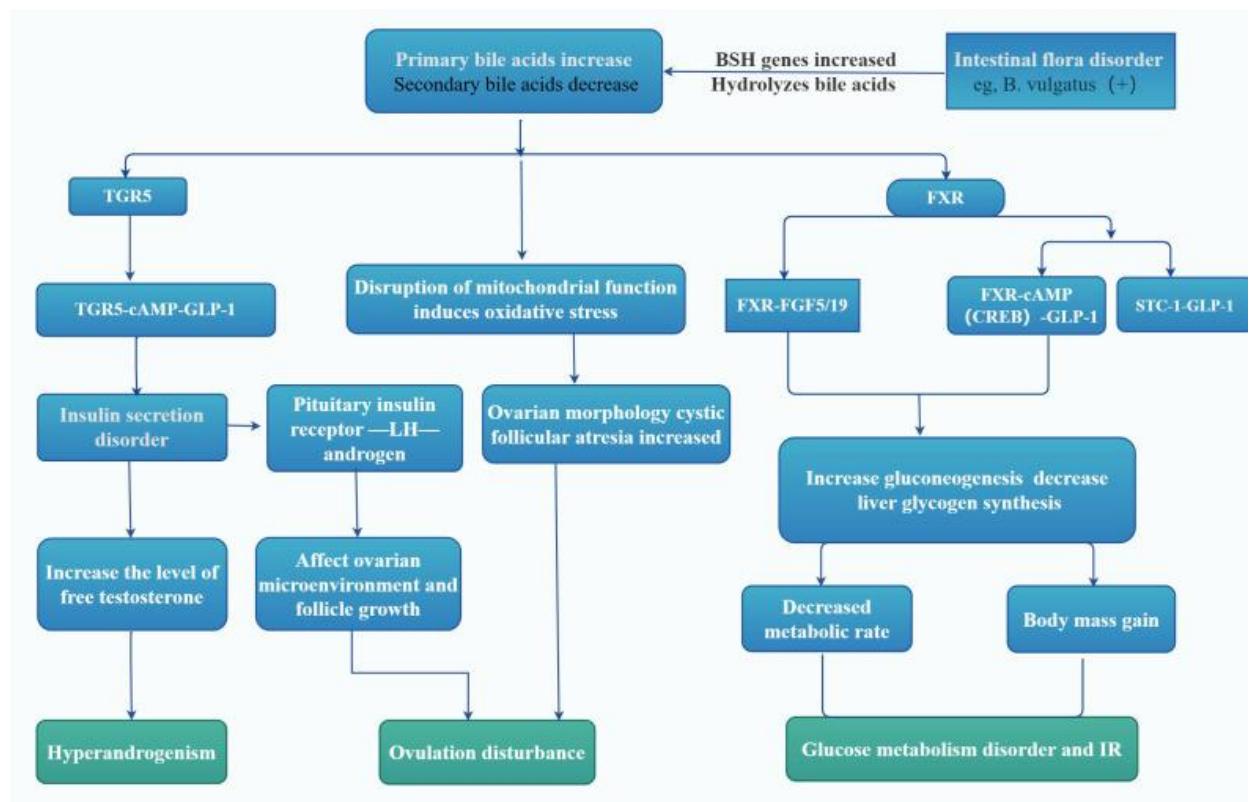


Figure 17 : Rôle du microbiote dans la régulation des acides biliaires via les récepteurs (70)

Il est prouvé que les taux de GLP-1 sont souvent diminués chez les femmes ayant le SOPK, or ceux-ci participe au bon déroulement du cycle menstruel et de la fertilité (71,74).

Chez les patientes atteintes de SOPK, l'obésité s'accompagne de modifications spécifiques du microbiote intestinal, avec une diminution de la diversité et de certaines bactéries bénéfiques telles qu'*Akkermansia* et une augmentation de genres potentiellement pro-inflammatoires telles que *Bacteroides*, *Escherichia* et *Shigella*. (71). Ces altérations sont associées à l'IMC, à une perturbation du métabolisme des acides biliaires et à un état inflammatoire chronique, pouvant influencer la perméabilité intestinale et le profil hormonal.

Dans l'ensemble, la dysbiose intestinale agit comme une des causes centrales des désordres métaboliques associés au SOPK, en perturbant plusieurs aspects clés, à savoir l'inflammation, le métabolisme énergétique et l'équilibre lipidique. (73)

3.2.3) Impact sur l'ovulation et la fertilité

La dysbiose chez les femmes atteintes de SOPK ont également un lien avec les troubles de l'ovulation chez ces femmes, et en conséquence ce qui peut diminuer la fertilité de celles-ci. Dans cette partie nous allons analyser l'impact de cette dysbiose sur le cycle ovulatoire de la femme et son impact sur la fertilité de celle-ci.

La littérature récente met en évidence que la dysbiose intestinale joue un rôle déterminant dans les troubles de l'ovulation et l'infertilité féminine, notamment dans le contexte du SOPK. En effet une altération de la composition du microbiote, caractérisée par une baisse de diversité alpha et un déséquilibre du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, entraîne une modification de la production de métabolites clés tels que les AGCC et les acides biliaires. Ces métabolites agissent directement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien en modulant la sécrétion de GnRH, LH et FSH, perturbant ainsi la régulation hormonale indispensable à l'ovulation. (69)

De plus, l'augmentation des LPS circulants favorise un état inflammatoire chronique susceptible d'altérer la fonction ovarienne et la qualité ovocytaire. Parallèlement, l'estrobolome est profondément modifié, réduisant la biodisponibilité hormonale nécessaire au développement folliculaire et à l'implantation embryonnaire.

Ces perturbations expliquent en partie la fréquence accrue de l'anovulation, et des difficultés de conception chez les patientes atteintes de SOPK. (69)

Dans le SOPK, le microbiote intestinal apparaît comme un acteur clé de la fertilité et de la grossesse. En situation d'équilibre, il contribue à la tolérance immunitaire maternelle en stimulant l'expansion des lymphocytes T régulateurs et la production de cytokines anti-inflammatoires (par exemple IL-10), conditions indispensables à l'implantation embryonnaire et au bon développement placentaire. Cependant, la dysbiose fréquemment observée chez les patientes atteintes de SOPK favorise une activation immunitaire excessive (notamment par l'accumulation de LPS bactériennes) et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, pouvant compromettre la fécondation et augmenter le risque de complications obstétricales comme la fausse couche précoce, le retard de croissance intra-utérin ou la prééclampsie.

Par ailleurs, les altérations métaboliques induites par ce déséquilibre (Figure 18), notamment une résistance à l'insuline, s'ajoutent aux troubles hormonaux caractéristiques du SOPK, renforçant son impact négatif sur la fertilité et les issues périnatales. (22)

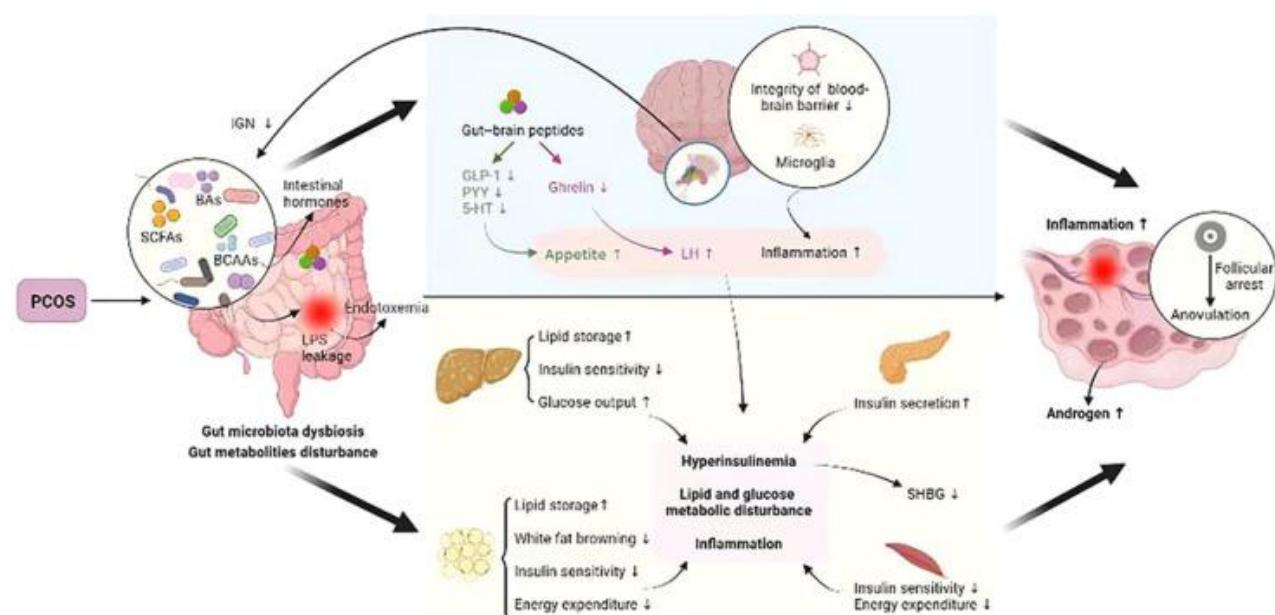


Figure 18 : Interaction entre le SOPK et les métabolites du microbiote intestinal
(69)

Chez les femmes atteintes de SOPK, déjà exposées à un déséquilibre hormonal, métabolique, la fertilité est négativement influencée par la dysbiose du microbiote notamment provoquée par des facteurs tels que l'alimentation pauvre en fibres ou riche en graisses, les antibiotiques ou encore l'exposition à des perturbateurs endocriniens (telles que le BPA ou encore les phtalates). En plus de réduire la production d'AGCC et d'altérer la tolérance immunitaire, ces perturbations favorisent l'inflammation, les déséquilibres hormonaux et augmentent le risque de la mauvaise implantation de l'embryon ou de fausse couche, soulignant l'importance de l'axe intestin-reproduction dans le SOPK.

Par l'intermédiaire de voies complexes impliquant le système nerveux, endocrinien, métabolique et immunitaire (Figure 19), la dysbiose intestinale peut ainsi favoriser la survenue de troubles gynécologiques tels que le SOPK, augmentant le risque d'infertilité. (69)

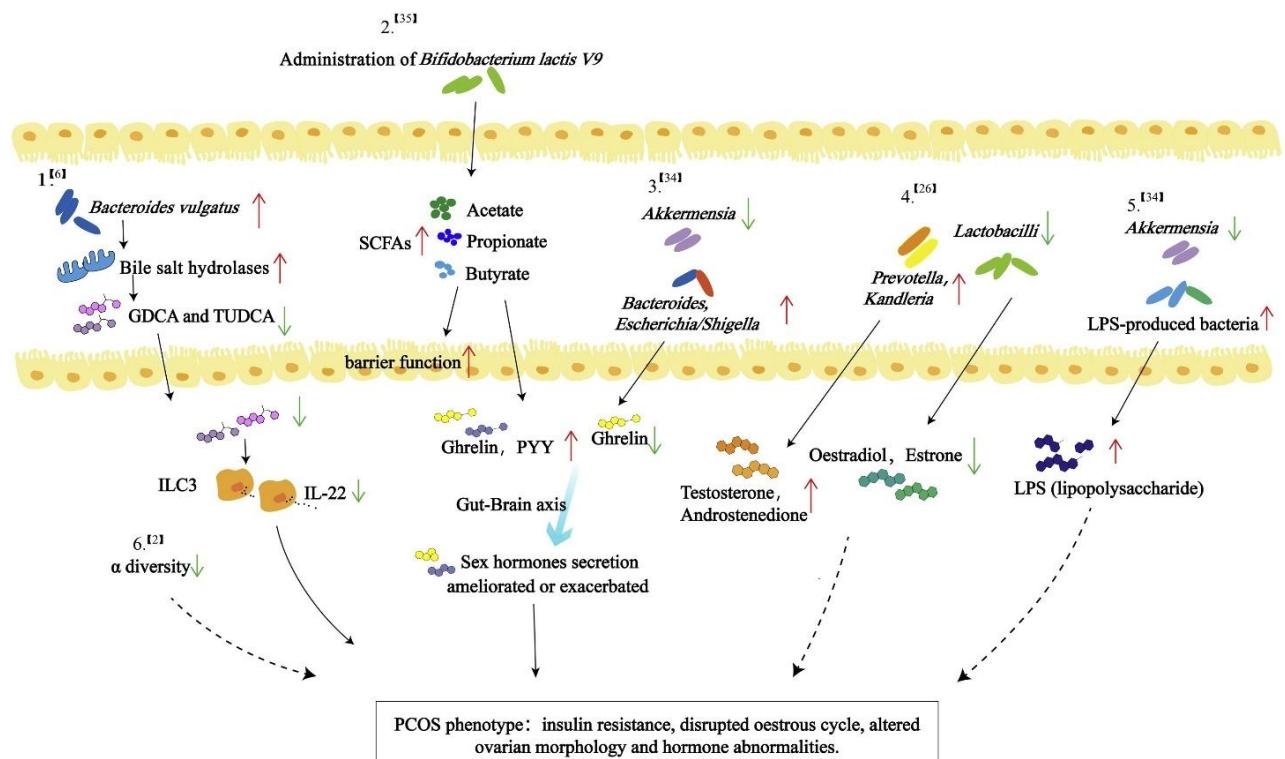


Figure 19 : Voies et mécanismes par lesquels le microbiote intestinal influence les phénotypes du SOPK (75)

