

SOPK nouveautés?

Dr Christian Jamin Paris

Liens d'intérêt sur ce thème 2019-2024

- CCD
- Exeltis
- Gedeon Richter

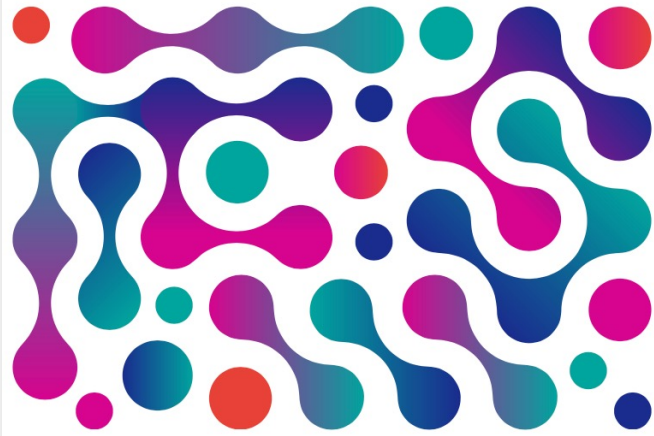
- Abréviations

COC Combined Oral Contraception

POP Progestatives Only Pills

SARC LARC Short Long Acting Reversible Contraceptions

International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023



- **Plan de santé à vie nécessaire**
- **Challenge de santé publique en prévention et en thérapeutique** : combinaison excès pondéral / SOPK / santé métabolique /santé psychologique / santé reproductive
- **Identifier et prendre en charge les facteurs de risque préconceptionnels et métaboliques** : Diabète, maladies cardiovasculaires, troubles et apnées du sommeil, prise de PA, tour de taille, bilan lipidique, glycémie, HGPO 75 g, avant grossesse et à 3ans
- **Identifier les facteurs de risque du cancer de l'endomètre postménopause**

Le diagnostic

Peu ou pas de nouveauté

Le Syndrome des Ovaires Polykystiques



Stein IF, Leventhal ML.

Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.

Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181-910

Anomalie folliculaire

Insulino résistance

Normale

L'incidence dépend des critères retenus

SOPK

- OPK type 1 et 2
- Dystrophie ovarienne
- Critères NIH 1990
- Critères de Rotterdam 2003

introduction des critères comprenant l'échographie
(contestée aux USA)

- Conférences de consensus 2014 2018 2024

Critères diagnostics

	1990 NIH	Généralement retenu 2003-2018 Rotterdam	2009 AEPOSS
Critères	Tous	2 sur 3	Tous
Critère 1	Hyperandrogénie clinique ou bio	Hyperandrogénie clinique ou bio	Hyperandrogénie clinique ou bio
Critère 2	Oligo-anovulation	Oligo-anovulation	Dysfonction ovarienne*
Critère 3	-	SOPK échographique	-
Prévalence	6-8 %	15-25 %	10-15 %

L'AMH pourrait remplacer l'écho Pas chez l'ado

Après avoir éliminé une autre cause

Polycystic ovaries (PCO)