Sur cette image ci-dessus (Figure 19) nous constatons que les modifications du microbiote intestinal dans le SOPK incluent : une augmentation de *Bacteroides vulgatus* entraînant une baisse d'IL-22 et une résistance à l'insuline (1) ; la stimulation

des bactéries productrices d'AGCC par des probiotiques, favorisant la libération de ghréline et PYY et améliorant la sécrétion des hormones sexuelles (2) ; l'augmentation de *Bacteroides* et *Escherichia/Shigella* et la diminution d'*Akkermansia*, réduisant la ghréline et pouvant aggraver les symptômes (3) ; une hausse de *Prevotella* et une baisse de *Lactobacilles* modifiant les taux de testostérone et d'œstrogènes (4) ; l'augmentation des bactéries productrices de LPS et la diminution d'*Akkermansia* induisant des troubles métaboliques et résistance à l'insuline (5) ; et enfin, une diminution de la diversité bactérienne α, perturbant la fonction intestinale et contribuant aux phénotypes du SOPK. (4,75)

Enfin, les auteurs soulignent que des approches correctrices, incluant probiotiques, prébiotiques voir la transplantation fécale et interventions diététiques riches en fibres et polyphénols, pourraient restaurer un microbiote équilibré et améliorer les issues reproductives.

3.3) Limite et controverses des études disponibles

Bien que de nombreuses études montrent de manière cohérente une altération du microbiote intestinal chez les femmes atteintes de SOPK (67,76), certaines limites méthodologiques doivent être soulignées. La majorité des études disponibles reposent sur de petits échantillons et utilisent des critères diagnostiques hétérogènes, ce qui complique la comparaison des résultats (76). Par ailleurs, la forte variabilité interindividuelle du microbiote intestinal, influencée par l'alimentation, l'IMC et d'autres facteurs environnementaux, doit être prise en compte lors de l'interprétation des données. Les différences méthodologiques, notamment le type de séquençage utilisé (16S rRNA ou métagénomique), peuvent également contribuer à certaines variations observées entre études (77,78). Ces éléments soulignent la nécessité d'interpréter les résultats avec prudence, sans remettre en cause la présence d'une dysbiose caractéristique chez cette population.

4) Possibilités thérapeutiques dans le SOPK : rôle du microbiote et approches complémentaires

4.1) Modifications du mode de vie : régime alimentaire et hygiène nutritionnelle

Dans le SOPK, comme vu précédemment, on observe une diminution de la diversité microbienne, et une dysbiose associées à une **résistance à l'insuline**, une **hyperandrogénie**, ou des **troubles de l'ovulation**. Les recommandations internationales 2023 insistent sur la prise en charge du mode de vie comme fondement thérapeutique, l'alimentation et l'activité physique visant à améliorer le profil métabolique, restaurer l'ovulation et réduire la symptomatologie clinique. (79) Une étude de novembre 2024 chez des femmes atteintes de SOPK montre le rôle majeur qu'à l'alimentation dans cette dysbiose, en effet, elle peut soit l'aggraver (par une alimentation riche en sucres, en graisses saturés) ou au contraire l'atténuer (par les fibres, les polyphénols ou encore un régime alimentaire équilibré). Ainsi se dessine un lien important entre l'alimentation, le microbiote intestinal et le SOPK. (80)

4.1.1) Régime riche en fibre et impact sur le microbiote

Les fibres alimentaires, présentes notamment dans les oléagineux, les légumineuses, les fruits et légumes (épinards, brocolis, carottes...), constituent un substrat essentiel pour le microbiote intestinal. Leur fermentation aboutit à la production d'AGCC tels que l'acétate, le propionate et le butyrate, qui jouent un rôle clé dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la réduction de l'inflammation et le renforcement de la barrière intestinale, en diminuant la perméabilité et l'endotoxémie métabolique (60). Ces métabolites influencent également la sécrétion d'hormones entéro-endocrines comme le GLP-1 et le PYY (Figure 20), via l'activation de récepteurs spécifiques (FFAR2/3) exprimés par les cellules L, favorisant ainsi la satiété et la régulation glucidique (81,82). Dans le SOPK, un apport élevé en fibres fermentescibles est associé à une meilleure régulation pondérale, à une amélioration du métabolisme glucido-lipidique et à un effet favorable sur l'équilibre hormonal. À l'inverse, une alimentation de type « occidental », riche en sucres simples, en graisses saturées et en produits ultra-transformés, entretient la dysbiose, altère l'intégrité de la barrière intestinale et contribue à l'insulinorésistance ainsi qu'à l'hyperandrogénie (83).

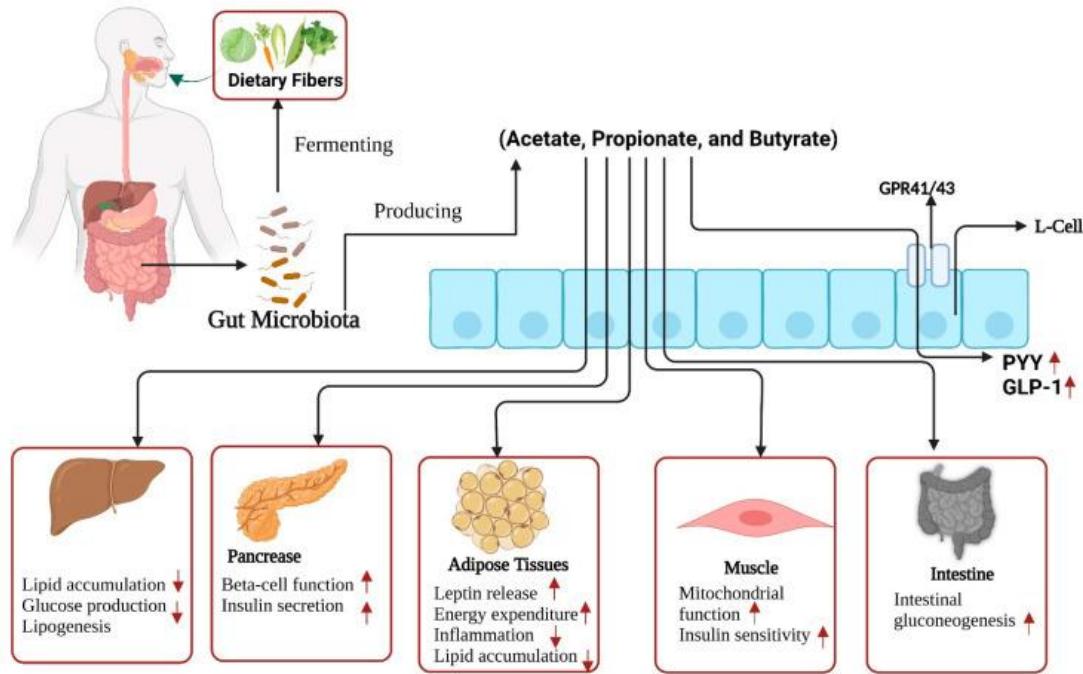


Figure 20 : Impact des fibres alimentaires sur le microbiote intestinal et production d'AGCC (acéate, propionate, butyrate) (84)

Le tableau ci-dessous résume les effets bénéfiques des fibres alimentaires sur le microbiote intestinal via les AGCC (acéate, propionate et butyrate), ainsi que leurs impacts positifs sur la santé métabolique (tableau 3).

Avantages importants pour la santé des acides gras à chaîne courte dans la modulation du microbiote intestinal.

SCFA	Formule chimique	Masse molaire (g/mol)	Précurseur	Producteurs	Effets sur la santé humaine	Références
Acéate	CH_3COOH	60,05	Pyruvate	<i>Streptococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>prevotella</i> , <i>espèces</i> , <i>Blautia hydrogenotrophica</i> et <i>Akkermansia muciniphila</i>	Inhibe les infections à <i>Escherichia coli</i> O157:H7 Participe à la synthèse du cholestérol	[29]
Propionate	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	74,08	Phosphoénol pyruvate	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Eubacterium halli</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> et <i>Clostridium</i> , <i>espèces de Ruminococcus</i>	Réduit le cholestérol dans le foie Améliore le métabolisme des lipides	[29, 101]
Butyrate	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	88,11	Désoxyhexose ACA	<i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> et <i>Clostridium symbiosum</i>	Améliore l'expression du gène MUC2 et produit une quantité excessive de mucine Agit comme source d'énergie (70 %) pour les cellules épithéliales intestinales Est efficace contre les cellules tumorales et stimule l'apoptose	[29, 101, 102, 103]

Tableau 3 : Effets des fibres alimentaires sur le microbiote intestinal et la production d'AGCC (acéate, propionate, butyrate) et leurs conséquences sur la santé humaine (84)

4.1.2) Régime à index glycémique bas

Un repas riche en sucres simples et en graisses saturées favorise une baisse de la diversité bactérienne, une augmentation de bactéries pro-inflammatoires. La dysbiose accentue la résistance à l'insuline, or chez la femme SOPK, cela va se traduire par une aggravation des troubles métaboliques (prise de poids, l'insulino-résistance) et hormonaux avec l'hyper androgénie. (70)

Les régimes à **index glycémique (IG) bas** améliorent la réponse insulinaire et la variabilité glycémique chez les femmes atteintes de ces symptômes. Ce qui va diminuer l'hyperandrogénie. Une revue de 2024 détaille les bénéfices des approches à faible indice glycémique (IG) et à faible charge glycémique (CG), notamment grâce à une alimentation riche en glucides complexes et en fibres, et pauvres en sucres simples. Ces approches permettent une amélioration de l'hémoglobine glyquée (l'HbA1c), de l'insulinémie et de plusieurs marqueurs métaboliques (83). Un essai clinique réalisé chez des femmes en surpoids, présentant un IMC moyen d'environ 34, a mis en évidence une perte de poids ainsi qu'une amélioration de la régularité du cycle menstruel chez celles ayant suivi un régime à faible indice glycémique. (83)

Un régime à **faible IG** privilégie des aliments qui élèvent la glycémie de façon progressive, évitant le pic d'insuline et améliorant ainsi la sensibilité à l'insuline, ce qui limite l'excès d'androgènes. Ce régime peut être complété par des **céréales complètes** (avoine, quinoa, orge), des **légumineuses** (haricots, lentilles), certains **fruits** (baies, pommes, poires) et des **légumes variés** (légumes-feuilles, brocoli, chou-fleur), riches en fibres et en composés anti-inflammatoires. Plusieurs études cliniques et méta-analyses confirment que ce type d'alimentation contribue à améliorer la résistance à l'insuline, à favoriser l'ovulation, et à réduire le profil androgénique, tout en ayant un effet bénéfique sur les paramètres métaboliques (cholestérol, triglycérides, tour de taille) (85). Pour limiter l'élévation de la glycémie, il est conseillé de privilégier une cuisson des féculents « al dente », ce qui réduit la libération d'amidon par rapport à une cuisson prolongée. L'essentiel reste toutefois de maintenir des repas équilibrés, associant protéines, lipides et glucides.

4.1.3) Régime anti-inflammatoire

L'inflammation chronique de bas grade, comme vu un peu plus haut dans la thèse, joue un rôle central dans la physiopathologie du SOPK et contribue à la résistance à l'insuline et au risque cardiovasculaire. Une alimentation anti-inflammatoire, privilégiant fruits, légumes, céréales complètes et sources d'oméga-3, permet de réduire ces processus inflammatoires. Des études cliniques ont montré que certains aliments ou épices, comme la **cardamome verte** améliorent les marqueurs inflammatoires, avec une diminution de certains médiateurs de l'inflammation comme l'IL-6, le TNF- α et la CRP, et le profil hormonal en diminuant les taux d'androstènedione chez les femmes atteintes de SOPK (85). **L'oignon rouge** a également de bonne propriétés anti inflammatoires, il diminue les taux de hs-CRP (85). Ainsi, ce type de régime représente une approche nutritionnelle intéressante pour atténuer les désordres métaboliques et hormonaux associés au SOPK.

4.1.4) Régime méditerranéen et microbiote

Le régime méditerranéen, riche en fibres **fermentescibles** ($\geq 25\text{--}30 \text{ g/j}$) issus de fruits, légumes, légumineuses, et céréales complètes ainsi que par un apport important en acides gras insaturés (huile d'olive, poissons gras, oléagineux) est reconnu pour ses effets bénéfiques sur le microbiote intestinal. Il favorise en effet une augmentation de la diversité bactérienne, stimule la croissance de bactéries productrices d'AGCC et contribue à la réduction de l'inflammation chronique. Chez les patientes SOPK, ce modèle alimentaire est associé à une amélioration de la sensibilité à l'insuline, du profil lipidique et de la tolérance au glucose, tout en soutenant la régulation hormonale et la satiété.(83)

4.1.5) Régime riche en anti oxydant

Le stress oxydatif, marqué par un déséquilibre entre oxydants et antioxydants, joue un rôle clé dans le SOPK en favorisant la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénie et l'inflammation chronique. Les patientes présentent souvent une diminution des défenses antioxydantes, aggravant les dommages cellulaires. La vitamine D, mais aussi d'autres antioxydants (isoflavones, astaxanthine, cardamome verte, berbérine), se sont révélés bénéfiques dans plusieurs essais cliniques en améliorant la sensibilité à l'insuline, le métabolisme glucidique, le profil lipidique et certains paramètres

hormonaux. Ainsi, un apport adapté en micronutriments antioxydants pourrait représenter une stratégie complémentaire dans la prise en charge nutritionnelle du SOPK. (85)

4.1.6) Polyphénols et microbiote

Les polyphénols (que sont le thé vert, cacao, curcuma...) modulent la croissance de bactéries bénéfiques comme les *bifidobactéries* et les *lactobacilles*. Ils favorisent une meilleure homéostasie métabolique et réduisent le stress oxydatif, ce qui contribue à améliorer les symptômes du SOPK.

4.1.7) Perte de poids

Au-delà du type de glucides, la perte pondérale modérée demeure un déterminant majeur du rétablissement ovulatoire, en effet des travaux en reproduction humaine indiquent qu'une réduction de 5 à 10 % du poids peut suffire à ré engager l'ovulation chez les femmes anovulatoire souffrant du SOPK, tout en rappelant l'hétérogénéité individuelle (86). Les oméga-3 à longues chaînes (DHA/EPA) exercent des effets hypotriglycéridémiant et anti-inflammatoires. Les oméga-3 améliorent la résistance à l'insuline et l'inflammation chez les patientes avec le SOPK. (87)

Une étude récente de 2024 souligne que des interventions nutritionnelles structurées (bas IG, régime méditerranéen, régime hypocalorique) chez les femmes ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² améliorent le poids, ainsi que les taux de grossesse. L'effet est médié par une baisse de l'insulinorésistance, une réduction de l'inflammation de bas grade, et, indirectement une régulation hormonale. (88)

Bien qu'aucun régime unique ne soit officiellement recommandé pour toutes les patientes atteintes de SOPK, plusieurs approches alimentaires font consensus dans la littérature. Les modèles les plus étudiés sont le régime méditerranéen et le régime à index glycémique bas, tous deux se caractérisent par leur richesse en **fibres fermentescibles**, en **aliments peu transformés** et en **acides gras insaturés**, et par une **faible charge glycémique**. Ces schémas améliorent la sensibilité à l'insuline, réduisent l'inflammation de bas grade et contribuent à l'optimisation du profil métabolique et hormonal. Le régime **DASH** (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

constitue également une alternative intéressante, notamment chez les patientes à risque cardiovasculaire (62). L'ensemble de ces données souligne l'importance d'une approche nutritionnelle globale, personnalisée et durable, dont les effets bénéfiques sont médiés, en partie, par le microbiote intestinal et ses métabolites, les **AGCC**, qui régulent la **perméabilité intestinale, l'immuno-métabolisme et la sécrétion d'hormones entéro-endocrines** (GLP-1, PYY).

Ces constats ouvrent naturellement sur l'intérêt des compléments alimentaires comme stratégie adjuvante dans la prise en charge du SOPK.

4.2) Supplémentations nutritionnelles et compléments alimentaires

Parmi les différentes stratégies de supplémentation, les compléments alimentaires et vitamines présentés ci-dessous représentent les plus couramment utilisés et étudiés, sans toutefois prétendre être une liste exhaustive :

4.2.1) Myo-inositol et D-chiro inositol

Le **myo-inositol (MI)** et le **D-chiro-inositol (DCI)** sont deux molécules naturellement présentes dans l'organisme, impliquées dans la régulation de la **sensibilité à l'insuline** et dans la **fonction ovarienne**. Le MI, que l'on retrouve dans de nombreux aliments tels que fruits, légumineuses, céréales et noix, participe au métabolisme du glucose et agit comme second messager de la FSH au niveau ovarien, favorisant l'aromatase des androgènes.

Le DCI, quant à lui, stimule la synthèse du glycogène dans le foie et les muscles et intervient dans la régulation de la production d'androgènes en inhibant l'aromatase.

Un **équilibre physiologique MI/DCI** d'environ 100 :1 est essentiel pour le bon développement folliculaire. Chez les patientes atteintes de SOPK, l'excès d'insuline modifie ce rapport, entraînant une surproduction androgénique et une altération de la qualité ovocytaire, phénomène décrit comme le « **paradoxe ovarien** ». (34,89)

La **supplémentation en myo-inositol**, généralement à raison de 4 g par jour, a démontré des bénéfices cliniques significatifs : amélioration de l'hyperandrogénie, régulation de la glycémie, régularisation du cycle menstruel, réduction de la fatigue et amélioration de l'humeur (34,89). Elle améliore également la maturation ovocytaire et les taux de grossesse en PMA (89). L'association MI/DCI, en respectant le ratio physiologique, permet de maximiser les effets sur la fertilité tout en limitant les effets

négatifs d'un excès de DCI au niveau ovarien, tels que l'augmentation des ovocytes immatures et la diminution de la qualité embryonnaire.

Ainsi, le myo-inositol et le D-chiro-inositol constituent des outils **nutritionnels et thérapeutiques prometteurs** dans la prise en charge du SOPK, en agissant à la fois sur le **métabolisme, la régulation hormonale et la fertilité**.

4.2.2) Vitamine D

Chez la femme ayant le SOPK, le stress oxydatif joue un rôle clé en favorisant la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénie et l'inflammation. Il est souvent associé à une réduction des défenses antioxydantes, comme en témoigne l'augmentation de malondialdéhyde (MDA). Ce dernier est un biomarqueur du stress oxydatif. Grace à ses propriétés anti oxydantes, la **vitamine D** contribue à réduire ce stress oxydatif et l'inflammation. Chez la femme qui a le SOPK on remarque souvent une diminution de la vitamine D (90). Les essais cliniques montrent qu'une supplémentation en vitamine D améliore la sensibilité à l'insuline, le métabolisme du glucose, les profils lipidiques et certains marqueurs inflammatoires (hs-CRP), et de stress oxydatif (MDA). L'association avec les oméga-3 renforce ces bénéfices, notamment sur la testostérone totale et les défenses anti oxydante. (91)

4.2.3) Oméga-3

Les **acides gras oméga-3** possèdent des effets anti-inflammatoires qui favorisent une meilleure sensibilité à l'insuline et contribuent à la diminution des androgènes chez les femmes atteintes de SOPK. On les retrouve principalement dans les poissons gras (saumon, maquereau, sardine, truite), les noix et certaines huiles végétales (lin, chia, noix). Plusieurs essais cliniques ont montré qu'un apport en oméga-3 améliore le profil lipidique (91), réduit la résistance à l'insuline et aide à régulariser les cycles menstruels. L'association oméga-3 et vitamine E semble également renforcer ces bénéfices en agissant sur les paramètres hormonaux, métaboliques, et même psychologiques. (85)

4.2.4) Vitamine E

La **vitamine E** agit comme un puissant antioxydant et piégeur de radicaux libres, contribuant à rétablir l'équilibre oxydants/antioxydants. Elle semble bénéfique pour la muqueuse endométriale chez les femmes infertiles grâce à ses propriétés antithrombotiques et antioxydantes. Chez les femmes atteintes de SOPK, la supplémentation en vitamine E, notamment en association avec les oméga-3, améliore le profil lipidique avec une réduction du LDL, du VLDL (Very Low Density Lipoprotein), des triglycérides et du rapport cholestérol total/HDL), ainsi que les marqueurs de stress oxydatif (diminution du MDA), tout en réduisant l'inflammation (diminution de la hs-CRP). (34)

4.2.5) Vitamine B9 (acide folique)

La **vitamine B9 (folate)** est fréquemment couplée à l'inositol dans les formules ciblant la fertilité, notamment pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural en cas de grossesse. Sa supplémentation pourrait contribuer à réduire le stress oxydatif et le risque cardiovasculaire du SOPK. Plusieurs études montrent également une amélioration de la sensibilité à l'insuline, des marqueurs inflammatoires et du profil lipidique après une supplémentation en acide folique. (57)

4.2.6) Zinc

Le **zinc** joue un rôle essentiel dans la régulation hormonale, la sensibilité à l'insuline et la défense antioxydante, des mécanismes souvent altérés dans le SOPK. Plusieurs études montrent qu'une supplémentation peut réduire l'hyperandrogénie, améliorer la résistance à l'insuline, le profil lipidique et atténuer certains symptômes comme l'hirsutisme ou l'acné. Concernant l'hyper androgénie le zinc agit comme un anti-androgène en diminuant la production de dihydrotestostérone. Ainsi, le zinc représente un micronutriment d'intérêt potentiel dans la prise en charge nutritionnelle du SOPK. (57,92)

4.2.7) Phytothérapie

La phytothérapie a présenté des effets bénéfiques sur les symptômes du SOPK, notamment par la régulation des cycles menstruels, l'amélioration de la fertilité, la diminution du taux de testostérone (pour certaines plantes), et le maintien de l'équilibre hormonal (34). La **cannelle** (*Cinnamomum cassia*), quant à elle, a été associée, dans plusieurs essais et une méta-analyse, à une amélioration significative de la glycémie, de l'insulinorésistance et du profil lipidique. (34,57)