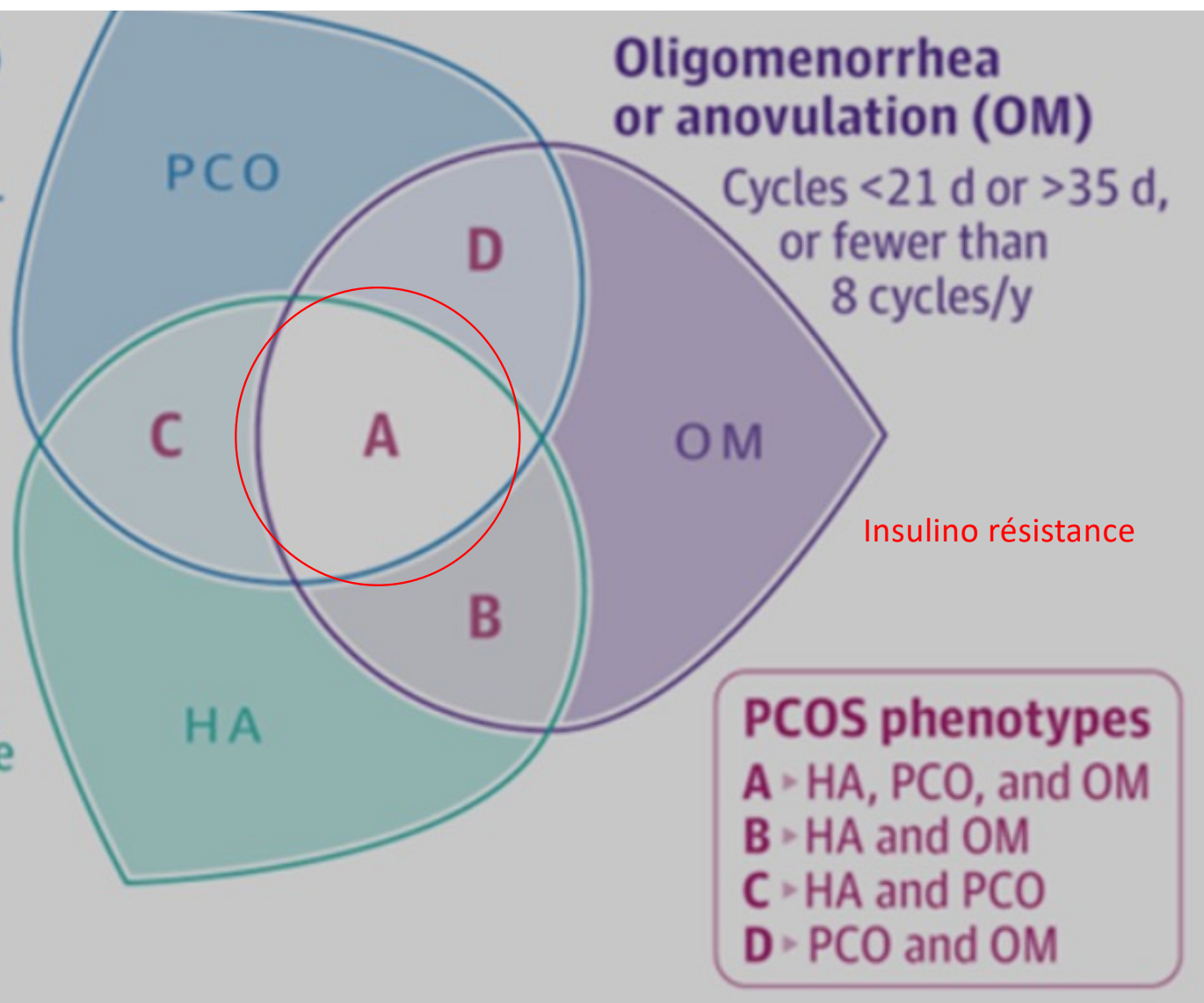
≥20 follicles per ovary or an ovarian volume ≥10 mL in at least 1 ovary on transvaginal ultrasound

Hyperandrogenism (HA)

Clinical features (hirsutism) and/or biochemical evidence (free or total testosterone levels above normal range for women)

Oligomenorrhea or anovulation (OM)

Cycles <21 d or >35 d, or fewer than 8 cycles/y



Hyperandrogénie hyperandrogénisme

- Hyperandrogénie élévation de androgènes circulants principalement testostérone seuil non consensuel La testostérone libre serait plus logique mais dosage difficile seuil non défini
- Les autres androgènes delta4 androsténe dione SDHEA ne sont que des prohormones
- Hyperandrogénisme manifestation clinique avec androgènes circulants normaux
- Hirsutisme très souvent lié à la réceptivité cutanée aux androgène Y a-t-il plus de SOPK en Turquie et au Portugal?
- Acné multifactoriel 80% des ado
- Alopécie seul le scalpe à des récepteurs aux androgènes L'alopécie féminine diffuse n'est pas associée à une élévations des androgènes, l'alopécie androgénétique rare chez la femme