La **curcumine** (*Curcuma longa*) a également réduit la glycémie et la déhydroépiandrostérone (DHEA) et amélioré la sensibilité à l'insuline.(57) La **sauge** (*Salvia officinalis*) et le **fenouil** (*Foeniculum vulgare*) ont respectivement amélioré l'insulinorésistance et les cycles menstruels, avec une efficacité comparable à la metformine dans certaines études (57). La **camomille** (*Matricaria chamomilla L*) peut réduire le taux de testostérone (34). Enfin, des combinaisons de plantes (menthe verte, gingembre, agrumes) et certaines formulations de médecine traditionnelle chinoise ont montré des bénéfices métaboliques et reproductifs, mais les preuves restent limitées et hétérogènes. (57)

4.3) Approches ciblant le microbiote intestinal

4.3.1) Généralités sur les probiotiques, prébiotiques et symbiotiques

a) Probiotiques

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisantes, offrent des bénéfices pour la santé de l'hôte qui les consomment. (93,94)

Un micro-organisme n'est qualifié de probiotique que s'il présente une innocuité démontrée, une stabilité génétique, une capacité à résister aux conditions du tractus digestif et à exercer des effets bénéfiques sur la santé, notamment par la production de métabolites bénéfiques et l'action immunomodulatrice. (95)

Les probiotiques exercent des effets bénéfiques, sur l'immunité et leurs mécanismes sont multiples et complémentaires (Figure 21) :

- **Exclusion compétitive** : Ils s'occupent des sites d'adhésion au niveau de la muqueuse intestinale, limitant ainsi l'implantation de pathogènes. (93)
- **Renforcement de la barrière intestinale** : Ils améliorent l'étanchéité et la résistance de la muqueuse face aux agressions externes. (93)
- **Modulation immunitaire** : En interagissant avec les cellules immunitaires (innées et adaptatives), ils favorisent un équilibre immunitaire bénéfique via la production de cytokines, l'activation des cellules tueuses naturelles NK (natural killer), plasmocytes IgA, etc. (96)
- **Action métabolique** : Certains probiotiques peuvent synthétiser des neurotransmetteurs (sérotonine, GABA), ou métabolites (tel que les AGCC) ayant des effets à distance, notamment sur le système nerveux ou le métabolisme global. (96)
- **Actions antimicrobiennes** en produisant des AGCC, des acides organiques, du peroxyde d'hydrogène, des bactériocines dans le but de limiter le nombre de bactéries pathogènes. (93)

Ils permettent également d'améliorer les troubles fonctionnels du transit, d'améliorer la digestion du lactose, réduire l'assimilation de cholestérol alimentaire.

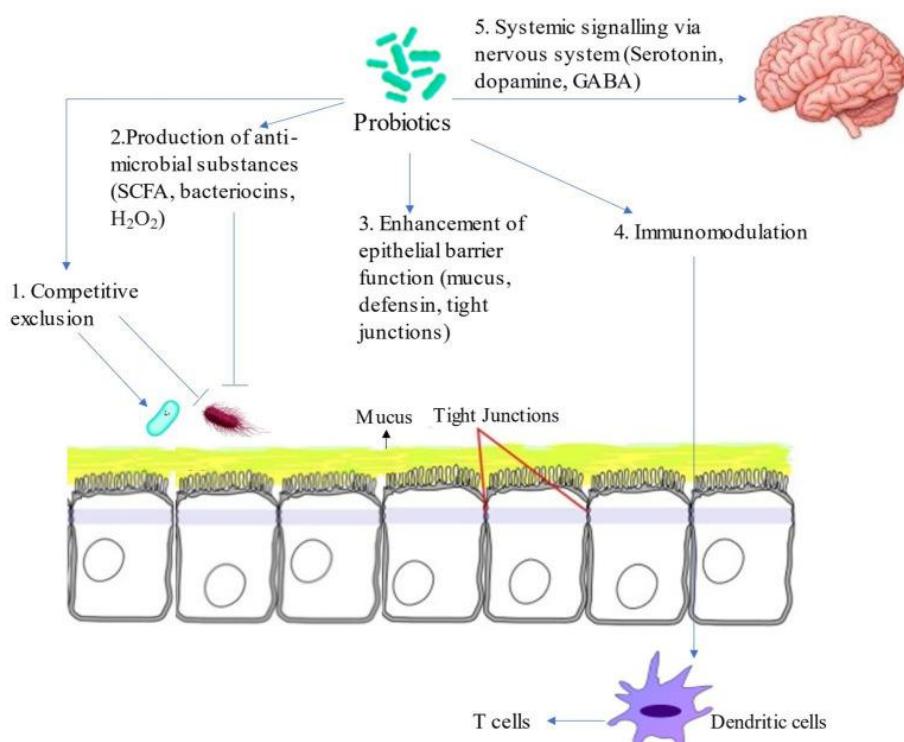


Figure 21 : Mécanismes d'actions des probiotiques (93)

Les probiotiques présentent un large éventail d'indications cliniques, allant des troubles digestifs aigus, tels que les diarrhées associées aux antibiotiques, aux pathologies chroniques tels que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou les troubles fonctionnelles intestinaux. Leur intérêt a également été étudié dans d'autres contextes, notamment les infections génitales féminines, certaines affections ORL, la dépression et l'anxiété (97), ainsi que dans la régulation de la glycémie, la réduction du cholestérol, et dans les allergies (93). Ces propriétés, en lien avec la modulation du microbiote intestinal et de l'homéostasie métabolique, ouvrent aujourd'hui la voie à leur exploration dans le cadre du SOPK, où la dysbiose et les désordres métaboliques jouent un rôle central.

b) Prébiotiques

Les prébiotiques sont des composants alimentaires non digestibles, essentiellement des fibres fermentescibles capable de stimuler sélectivement la croissance ou l'activité de certaines bactéries bénéfiques du microbiote intestinal comme les *bifidobactéries* et les *lactobacilles*, leur conférant un effet favorable à la santé. Ils appartiennent à la famille des glucides, parmi lesquels on retrouve les fructanes, incluant les fructo-oligosaccharides (FOS) ; et principalement l'inuline, présents naturellement dans la banane, asperge, ail, l'artichaut, la chicorée le topinambour ou encore les céréales comme le blé.(95)

Parmi les autres sources de prébiotiques figurent les galactanes, tels que les galacto-oligosaccharides (GOS) naturellement présents dans le lait maternel et le soja. D'autres composés, comme les fibres de maïs solubles et les dextrines présentent également des propriétés prébiotiques connues. (95)

Leurs **mécanismes d'actions** (98) (Figure 22) :

- **Sélectivité des bactéries bénéfiques** : ils stimulent préférentiellement la croissance de bactéries bénéfiques comme les *Bifidobactéries* ou *Lactobacilles* dans le côlon.
- **Fermentation et productions de métabolites** : leur fermentation entraîne la production d'AGCC notamment, le butyrate, qui nourrit les cellules épithéliales, améliore l'immunité et régule l'inflammation. (99)

- **Effets sur l'immunité et l'inflammation** : ils diminuent l'inflammation en réduisant les cytokines pros inflammatoires (IL-6, TNF-α)
- **Renforcement de la barrière intestinale** : réduction de la translocation des pathogènes et LPS ; augmentation de la production de mucus
- **Inhibition des pathogènes** : Les bactéries bénéfiques stimulées par les prébiotiques inhibent la liaison des agents pathogènes à la muqueuse intestinale.

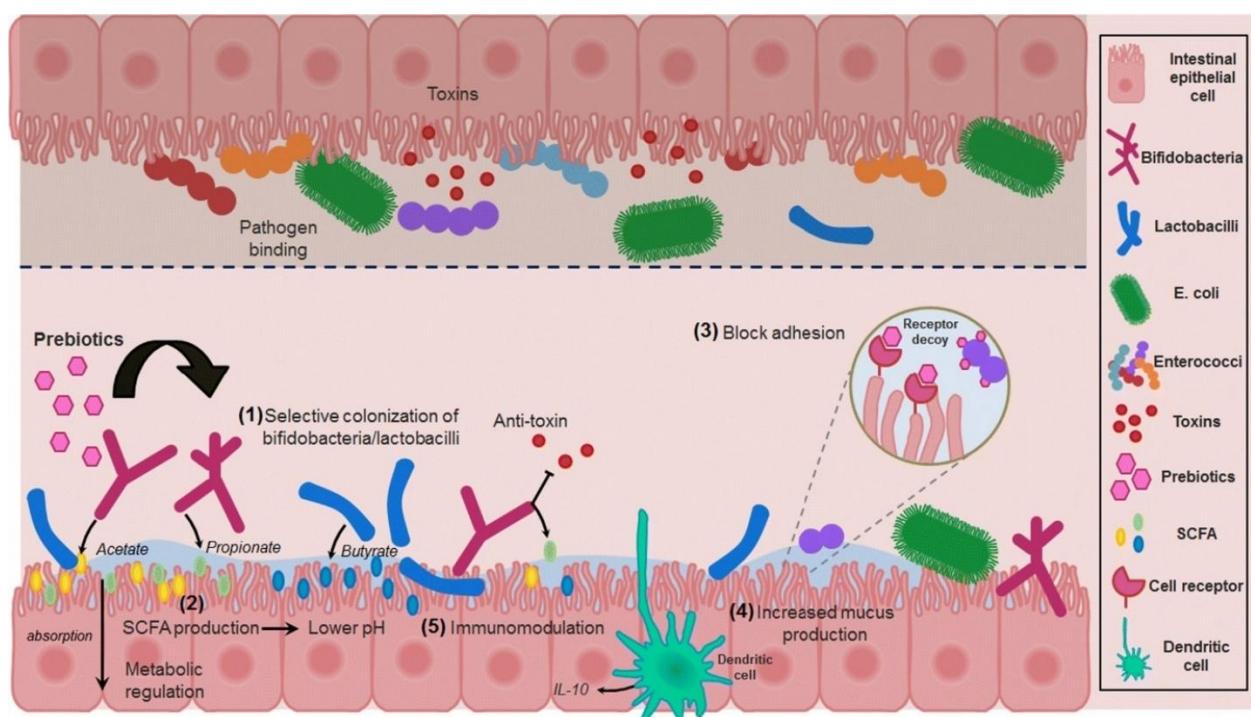


Figure 22 : Mécanismes d'actions des prébiotiques (98)

Leurs indications (100) :

- **Santé intestinale** : Réduction de la prévalence des diarrhées ; soulagement de l'inflammation et des troubles digestifs ; effet protecteur du cancer du côlon.
- **Métabolisme et poids corporel** : promotion de la satiété ; aide à la perte de poids et prévention de l'obésité.
- **Santé cardiovasculaire** : diminution de certains facteurs de risques liés aux maladies cardiovasculaires.
- **Absorption nutritionnelle** : amélioration de l'absorption des minéraux essentiels tels que le calcium et le magnésium.

c) Symbiotiques

Les symbiotiques sont des formulations combinant de façon synergique un probiotique et un prébiotique (101), destinées à optimiser la survie et l'action de la souche probiotique dans le tractus digestif, et donc l'effet bénéfique pour l'hôte.

Le prébiotique soutient spécifiquement le probiotique sélectionné, favorisant son implantation, sa croissance et son activité une fois ingérée. Cette association permet d'amplifier certains bénéfices (colonisation, immunomodulation, équilibre microbien) par rapport à l'administration isolée de chacun des composants.

Les symbiotiques ont des propriétés anti-inflammatoires, et antioxydantes. Ce qui atténue le stress oxydatif et favorise une meilleure santé globale, surtout dans des cas de diabète et de troubles métaboliques. (101)

Les symbiotiques sont de plus en plus étudiés pour leurs effets potentiels sur la **santé digestive, l'immunité, le métabolisme lipidique et glucidique**, ainsi que sur la **prévention des troubles inflammatoires et des désordres dysbiotiques**.

Bien que l'effet synergique soit prometteur, les données cliniques restent encore en cours d'acquisition, et leur efficacité est encore à valider dans des essais comparatifs bien dimensionnés.

4.3.2 Souches étudiées dans le SOPK et effets observés (études cliniques)

a) Probiotiques

L'administration de probiotiques suscite un intérêt croissant dans la prise en charge nutritionnelle du SOPK. Bien que les mécanismes ne soient pas totalement élucidés, plusieurs essais cliniques et méta analyses suggèrent des bénéfices notables.

La supplémentation en différentes souches de *Lactobacillus* (*acidophilus, casei, rhamnosus, fermentum, plantarum, gasseri*) et de *Bifidobacterium* (*bifidum, breve, longum*), administrée généralement sur 8 à 12 semaines, a été associée à une **amélioration du contrôle glycémique**, avec une baisse de l'insuline à jeun, de la glycémie plasmatique et de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) (102). Certains

travaux rapportent également des effets positifs après l'administration des souches *L.acidophilus*, *L.casei* et *B.bifidum* sur le profil lipidique, notamment une diminution des triglycérides et du VLDL ainsi qu'une augmentation du HDL.(102)

Au-delà de ces paramètres métaboliques, les probiotiques semblent aussi exercer une action sur l'inflammation et le stress oxydatif. Une réduction du malondialdéhyde (MDA), marqueur de peroxydation lipidique, et une amélioration des capacités antioxydantes ont été observées (57), parallèlement à une modulation de certains médiateurs inflammatoires, ici notamment après l'administration des souches probiotiques : *L. acidophilus* , *L. plantarum* , *L. fermentum* et *L. gasseri* (102).

Sur le plan hormonal, les résultats sont plus hétérogènes, mais certaines études et méta-analyses mettent en évidence une diminution de l'indice des androgènes libres (FAI), une hausse de la SHBG (57,102,103) ainsi qu'une baisse de la testostérone totale dans certaines cohortes (102). Une étude récente publiée en 2025 a évalué l'effet d'une supplémentation probiotique sur le profil hormonal de femmes atteintes de SOPK (104). Pendant douze semaines, les participantes ont reçu une préparation composée de 9 souches (SanProbi ® Barrier) comprenant notamment les bactéries : *Lactobacillus acidophilus* W37, *Bifidobacterium lactis* W52 et *Lactobacillus salivarius* W24. Les résultats suggèrent une amélioration du profil hormonal, avec une tendance à la réduction de l'androstènedione, de la LH et une augmentation de la SHBG (104) (annexe 1), ce qui met en évidence le rôle potentiel des probiotiques dans la modulation de l'axe endocrinien. Ces observations soutiennent l'intérêt croissant des probiotiques comme approche complémentaire dans la prise en charge du SOPK.

Cependant, ces bénéfices ne sont pas systématiquement retrouvés : certaines analyses n'ont pas mis en évidence d'impact significatif sur les paramètres anthropométriques (poids, IMC, tour de taille), ni de résultats homogènes concernant les profils hormonaux (57). Les divergences pourraient s'expliquer par l'hétérogénéité des souches utilisées, des doses administrées, des durées d'intervention et des caractéristiques des patientes étudiées.

Dans l'ensemble, les données suggèrent que la supplémentation en probiotiques pourrait représenter une approche adjuvante prometteuse pour la prise en charge du SOPK, en particulier pour améliorer le métabolisme glucidique, lipidique et atténuer le stress oxydatif, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour standardiser les protocoles et confirmer leur efficacité à long terme (69).

b) Prébiotiques

Les prébiotiques les plus étudiés, tels que les FOS, l'inuline ou les GOS, favorisent la croissance des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (105), entraînant des effets métaboliques et immunomodulateurs bénéfiques. Plusieurs travaux rapportent une diminution de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol total et du LDL, ainsi qu'une augmentation du HDL. Certains prébiotiques semblent également améliorer l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline et, dans certains cas, réduire les taux d'androgènes, l'hirsutisme et les troubles du cycle menstruel. Toutefois, les données disponibles restent limitées et des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les souches, les doses optimales et la durée d'intervention les plus efficaces. (102)

c) Symbiotiques

Les symbiotiques, en combinant prébiotiques (souvent de l'inuline) et probiotiques (souches de *Lactobacillus* et *bifidobacterium*), semblent avoir un effet bénéfique global chez les femmes atteintes du SOPK, avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline, le profil lipidique et certains paramètres hormonaux. Plusieurs publications récentes confirment ces effets métaboliques et endocriniens, suggérant que les symbiotiques pourraient constituer une approche complémentaire intéressante pour limiter les complications associées au syndrome (106). Ainsi un essai randomisé, triple aveugle, publié en juillet 2025 (107), a montré qu'une supplémentation de 12 semaines combinant *Bacillus coagulans* GBI-30, *L. rhamnosus*, *L. helveticus* et des FOS entraînait une diminution de l'insuline à jeun, de l'insulino-résistance ainsi que des taux de testostérone et de DHEA (107). Néanmoins, des études supplémentaires restent nécessaires afin de confirmer leur efficacité et définir les protocoles les plus adaptés.

4.3.3) Médicament modulant indirectement le microbiote : le cas de la metformine

La metformine, largement prescrite dans le SOPK pour corriger l'insulinorésistance, exerce également une influence notable sur le microbiote intestinal. Une étude récente a montré qu'un traitement de six mois augmentait l'abondance de bactéries bénéfiques telles que *Akkermansia muciniphila* tout en réduisant certains pathogènes opportunistes, notamment *Clostridium perfringens* et *C. difficile*. Parallèlement, la metformine a modulé favorablement les AGCC et restauré la composition du microbiote, contribuant ainsi à l'amélioration des paramètres métaboliques et endocriniens, ce qui suggère un effet bénéfique via l'action sur les AGCC. (64)

Ces observations sont renforcées par une étude pilote canadienne entre 2019 et 2021 dans un centre académique de fertilité. Elle a été menée par le docteur Camille Grysole, gynécologue au centre hospitalier de Lille, avec toute son équipe. Cette étude prospective et observationnelle incluait 14 femmes infertiles atteintes de SOPK (diagnostic selon les critères de Rotterdam), âgées de 18 à 42 ans, 9 d'entre elles ont reçu un traitement à base de metformine pendant 12 semaines. L'analyse du microbiote, réalisée par séquençage du gène de l'ARNr 16S avant et après traitement, a mis en évidence une **modulation significative de la composition bactérienne** après un traitement par metformine, indépendamment du statut métabolique des patientes. Une tendance à l'**augmentation de la diversité alpha** a été observée, associée à une diminution de certaines bactéries comme *Clostridium sensu stricto*, *Intestinibacter* et *Romboutsia*, tandis qu'une augmentation d'*Escherichia* et *Shigella* était rapportée (108). De manière intéressante, la réduction de *Clostridium sensu stricto* était également retrouvée chez les patientes devenues enceintes au cours du suivi, suggérant un lien possible entre la modulation du microbiote par la metformine et une amélioration de la fertilité.

Toutefois, aucun changement significatif des concentrations en AGCC n'a été observé. Les auteurs soulignent que ces résultats, bien que prometteurs, doivent être interprétés avec prudence en raison de la taille limitée de l'échantillon et justifient la réalisation d'études de plus grande ampleur (108).

Ainsi, l'ensemble de ces travaux met en évidence que la metformine agit non seulement sur la régulation glycémique et hormonale, mais qu'elle exerce aussi une action indirecte via la modulation du microbiote intestinal. Si ces mécanismes

pourraient contribuer à ces effets métaboliques et reproductifs, les données disponibles restent encore hétérogènes et appellent à des travaux complémentaires pour mieux comprendre l'ampleur et la pertinence clinique de ces observations.

Enfin, la transplantation de microbiote fécale (TMF) représente également une piste envisagée pour moduler directement la composition du microbiote, avec des premiers résultats encourageants dans le cadre du SOPK.

4.4) Interventions expérimentales et innovantes

4.4.1) Transplantation fécale

La TMF est une approche thérapeutique émergente dans le SOPK. Cette technique consiste à transférer des micro-organismes issus des selles de donneurs sains vers le tube digestif d'un receveur, afin de restaurer un équilibre favorable du microbiote intestinal.

Des études expérimentales animales suggèrent que cette intervention pourrait réduire l'hyperandrogénie, améliorer la sécrétion d'œstrogènes et normaliser le cycle menstruel. (109)

4.4.2) IL-22

Par ailleurs, l'administration exogène d'IL-22, facteur immunitaire intestinal, a démontré chez des modèles murins de SOPK un effet bénéfique sur l'hyperandrogénie, la résistance à l'insuline ainsi que sur l'amélioration de la morphologie ovarienne.(102)

Toutefois, à ce jour, aucune étude clinique n'a encore confirmé l'efficacité de la TMF ou de l'IL-22 chez l'humain dans ces indications, ce qui nécessite des recherches supplémentaires.(109)

5) Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil et l'accompagnement des patientes atteintes de SOPK

5.1) Conseils nutritionnels adaptés

Le pharmacien occupe un rôle essentiel dans la sensibilisation des patientes atteintes de SOPK à l'importance d'une bonne hygiène de vie, en particulier sur le plan alimentaire. En plus de la dispensation des traitements médicamenteux, il peut délivrer des conseils nutritionnels généraux et adaptés.

Ainsi, il recommande une alimentation équilibrée, variée et riche en fibres (fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses). L'intérêt d'un régime à index glycémique bas est à souligner, tout comme la nécessité de favoriser les apports en acides gras insaturés et polyinsaturés de bonne qualité, tels que les oméga-3 (poissons gras, huiles végétales comme l'huile d'olive, de colza ou de lin).

À l'inverse, il convient de réduire la consommation de sucres simples (confiseries, boissons sucrées, pâtisseries), d'alcool, d'aliments ultra-transformés, d'acides gras saturés et d'acides gras trans, ainsi que de viandes rouges et de charcuterie. Les recommandations actuelles fixent ces limites à **500 g** de viande rouge par semaine (soit environ 3 à 4 steaks) et à **150 g de** charcuterie par semaine (110).

Selon les repères nutritionnels de Santé publique France (110) l'apport quotidien en fibres doit atteindre **au moins 25 g par jour**, le sel ne pas dépasser **5 g par jour**, et il est nécessaire de rééquilibrer les apports lipidiques en réduisant les acides gras saturés au profit des oméga-3. Les recommandations insistent sur l'importance d'augmenter la consommation de **fruits et légumes (au moins 5 par jour)**, de **légumineuses (au moins 2 fois par semaine)** et de **féculents complets** (exemple du quinoa). Il est également conseillé de privilégier les huiles riches en oméga-3 (colza, noix, olive), de consommer du poisson **deux fois par semaine dont un poisson gras**, ainsi qu'une poignée quotidienne de fruits à coque non salés. Une hydratation régulière tout au long de la journée est également à encourager.

Enfin, il est recommandé de maintenir une consommation modérée de **produits laitiers (environ deux par jour)** et d'encourager des choix alimentaires durables : produits de saison, locaux, peu transformés et, si possible, issus de l'agriculture biologique. L'utilisation du **Nutri-Score**, apposé sur les emballages, constitue un repère simple pour guider les choix alimentaires ; il est conseillé de privilégier les produits notés **A ou B** et d'éviter ceux notés **D ou E**.

Ces mesures contribuent à limiter l'hyperinsulinisme et l'inflammation souvent associés au SOPK. Le pharmacien peut également promouvoir une hygiène de vie globale, incluant la pratique d'une activité physique régulière (au moins **30 minutes d'activité dynamique, comme la marche rapide, cinq fois par semaine**) (111), ce qui améliore les troubles du cycle, favorise la fertilité et contribue à la prévention du diabète de type 2 ainsi que de la stéatose hépatique non alcoolique (56).