Oligo anovulation

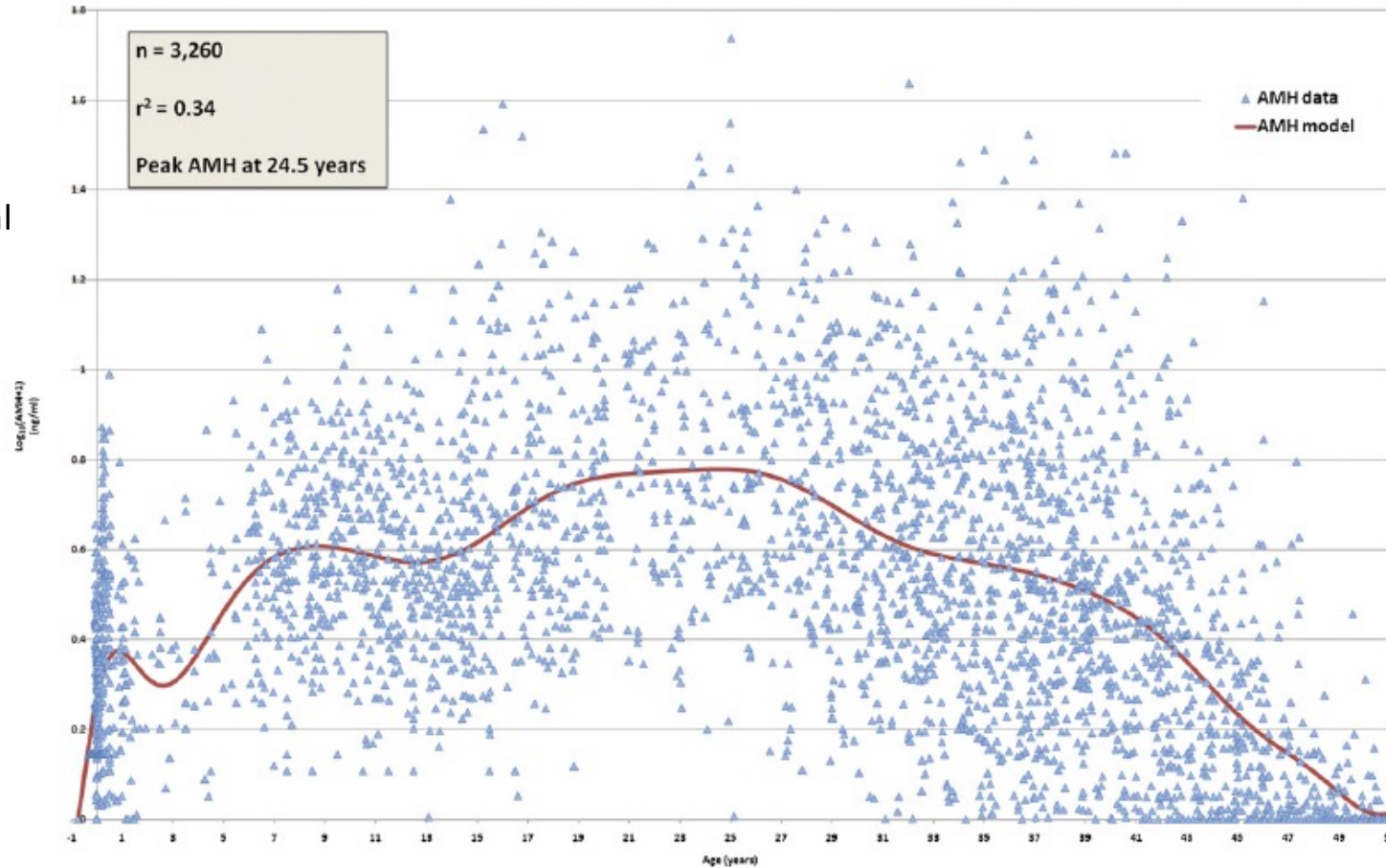
- Physiologique chez les ado
- Cycle normal 24 – 38 jours *Munro MG. Rev Endocr Metab Disord 2012*
- Un cycle normal est toujours ovulatoire
- Causes multiples éliminer une cause centrale très fréquente anorexie dysorexie orthorexie régime sans lactose sans gluten sans protéines et lipide d'origine animale terrestre... Economie d'épargne