Les conseils doivent toujours être adaptés au profil de la patiente (âge, poids, contexte clinique : surpoids, infertilité, hirsutisme, etc.). Il est aussi pertinent de rappeler l'importance d'un sommeil suffisant et de qualité (7 à 8 heures par nuit), ainsi qu'une meilleure gestion du stress (méditation, yoga, relaxation). La tenue d'un journal ou l'utilisation d'applications permettant de suivre les cycles menstruels peuvent également être proposée afin de faciliter le dialogue avec le gynécologue. Enfin, en cas de besoin d'un suivi personnalisé, le pharmacien peut orienter la patiente vers des professionnels spécialisés, tels qu'un médecin nutritionniste ou un(e) diététicien(ne).

5.2) Conseils sur l'utilisation de prébiotiques, probiotiques et symbiotiques

Les prébiotiques, probiotiques et symbiotiques peuvent aider à soulager certains symptômes du SOPK, et pour cela le pharmacien est là pour accompagner dans le bon usage de ces compléments alimentaires tant prometteur dans cette pathologie.

5.2.1) Les probiotiques

a) Moment de prise

Les probiotiques doivent être pris à jeun afin, on conseille de le prendre 15-30 minutes avant le petit déjeuner. Ainsi ils échappent mieux à l'action des sucs gastrique et biliaires, ce qui augmente leur survie jusqu'à l'intestin, là où se trouve leur mode d'action. Il vaut mieux le prendre régulièrement de manière journalière.

En cas de prise d'antibiotiques il faudra espacer la prise du probiotique de minimum 2 h pour les bactéries. Mais les levures, peuvent être consommées en même temps sans affecter leur efficacité.

b) Durée de la cure

Une cure dure généralement au minimum un mois et peut s'étendre jusqu'à trois mois chez l'adulte (dans des contextes plus persistants tels que les maladies inflammatoires chroniques, ou un déséquilibre après une antibiothérapie). On conseille une pause d'au moins un mois avant de reprendre une cure.

La cure peut être suivie d'une prise d'entretien (allant de quelques jours par mois ou de façon saisonnière).

Il est intéressant de varier les souches au fur à mesure des cures de probiotiques. Les effets positifs peuvent mettre quelques jours à quelques semaines à apparaître.

c) Posologie

Les souches probiotiques sont sélectionnées en fonction de leurs propriétés et de leurs indications. Il est possible d'associer plusieurs souches afin de renforcer leur efficacité. Certains compléments alimentaires combinent ainsi différentes souches, chacune possédant des effets et des fonctions spécifiques, dans le but d'optimiser l'efficacité globale.

L'efficacité d'un probiotique dépend de sa concentration en unités formant colonies (UFC). Le seuil minimal reconnu pour être un probiotique est d'1 milliard d'UFC par jour (112). Toutefois, certaines formulations peuvent contenir des doses plus élevées, notamment dans le cadre de pathologies plus sévères ou de traitements antibiotiques prolongés.

d) Conservation

La conservation des probiotiques est essentielle pour maintenir leur viabilité et assurer leur efficacité. Ces micro-organismes sont sensibles à la chaleur, au pH et à l'oxygène, d'où la nécessité de les stocker dans un environnement frais et sec, à l'abri de la lumière (95). Certaines formulations doivent être conservées au réfrigérateur, notamment les formes liquides après ouverture. Le conditionnement influe également sur l'intégrité bactérienne : les sachets ou les blisters en aluminium offrent une meilleure protection que les flacons. Il est recommandé, dans tous les cas, de suivre les instructions du fabricant pour garantir une conservation optimale.

e) Précautions :

Les probiotiques seront déconseillés aux personnes immunodéprimées sévères car il y a un risque d'infections opportunistes. On dénombre aussi les patientes porteuses de stents cardiaque, de cathéter veineux centraux. Une attention particulière sera portée chez la femme enceinte ou allaitante selon les souches. (113)

Les probiotiques sont un complément à l'alimentation et en constituent en rien un substitut, il convient de continuer à garder une alimentation diversifiée et saine. Les bénéfices sont souvent transitoires, la colonisation intestinale disparaît après l'arrêt. Un suivi prolongé peut donc être nécessaire en cas d'efficacité constatée. Le choix des souches étant adapté à la problématique, le pharmacien doit rappeler qu'aucune souche n'est universelle et que la réponse reste individuelle.

5.2.2) Les prébiotiques

a) Moment de prise

Les prébiotiques peuvent être pris à tout moment de la journée, de préférence avant les principaux repas de la journée. Ils doivent être pris à distance des probiotiques.

b) Durée de la cure

La cure est généralement prolongée, puisqu'il s'agit de fibres alimentaires stimulant la flore résidente. Une prise quotidienne et régulière sur plusieurs mois permet de soutenir durablement l'équilibre intestinal.

c) Posologie

Les doses de prébiotiques (inuline, FOS, GOS etc.) varient selon les types, mais on considère une dose minimal de 3 g par jour est nécessaire pour observer un effet bénéfique (114,115). L'International Scientific Association For Probiotics and Prebiotics (ISAPP) recommande environ 5 g par jour de FOS ou de GOS en tenant compte des sources alimentaires (115). Par ailleurs, les recommandations nutritionnelles générales conseillent un apport quotidien d'environ **25 g de fibres** (110). Dans ce contexte, et puisque les prébiotiques sont inclus dans la catégorie des fibres alimentaires, une alimentation diversifiée et équilibrée constitue le moyen privilégié

pour atteindre les apports nécessaires en prébiotiques, tout en minimisant le risque d'effets digestifs indésirables liés à une augmentation trop rapide des quantités.

d) Conservation

Etant des fibres stables, ils ne nécessitent pas de conditions de conservation particulières. Ils se conservent à température ambiante, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

e) Précautions

L'introduction doit être **progressive**, on conseille de commencer par les doses les plus petites et d'augmenter les doses au fur et à mesure afin d'éviter une fermentation excessive source de troubles digestifs (gaz, ballonnement). Ceci améliore leur tolérance (116). En cas de sensibilité de l'intestin (syndrome de l'intestin irritable par exemple), certaines fibres peuvent être mal tolérées et nécessitent un ajustement personnalisé. Le rôle du pharmacien est d'orienter vers des sources adaptées et de rappeler que l'**alimentation (fruits, légumes, légumineuses, céréales complètes)** constitue la voie prioritaire d'apport de prébiotiques.

5.2.3) Les symbiotiques

a) Moment de prise

Les symbiotiques doivent être administrés dans les mêmes conditions que les probiotiques, c'est-à-dire **à jeun, avant un repas**, afin de favoriser l'implantation des bactéries tout en offrant simultanément le substrat prébiotique nécessaire à leur développement.

b) Durée de la cure

Une durée de **1 à 3 mois** est généralement conseillée, avec possibilité de cures saisonnières ou de relais prolongé en cas de bénéfices observés (immunité, confort digestif, flore perturbée).

c) Posologie

Les doses dépendent à la fois de la teneur en probiotique et en prébiotique. L'association vise à optimiser la survie et l'activité des bactéries bénéfiques au sein du microbiote.

d) Conservation

Les mêmes règles s'appliquent que pour les probiotiques.

e) Précautions

Les précautions seront les mêmes que lors d'une cure de probiotique, à savoir qu'il faudra l'éviter chez l'immuno déprimé ou la patiente porteuse d'un stent cardiaque et des prébiotiques (113). A savoir qu'il y a également un risque d'intolérance digestive car l'association de fibres et de bactéries peut majorer les ballonnements et les inconforts digestifs, surtout pour les personnes avec un intestin sensible. Une **progressivité d'introduction** est donc conseillée. De plus, l'efficacité des symbiotiques n'est pas uniforme et varie selon les souches choisies et la composition du microbiote de chaque individu. Le pharmacien doit donc insister sur la personnalisation du conseil, tout en soulignant l'importance de **privilégier une alimentation équilibrée** en parallèle. (116)

Au comptoir, le pharmacien a pour rôle d'accompagner la patiente dans l'utilisation sécurisée des compléments alimentaires pouvant contribuer à atténuer les symptômes du SOPK. Pour les supplémentations telles que la vitamine D, les oméga-3, le myo-inositol ou certains minéraux comme le zinc, il veille au respect des posologies, à la régularité de la prise et à la sécurité d'emploi. La vitamine D ne doit pas être administrée en l'absence de carence afin d'éviter tout risque de surdosage. Le pharmacien doit également informer la patiente des éventuelles interactions avec d'autres traitements, rappeler que ces compléments ne constituent pas un traitement curatif du SOPK, mais viennent en soutien à la prise en charge médicale, et conseiller d'en discuter avec le médecin.

5.3) Accompagnement global de la patiente souffrant de SOPK

Le pharmacien a un rôle primordial dans l'accompagnement de la patiente atteinte de SOPK à l'officine. Son intervention ne se limite pas à la dispensation et à l'explication des traitements prescrits, mais s'étend également au conseil en demande spontanée, notamment pour les compléments alimentaires, la phytothérapie ou le choix de probiotiques, symbiotiques et prébiotiques adaptés à la situation de la patiente. Il veille à assurer un suivi de l'observance thérapeutique, à prévenir les interactions médicamenteuses et, lorsque cela est possible, à proposer des consultations diététiques au sein de l'officine. Le pharmacien peut également orienter la patiente vers des associations spécialisées, telles que Asso'SOPK (117) ou *SOPK Europe* (118), qui offrent un soutien et des ressources complémentaires. Enfin, en jouant un rôle de relais entre les différents professionnels de santé (sage-femme, gynécologue, psychologue) et en encourageant les mesures hygiéno-diététiques (équilibre alimentaire, activité physique, gestion du stress), le pharmacien contribue activement à améliorer la qualité de vie des patientes et à renforcer la complémentarité entre les traitements, les compléments et l'accompagnement global.

CONCLUSION

Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie endocrinienne et métabolique fréquente chez les femmes en âge de procréer. Souvent diagnostiquée tardivement, elle entraîne des répercussions cliniques et psychologiques importantes, faisant d'elle un véritable enjeu de santé publique. Les traitements actuels, bien que nécessaires, restent essentiellement symptomatiques et ne permettent pas de proposer une approche curative. Parallèlement, le microbiote intestinal est apparu comme un acteur clé de l'homéostasie métabolique et hormonale. Les données disponibles suggèrent l'existence d'une dysbiose caractéristique chez les femmes atteintes de SOPK, pouvant contribuer à l'insulinorésistance, aux déséquilibres hormonaux et aux troubles de l'ovulation. Cette corrélation, bien qu'encore non totalement comprise, ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension de la physiopathologie du syndrome.

Face à ces constats, la modulation du microbiote intestinal, par le biais d'approches nutritionnelles, de probiotiques, prébiotiques ou symbiotiques, ainsi que par des interventions innovantes telles que la transplantation fécale, représente une piste thérapeutique prometteuse. Si les résultats préliminaires sont encourageants, ils nécessitent cependant d'être confirmés par des études de plus grande ampleur, menée selon des protocoles rigoureux et sur le long terme, afin de mieux établir l'efficacité, la sécurité et la place de ces interventions dans la prise en charge globale du SOPK.

Enfin, le rôle du pharmacien d'officine mérite d'être souligné. Aux côtés des gynécologues, endocrinologues et diététiciens, il constitue un professionnel de santé de proximité essentiel. Il peut, dès le comptoir, conseiller les patientes sur l'utilisation de compléments alimentaires disponibles (inositol, vitamine D, oméga-3, probiotiques, etc.), les accompagner dans la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées et assurer un suivi régulier. Par cette action concrète et continue, il contribue à améliorer la qualité de vie et l'autonomie des femmes concernées. Ainsi, l'étude du microbiote intestinal dans le SOPK ne relève pas uniquement de la recherche théorique : elle ouvre la voie à de nouvelles approches de prise en charge, globales et pluridisciplinaires, où le pharmacien officinal trouve toute sa place aux côtés des autres professionnels de santé.