SOPK échographique

- pas de kyste dans le SOPK il s'agit de micro follicules Non inclus dans les critères US
- Nombre de follicules par ovaires varie suivant la machine et l'opérateur
- Tranche ovaire ou reconstruction volumétrique?
- Le volume ovarien > 10 ml n'est plus un critère nécessaire Erreur?
Rôle de la LH
- **Non suffisant au diagnostic++++**
- Lié à la non sélection d'un follicule dominant+++ causes multiples non forcément ovariennes (nutritionnelles) iatrogènes (POP pilules)

Evolution du taux d'AMH EN POPULATION GENERALE

OPK > 4,9 et 6,5 ng/ml
Pas de seuil clair



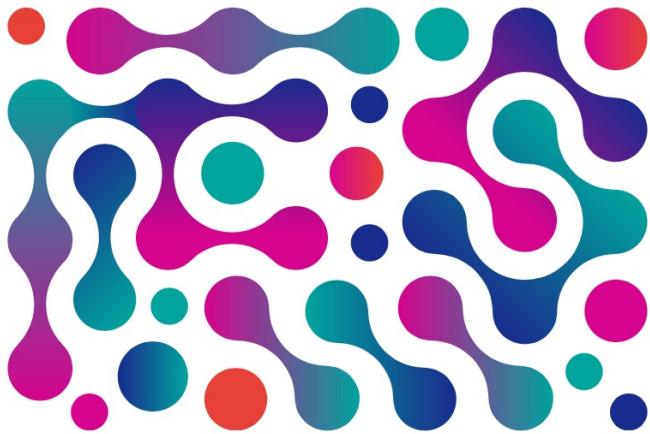
L'AM varie énormément chez chaque fille âge iatrogène (pilule) commande hypophysaire

Anderson, Maturitas 2012

Insulino résistance

- Pourquoi est elle absente des critères?
- Touche 75% des SOPK 95% si surpoids
- Fréquence des diabètes de type 2 dans la famille
- Le traitement du SOPK est lié à l'hygiène de vie exercice physique chirurgie bariatrique bientôt agoniste GLP1
- Traitements par insulino sensibilisants metformine myoinositol
- Les conséquences long terme du SOPK (cancers maladies cardio vasculaires) sont identiques à celles de l'insulino résistance

International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023



MONASH University

CREWHIRL
Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life

CREPCOS
Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome

asrm

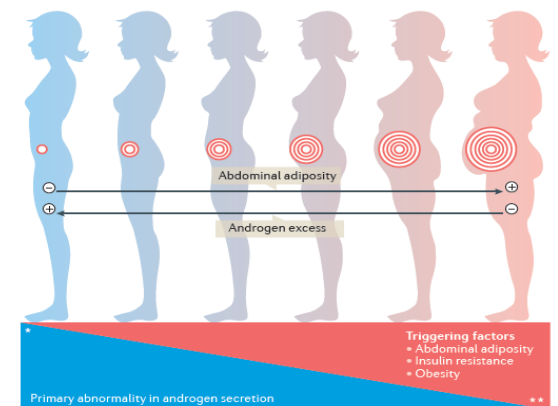
ENDOCRINE SOCIETY
Harmonizing Science to Health

eshre
European Society for Human Reproduction and Embryology

European Society of Endocrinology

• Lutter contre l'insulino-résistance

- 75% des SOPK minces
- 95% des SOPK avec BMI >25
- Majorée par la prise de poids
- Luter contre la prise de poids
- Augmenter la masse musculaire



Mode de vie : Efficacité de 17 RCT interventionnels

- **Point central de la prise en charge du SOPK.**
- **Le bénéfice existe même en l'absence de perte de poids**
- **Une prise en charge durant toute la vie est recommandée :**
 - **Pour éviter la prise de poids supplémentaire**
 - **Pour améliorer la santé métabolique**
 - **Avec un support et une évaluation régulière**
 - **Chez les adolescentes et à toutes les étapes clés de vie (grossesses, ménopause)**
- **Une intervention complète sur le MdV pour améliorer le profil métabolique**
- **Attention : stigmatisation de l'obésité/ Soutien psychologique/ Identifier les barrières, psychologiques, socioéconomiques, familiales**

12 RCT d'interventions nutritionnelles

- **N = 496, durée de 4 semaines à 6 mois, « régimes » hétérogènes : Pas de recommandation**
- **1 étude eucalorique à IG bas, intéressante sur le profil métabolique**

L'ESHRE rappelle l'intérêt au long terme à l'échelle des populations...

- **Individualiser pour une observance au long cours.**

5 études interventionnelles d'activité physique

- **Aucune supériorité d'un type ou d'une intensité d'activité physique**
- **A visée métabolique > 150 à 300 min/sem d'activité douce ou 75 à 150 min/sem d'activité intense musculaire (jours non consécutifs)**
- **Pour une perte de poids > 300 min/sem d'activité douce ou > 150 min/sem d'activité intense musculaire**
- **Pour les adolescentes, conseil de 60 min d'activité quotidienne, au moins 3 fois par semaine**

.Sievenpiper JL. Low-carbohydrate diets and cardiometabolic health: the importance of carbohydrate quality over quantity. Nutrition Reviews 2020;78:69-77. Chiavaroli L et al.. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Nutrients 2019;11. Papadaki A, et al.. The Effect of the Mediterranean Diet on Metabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials in Adults. Nutrients 2020;12. Bennham JL, et al. Exercise training and reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A pilot randomized controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf) 2021;95:332-43.

Patten RK, et al. High-intensity training elicits greater improvements in cardio- metabolic and reproductive outcomes than moderate-intensity training in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Human reproduction (Oxford, England) 2022;37:1018-29.

Ribeiro VB, et al. Effects of continuous and intermittent aerobic physical training on hormonal and metabolic profile, and body composition in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf) 2020;93:173-86.

Almenning I, et al. Effects of High Intensity Interval Training and Strength Training on Metabolic, Cardiovascular and Hormonal Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study. PloS one 2015;10:e0138793.

Effacité des traitements pharmacologiques à visée métabolique dans le SOPK

	COC	MET	COC + MET	MYO	MYO + MET	GLP 1	LIFESTYLE
Hirsutisme	+	N +	+	N +	+	+	+
Androgènes plasmatiques	+	+	+	N	+	+	+
Troubles du cycle	+	+	+	+	+	+	+
Glycémie	+	++	+	+	++	+	+
Bilan Lipidique	+	+	+	+	+	+	+
BMI	N	+	+	N	+	+++	+
Fertilité	-	+	-	+	+	+ !!	+

+ effet positif
 N : neutre
 - : effet négatif

D'après Helena J Teede et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Human Reproduction.2023;38:1655–1679, <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Polycystic-Ovary-Syndrome>