ANNEXES

1 : Comparaison des effets des probiotiques versus placebo sur les paramètres hormonaux avant et après 12 semaines de supplémentation en probiotiques (104)

Tableau 2. Comparaison intra-groupe des moyennes dans l'étude et dans le groupe placebo avant et 12 semaines après l'intervention.

Variable	Groupe Probiotiques (n = 19)		Valeur p	Groupe placebo (n = 24)		Valeur p
	Ligne de base	Après 12 semaines		Ligne de base	Après 12 semaines	
FSH (mUI/mL)	5.210	5.400	0,8721	6.115	5.600	0,9539
LH (mUI/mL)	9.110	5.320	0,0218	8.955	8.400	0,3458
Estradiol (pg/mL)	46.500	44.100	0,4688	40.450	44.800	0,3914
Prolactine (ng/mL)	10.300	10.100	0,0836	9.875	9.850	0,6682
TSH (μUI/mL)	1.820	1.320	0,0442	1.305	1.425	0,2904
Androstendione (ng/mL)	3.525	3.200	0,0038	2.535	2.675	0,8303
Testostérone (ng/mL)	0,435	0,440	0,0705	0,379	0,424	0,3606
SHBG (nmol/L)	37.800	48.900	0,0012	43.050	44.500	0,3606
DHEA-S (μg/dL)	294 000	299 000	0,8464	317.500	319 000	0,0574
17(OH)P (ng/mL)	1.230	0,970	0,0502	1,025	0,990	0,0946
IMC (kg/m ²)	28,38	27,36	0,0198	27,85	27.02	0,2959

Test de Wilcoxon ; FSH — hormone folliculo-stimulante ; LH — hormone lutéinisante ; TSH — thyréostimuline ; SHBG — globuline liant les hormones sexuelles ; DHEA-S — sulfate de déhydroépiandrostérone ; 17(OH)P — 17-hydroxyprogesterone ; IMC — indice de masse corporelle. Les chiffres en gras signifient une importance statistique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [cité 9 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>
2. Lecerf JM, Delzenne N. Microbiote intestinal et santé humaine. 1^{re} éd. Elsevier Masson; 2021. 264 p.
3. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
4. Coudeyras S, Forestier C. Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine. *Can J Microbiol*. août 2010;56(8):611-50.
5. Anne-Marie C. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
6. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal : Un organe à part entière. JOHN LIBBEY; 2017. 340 p.
7. MAUCOURT B. Comment nommer une bactérie ? [Internet]. Sous le microscope. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://souslemicroscope.com/comment-nommer-une-bacterie/>
8. Rivière P. Une bactérie intestinale antidouleur [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2016 [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/une-bacterie-intestinale-antidouleur/22063/>
9. Microbiote intestinal : Akkermansia muciniphila et *Faecalibacterium prausnitzii* [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumière-sur/microbiote-intestinal-akkermansia-muciniphila-faecalibacterium-prausnitzii/>
10. Zheng T, Meng C, Lv Z, Wu C, Zhou X, Mao W. The Critical Role of *Faecalibacterium prausnitzii* in Cardiovascular Diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 20 mars 2025;26(3):26740.
11. Small Things Considered [Internet]. [cité 22 août 2025]. A Whiff of Taxonomy (....and Pathogenesis): *Akkermansia muciniphila*. Disponible sur: <https://schaechter.asmblog.org/schaechter/2015/08/a-whiff-of-taxonomy-and-pathogenesis-akkermansia-muciniphila-.html>
12. Zhao Y, Yang H, Wu P, Yang S, Xue W, Xu B, et al. *Akkermansia muciniphila*: A promising probiotic against inflammation and metabolic disorders. *Virulence*. 15(1):2375555.

13. Gerard P. Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. *Ol Corps Gras Lipides*. 2012;19:223-7.
14. Mohammadi F, Rudkowska I. Dietary Lipids, Gut Microbiota, and Their Metabolites: Insights from Recent Studies. *Nutrients*. janv 2025;17(4):639.
15. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 28 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=acide%20biliaire>
16. Le TMAO est-il responsable des risques cardiovasculaires ? - Sante et nutrition | Sante et nutrition [Internet]. 2021 [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.sante-et-nutrition.com/tmao-responsable-risques-cardiovasculaires/>
17. Xiong S. Gut-Microbiota-Driven Lipid Metabolism: Mechanisms and Applications in Swine Production. *Metabolites*. 4 avr 2025;15(4):248.
18. Wang H, Feng L, Pei Z, Zhao J, Lu S, Lu W. Gut microbiota metabolism of branched-chain amino acids and their metabolites can improve the physiological function of aging mice. *Aging Cell*. 4 déc 2024;24(4):e14434.
19. Takeuchi T, Kubota T, Nakanishi Y, Tsugawa H, Suda W, Kwon ATJ, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*. 2023;621(7978):389-95.
20. Sanofi Campus [Internet]. [cité 22 août 2025]. Microbiote et fonctions métaboliques : quels sont les liens ? Disponible sur: <https://pro.campus.sanofi/fr/microbiote/articles/microbiote-et-fonctions-metaboliques-quels-sont-les-liens>
21. Senthilkumar H, Arumugam M. Gut microbiota: a hidden player in polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*. 15 avr 2025;23(1):443.
22. Moustakli E, Stavros S, Katopodis P, Potiris A, Drakakis P, Dafopoulos S, et al. Gut Microbiome Dysbiosis and Its Impact on Reproductive Health: Mechanisms and Clinical Applications. *Metabolites*. juin 2025;15(6):390.
23. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* [Internet]. 26 sept 2022 [cité 7 sept 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.999001/full>
24. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*. 13(1):1894070.
25. ResearchGate [Internet]. [cité 22 août 2025]. The human microbial dysbiosis in human diseases. Gut microbiota is... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-human-microbial-dysbiosis-in-human-diseases-Gut-microbiota-is-implicated-in-the_fig1_359066312

26. Analyse du microbiote intestinal : intérêts et méthodes [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 7 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/blog/campus-biologie-preventive-analyse-microbiote-intestinal/>
27. La métagénomique [Internet]. Resalab. [cité 7 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.resalab.fr/biologie-moleculaire/la-metagenomique/>
28. Ojala T, Kankuri E, Kankainen M. Understanding human health through metatranscriptomics. *Trends Mol Med.* 1 mai 2023;29(5):376-89.
29. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 30 juin 2020;8(1):103.
30. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 7 juill 2016;375(1):54-64.
31. Syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>
32. LE CYCLE MENSTRUEL [Internet]. CNGOF. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://cngof.fr/espace-grand-public/le-cycle-menstruel/>
33. B E. Cycle menstruel et menstruation : phases du cycle - Santé sur le Net [Internet]. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/sante-femme/gynecologie/cycle-menstruel/>
34. Stańczak NA, Grywalska E, Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann Med.* 56(1):2357737.
35. Su P, Chen C, Sun Y. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. *J Ovarian Res.* 20 févr 2025;18:34.
36. Su P, Chen C, Sun Y. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. *J Ovarian Res.* 20 févr 2025;18:34.
37. Symptômes, diagnostic et évolution du syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/symptomes-diagnostic-evolution>
38. Androstènedione : aperçu | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/androstenedione>
39. Img Hirsutisme Score Ferriman Galwey [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 7 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/campus-endocrinologie/qu-est-ce-que-l-hirsutisme/diagnostic-clinique-hirsutisme/img-hirsutisme-score-ferriman-galwey/>

40. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 sept 2025]. Image:Acanthosis nigricans. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/acanthosis-nigricans>
41. Elsan [Internet]. [cité 22 août 2025]. Acanthosis nigricans. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/glossaire-medical/dermatologie/acanthosis-nigricans>
42. Catteau-Jonard S, Dewailly D, Prévot V, Cimino I, Giacobini P. L'hormone anti-müllerienne - Une hormone ovarienne exerçant une rétroaction hypothalamique ? médecine/sciences. 1 mai 2016;32(5):441-4.
43. Comprendre le syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/comprendre>
44. Singh VK, Yousef Kalafi E, Cheah E, Wang S, Wang J, Ozturk A, et al. HaTU-Net: Harmonic Attention Network for Automated Ovarian Ultrasound Quantification in Assisted Pregnancy. Diagnostics. déc 2022;12(12):3213.
45. Fiv.fr. Comment traiter concrètement le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ? • Fiv.fr [Internet]. Fiv.fr. 2025 [cité 7 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/comment-traiter-concretement-le-syndrome-des-ovaires-polykystiques-sopk/>
46. Naturopathe ER Chargée du comité scientifique. SOPK Europe. 2022 [cité 22 août 2025]. SOPK/Traitement : Où en est la recherche ? Disponible sur: <https://www.sopkeurope.org/post/sopk-traitement-recherche>
47. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). J Assist Reprod Genet. nov 2022;39(11):2439-73.
48. Transmission du SOPK de mère en fille : l'épigénétique en cause · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/transmission-sopk-mere-en-fille-epigenetique-en-cause/>
49. An J, Zhou Q, Guo X, Xu C, Jia X, Cao Z, et al. From Pathophysiology to Treatment: The Role of Ferroptosis in PCOS. Front Biosci-Landmark. 17 févr 2025;30(2):25586.
50. Portha B, Liu J. Les AGE (produits terminaux de glycation) : attention danger. Origine, effets toxiques et stratégies thérapeutiques. Cah Nutr Diététique. 1 déc 2023;58(6):376-88.
51. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. Fertil Steril. 15 sept 2016;106(4):948-58.

52. Di Lorenzo M, Cacciapuoti N, Lonardo MS, Nasti G, Gautiero C, Belfiore A, et al. Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. *Curr Nutr Rep.* 2023;12(3):527-44.
53. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
54. Choudhari R, Tayade S, Tiwari A, Satone P. Diagnosis, Management, and Associated Comorbidities of Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *Cureus.* 16(4):e58733.
55. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Obes Metab.* 15 sept 2005;2(3):47-9.
56. Le traitement du syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/traitement>
57. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Adv Nutr.* 23 nov 2021;13(4):1243-66.
58. Pinto J, Cera N, Pignatelli D. Psychological symptoms and brain activity alterations in women with PCOS and their relation to the reduced quality of life: a narrative review. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(7):1-22.
59. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, Pawelczyk L, Duleba AJ, Kelley ST, et al. Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 23 janv 2018;103(4):1502-11.
60. Zou Y, Liao R, Cheng R, Chung H, Zhu H, Huang Y. Alterations of gut microbiota biodiversity and relative abundance in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* nov 2023;184:106370.
61. Cosmos-Hub [Internet]. [cité 1 sept 2025]. Alpha Diversity. Disponible sur: <https://docs.cosmosid.com/docs/alpha-diversity>
62. Yang Z, Fu H, Su H, Cai X, Wang Y, Hong Y, et al. Multi-omics analyses reveal the specific changes in gut metagenome and serum metabolome of patients with polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol* [Internet]. 19 oct 2022 [cité 22 août 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.1017147/full>
63. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 1 janv 2022;61(1):40-50.