Effets comparés de la metformine vs inofolic

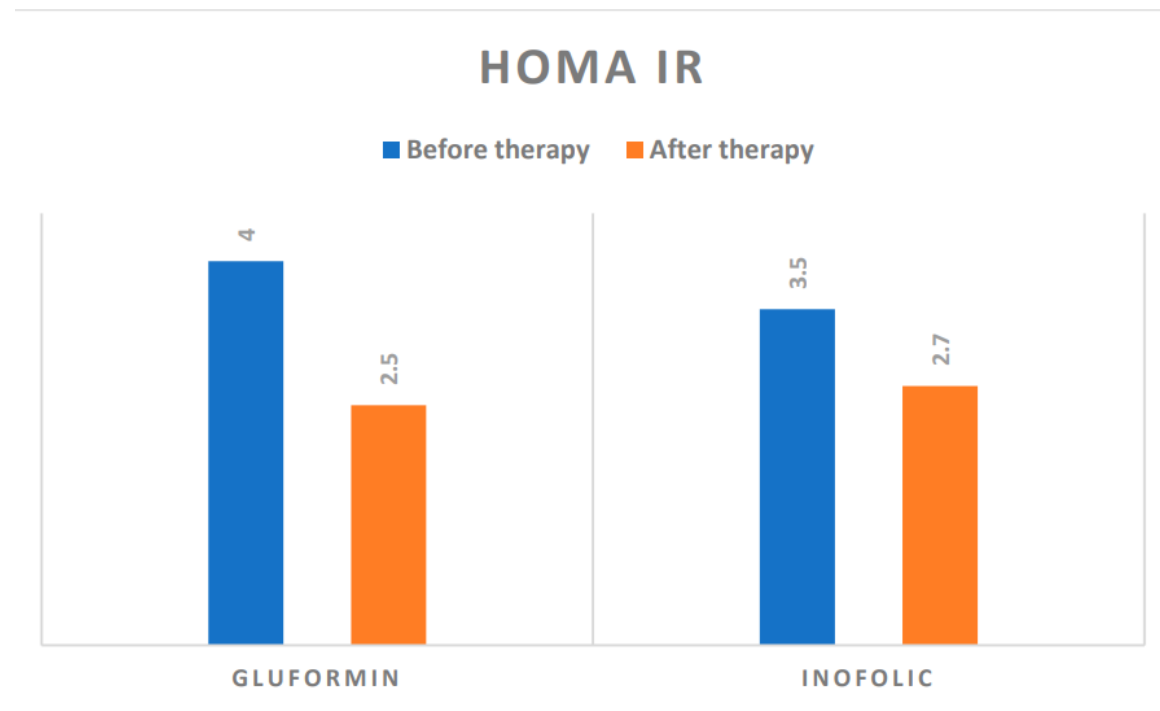


Figure 6. HOMA IR before and after treatment with gluformin or Inoflic R.



- C'est un français Jean Vague (1911-2003) endocrinologue marseillais qui le premier à mis en évidence la corrélation entre morphotype et risque métabolique 1968
- C'est un autre endocrinologue français qui a émis l'hypothèse de l'influence des insulino-résistances sur la promotion du cancer du sein Jamin J Cancer Ther 2010;1:43-7

L'IMC ne prédit pas l'insulinorésistance

1^{ère} étape: mesurer le tour de taille

Tour de taille > 102 cm (hommes USA) et > 88 cm (femmes USA)

Tour de taille > 94 cm (hommes européens) et > 80 cm (femmes européennes)

Tour de taille > 90 cm (hommes Asie du Sud) et > 80 cm (femmes Asie du Sud)

Tour de taille > 90 cm (hommes Chine) et > 80 cm (femmes Chine)

Tour de taille > 85 cm (hommes Japon) et > 90 cm (femmes Japon)

2^{ème} étape: 2 autres facteurs parmi les suivants

- TG > 1,5 g/l (1,7 mM) ou Traitement
- HDL-C < 0,4 g/l (hommes) et < 0,5 g/l (femmes)
- TA systolique > 130 mmHg ou diastolique > 85 mm Hg ou traitement
- Glycémie à jeun > 1 g/l (5,6 mM) ou diabète de type 2