64. Kukaev E, Kirillova E, Tokareva A, Rimskaya E, Starodubtseva N, Chernukha G, et al. Impact of Gut Microbiota and SCFAs in the Pathogenesis of PCOS and the Effect of Metformin Therapy. *Int J Mol Sci.* janv 2024;25(19):10636.
65. Li P, Shuai P, Shen S, Zheng H, Sun P, Zhang R, et al. Perturbations in gut microbiota composition in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 9 août 2023;21(1):302.
66. Maioli TU, Borras-Nogues E, Torres L, Barbosa SC, Martins VD, Langella P, et al. Possible Benefits of *Faecalibacterium prausnitzii* for Obesity-Associated Gut Disorders. *Front Pharmacol* [Internet]. 2 déc 2021 [cité 5 sept 2025];12. Disponible sur:<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.740636/full>
67. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* août 2019;25(8):1225-33.
68. Senthilkumar H, Arumugam M. Gut microbiota: a hidden player in polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 15 avr 2025;23(1):443.
69. Wang M, Zheng LW, Ma S, Zhao DH, Xu Y. The gut microbiota: emerging biomarkers and potential treatments for infertility-related diseases. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 26 sept 2024 [cité 23 août 2025];14. Disponible sur:<https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2024.1450310/full>
70. Li J, Qiao J, Li Y, Qin G, Xu Y, Lao K, et al. Metabolic disorders in polycystic ovary syndrome: from gut microbiota biodiversity to clinical intervention. *Front Endocrinol* [Internet]. 28 avr 2025 [cité 22 août 2025];16. Disponible sur:<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1526468/full>
71. Zhang M, Hu R, Huang Y, Zhou F, Li F, Liu Z, et al. Present and Future: Crosstalks Between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Metabolites Relating to Gut Microbiota. *Front Endocrinol.* 19 juill 2022;13:933110.
72. ResearchGate [Internet]. [cité 7 sept 2025]. Mode of action of SCFAs: (A) activation of GPR41 and GPR43 boosts the... Disponible sur:https://www.researchgate.net/figure/Mode-of-action-of-SCFAs-A-activation-of-GPR41-and-GPR43-boosts-the-hormone-peptide-YY_fig4_369533344
73. Li C, Cheng D, Ren H, Zhang T. Unraveling the gut microbiota’s role in PCOS: a new frontier in metabolic health. *Front Endocrinol.* 18 mars 2025;16:1529703.
74. Les niveaux de GLP-1 sont associés à divers pathologies féminines comme SOPK et endométriose [Internet]. [cité 23 août 2025]. Disponible sur:<https://www.centreobesite.fr/details-les+niveaux+de+glp-1+sont+associes+a+divers+pathologies+feminines+comme+sopk+et+endometriose-560.html>

75. Wang L, Zhou J, Gober HJ, Leung WT, Huang Z, Pan X, et al. Alterations in the intestinal microbiome associated with PCOS affect the clinical phenotype. *Biomed Pharmacother*. 1 janv 2021;133:110958.
76. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, et al. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PLoS ONE*. 3 janv 2017;12(1):e0168390.
77. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 30 juill 2015;3(1):31.
78. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 27 avr 2016;8:51.
79. Forslund M, Melin J, Stener-Victorin E, Hirschberg AL, Teede H, Vanký E, et al. International evidence-based guideline on assessment and management of PCOS—A Nordic perspective. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(1):7-12.
80. da Silva TR, Marchesan LB, Rampelotto PH, Longo L, de Oliveira TF, Landberg R, et al. Gut microbiota and gut-derived metabolites are altered and associated with dietary intake in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 22 nov 2024;17(1):232.
81. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. févr 2012;61(2):364-71.
82. Portincasa P, Khalil M, Graziani A, Frühbeck G, Baffy G, Garruti G, et al. Gut microbes in metabolic disturbances. Promising role for therapeutic manipulations? *Eur J Intern Med*. 1 janv 2024;119:13-30.
83. Johnson C, Garipoğlu G, Jeanes Y, Frontino G, Costabile A. The Role of Diet, Glycaemic Index and Glucose Control in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Management and Mechanisms of Progression. *Curr Nutr Rep*. 3 janv 2025;14(1):8.
84. Mazhar M, Zhu Y, Qin L. The Interplay of Dietary Fibers and Intestinal Microbiota Affects Type 2 Diabetes by Generating Short-Chain Fatty Acids. *Foods*. 28 févr 2023;12(5):1023.
85. Gautam R, Maan P, Jyoti A, Kumar A, Malhotra N, Arora T. The Role of Lifestyle Interventions in PCOS Management: A Systematic Review. *Nutrients*. 16 janv 2025;17(2):310.
86. Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity. *BMC Endocr Disord*. 16 janv 2023;23:14.
87. Albardan L, Platat C, Kalupahana NS. Role of Omega-3 Fatty Acids in Improving Metabolic Dysfunctions in Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*. 3 sept 2024;16(17):2961.

88. Yang J, Liang J, Xu J, Lin T, Ye Q, Lin Q, et al. The impact of dietary interventions on polycystic ovary syndrome patients with a BMI ≥ 25 kg/m²: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Med Biol*. 30 sept 2024;23(1):e12607.
89. SOPK : mieux comprendre pour mieux traiter [Internet]. REVUE GENESIS. 2024 [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/sopk-mieux-comprendre-pour-mieux-traiter/>
90. Zerrouki D, Rami I, Assarrar I, Bouichrat N, Rouf S, Latrech H. Is there any association between vitamin D status and PCOS disease? *Gynecol Endocrinol*. 31 déc 2024;40(1):2381501.
91. Gautam R, Maan P, Jyoti A, Kumar A, Malhotra N, Arora T. The Role of Lifestyle Interventions in PCOS Management: A Systematic Review. *Nutrients*. janv 2025;17(2):310.
92. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients*. 16 août 2020;12(8):2464.
93. Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, et al. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front Microbiol*. 17 août 2023;14:1216674.
94. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*. janv 2023;12(1):184.
95. Smolinska S, Popescu FD, Zemelka-Wiacek M. A Review of the Influence of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Postbiotics on the Human Gut Microbiome and Intestinal Integrity. *J Clin Med*. 23 mai 2025;14(11):3673.
96. You S, Ma Y, Yan B, Pei W, Wu Q, Ding C, et al. The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Front Nutr* [Internet]. 5 oct 2022 [cité 24 août 2025];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2022.1000517/full>
97. La vérité sur... les probiotiques - Sante et nutrition | Sante et nutrition [Internet]. 2019 [cité 24 août 2025]. Disponible sur: <https://www.sante-et-nutrition.com/la-verite-sur-les-probiotiques/>
98. Enam F, Mansell TJ. Prebiotics: tools to manipulate the gut microbiome and metabolome. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 1 oct 2019;46(9-10):1445-59.
99. wp_admin. Prebiotics and Probiotics for gut & microbiome health [Internet]. Neurology Solutions. 2023 [cité 24 août 2025]. Disponible sur: <https://www.neurologysolutions.com/prebiotics-and-probiotics/>

100. Pandey KavitaR, Naik SureshR, Vakil BabuV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol.* déc 2015;52(12):7577-87.
101. Al-Habsi N, Al-Khalili M, Haque SA, Elias M, Olqi NA, Al Uraimi T. Health Benefits of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Postbiotics. *Nutrients.* 19 nov 2024;16(22):3955.
102. Giampaolino P, Foreste V, Di Filippo C, Gallo A, Mercorio A, Serafino P, et al. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(4):2048.
103. Shamasbi SG, Ghanbari-Homayi S, Mirghafourvand M. The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hormonal and inflammatory indices in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 1 mars 2020;59(2):433-50.
104. Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Gorzko A, Pawłowski H, Starczewski A, Szczuko M. Changes in Hormonal Profile and Body Mass Index in Women with Polycystic Ovary Syndrome After Probiotic Intake: A 12-Week Placebo-Controlled and Randomized Clinical Study. *Nutrients.* janv 2025;17(3):405.
105. pédiatrie S canadienne de. Le rôle des fibres alimentaires et des prébiotiques dans le régime en pédiatrie | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité 5 sept 2025]. Disponible sur: <https://cps.ca/fr/documents/position/le-role-des-fibres-alimentaires-et-des-prebiotiques-dans-le-regime-en-pediatrie>
106. Martinez Guevara D, Vidal Cañas S, Palacios I, Gómez A, Estrada M, Gallego J, et al. Effectiveness of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in Managing Insulin Resistance and Hormonal Imbalance in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 16 nov 2024;16(22):3916.
107. Hariri Z, Yari Z, Nilghaz M, Mirhoseini M, Hosseini S, Abhari K, et al. Synbiotic-Containing *Bacillus coagulans* (GBI-30) and the Effects on Glycemic Control, Androgen Hormones and Anthropometric Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Iran J Public Health.* juill 2025;54(7):1540-50.
108. GRYSOLE C. Effects of metformin on the gut microbiome in infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a descriptive study [Internet]. 2021 oct. Disponible sur: https://zimbra.univ-lille.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr_FR&id=9544&part=2
109. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 1 janv 2022;61(1):40-50.
110. France S publique. L'essentiel des recommandations sur l'alimentation [Internet]. 2019.
111. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des

- Familles. 2024 [cité 31 août 2025]. Activité physique, sédentarité et santé. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/activite-physique-sedentarite-et-sante>
112. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* juill 2024;58(6):533-53.
113. VIDAL [Internet]. 2014 [cité 26 sept 2025]. Probiotiques - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomyces.html>
114. Prébiotiques - Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques (ISAPP) [Internet]. 2018 [cité 24 août 2025]. Disponible sur: <https://isappscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/>
115. Cereals & Grains Association [Internet]. [cité 5 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cerealsgrains.org/Pages/default.aspx>
116. www.onatera.com [Internet]. [cité 5 sept 2025]. Guide d'achat : tout savoir sur les probiotiques & prébiotiques - Onatera.com. Disponible sur: <https://www.onatera.com/FR/fr/conseils/immunité/guide-tout-savoir-probiotiques-prebiotiques>
117. Association Asso'SOPK [Internet]. [cité 5 sept 2025]. Accueil. Disponible sur: <https://asso-sopk.com/>
118. SOPK Europe [Internet]. [cité 5 sept 2025]. SOPK Europe - Association. Disponible sur: <https://www.sopkeurope.org>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : RAFIOU
Prénom : Adéola

Titre de la thèse : Rôle du microbiote intestinal dans le syndrome des ovaires polykystiques et possibilités thérapeutiques

Mots-clés : Syndromes des ovaires polykystiques, hyperandrogénie, insulinorésistance, infertilité, microbiote intestinal, dysbiose, probiotiques, compléments alimentaires, pharmacien d'officine.

Résumé : Le syndrome des ovaires polykystiques est l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. Elle associe hyperandrogénie, insulinorésistance et troubles de la fertilité, avec un impact majeur sur la santé publique. Malgré une prévalence élevée, sa physiopathologie reste encore mal élucidée et ses répercussions cliniques en font un enjeu majeur. Parallèlement, le microbiote intestinal, véritable écosystème impliqué dans l'homéostasie métabolique, hormonale et immunitaire, suscite un intérêt croissant. De nombreuses études suggèrent l'existence d'un lien entre la dysbiose intestinale et le développement du SOPK, ouvrant la voie à de nouvelles pistes de compréhension et d'intervention thérapeutique.

Ce travail s'attache à explorer le rôle potentiel du microbiote intestinal dans le SOPK, à travers l'analyse de ses interactions avec les mécanismes endocriniens et métaboliques. Il met en évidence l'intérêt d'approches complémentaires, incluant notamment l'usage de probiotiques et de compléments alimentaires, ainsi que l'importance d'une prise en charge hygiéno-diététique adaptée.

Enfin, cette thèse souligne le rôle du pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, dans l'accompagnement des patientes atteintes de SOPK, dont les conseils et le suivi constituent un atout majeur dans la prise en charge globale de ces patientes.

Membres du jury :

Président : Docteur Emmanuel HERMANN
Maître de Conférences des Universités (MCU) - Faculté de pharmacie de Lille – Immunologie

Directeur de thèse : Docteur Benoît FOLIGNE
Professeur des Universités (PU) - Faculté de Pharmacie de Lille – Bactériologie/virologie

Assesseur : Docteur Anne ROGEL
Maître de Conférences des Universités (MCU) - Faculté de pharmacie de Lille - Immunologie

Membre extérieur : Docteur Claire WILPART
Pharmacienne d'officine titulaire - Lille