Table 2. Association of Different Combinations of Body Mass Index and WC Status With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among 156 624 Postmenopausal Women*

Model ^b	HR (95% CI)					
	Normal Weight		Overweight		Obesity	
	Normal WC	High WC	Normal WC	High WC	Normal WC	High WC
Participants, No. (%)	52 735 (33.7)	1390 (0.9)	36 337 (23.2)	18 572 (11.9)	4957 (3.2)	42 633 (27.2)
Any Cause Mortality						
No.	13 718	562	8722	6348	1093	13 395
Model 1	1 [Reference]	1.43 (1.31-1.55)	0.92 (0.90-0.95)	1.25 (1.21-1.28)	0.93 (0.87-0.99)	1.40 (1.36-1.43)
Model 2	1 [Reference]	1.39 (1.28-1.51)	0.91 (0.88-0.93)	1.20 (1.17-1.24)	0.90 (0.85-0.96)	1.32 (1.29-1.35)
Model 3	1 [Reference]	1.31 (1.20-1.42)	0.91 (0.89-0.94)	1.16 (1.13-1.20)	0.93 (0.87-0.99)	1.30 (1.27-1.34)
CVD Mortality						
No. (%)	3671 (26.8)	149 (26.5)	2534 (29.1)	1954 (30.8)	338 (30.9)	4319 (32.2)
Model 1	1 [Reference]	1.35 (1.15-1.60)	1.00 (0.95-1.05)	1.39 (1.32-1.47)	1.08 (0.96-1.20)	1.70 (1.63-1.78)
Model 2	1 [Reference]	1.30 (1.10-1.53)	0.97 (0.92-1.02)	1.32 (1.25-1.39)	1.02 (0.91-1.14)	1.55 (1.48-1.63)
Model 3	1 [Reference]	1.24 (1.05-1.46)	0.97 (0.93-1.03)	1.28 (1.21-1.35)	1.04 (0.93-1.16)	1.53 (1.46-1.61)
Cancer Mortality						
No. (%)	3708 (27.0)	133 (23.7)	2441 (28.0)	1675 (26.4)	303 (27.7)	3568 (26.6)
Model 1	1 [Reference]	1.33 (1.12-1.58)	0.95 (0.90-1.01)	1.25 (1.18-1.33)	0.92 (0.82-1.03)	1.29 (1.23-1.35)
Model 2	1 [Reference]	1.30 (1.09-1.54)	0.94 (0.90-0.99)	1.22 (1.15-1.30)	0.90 (0.80-1.02)	1.24 (1.18-1.30)
Model 3	1 [Reference]	1.20 (1.01-1.43)	0.96 (0.92-1.02)	1.19 (1.12-1.26)	0.96 (0.85-1.08)	1.26 (1.20-1.33)
Other Cause Mortality						
No. (%)	6339 (46.2)	280 (48.9)	3747 (43.0)	2719 (42.8)	452 (41.4)	5508 (41.1)
Model 1	1 [Reference]	1.54 (1.36-1.73)	0.86 (0.83-0.90)	1.16 (1.11-1.22)	0.86 (0.78-0.94)	1.30 (1.25-1.34)
Model 2	1 [Reference]	1.50 (1.33-1.69)	0.85 (0.82-0.89)	1.13 (1.08-1.18)	0.83 (0.76-0.91)	1.24 (1.19-1.28)
Model 3	1 [Reference]	1.42 (1.26-1.60)	0.85 (0.82-0.88)	1.09 (1.04-1.14)	0.84 (0.76-0.93)	1.20 (1.16-1.25)

*Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; HR, hazard ratio; WC, waist circumference. †Model 1 is the reference model. ‡Model 2 is the reference model. §Model 3 is the reference model.

Syndrome métabolique et cancer féminins

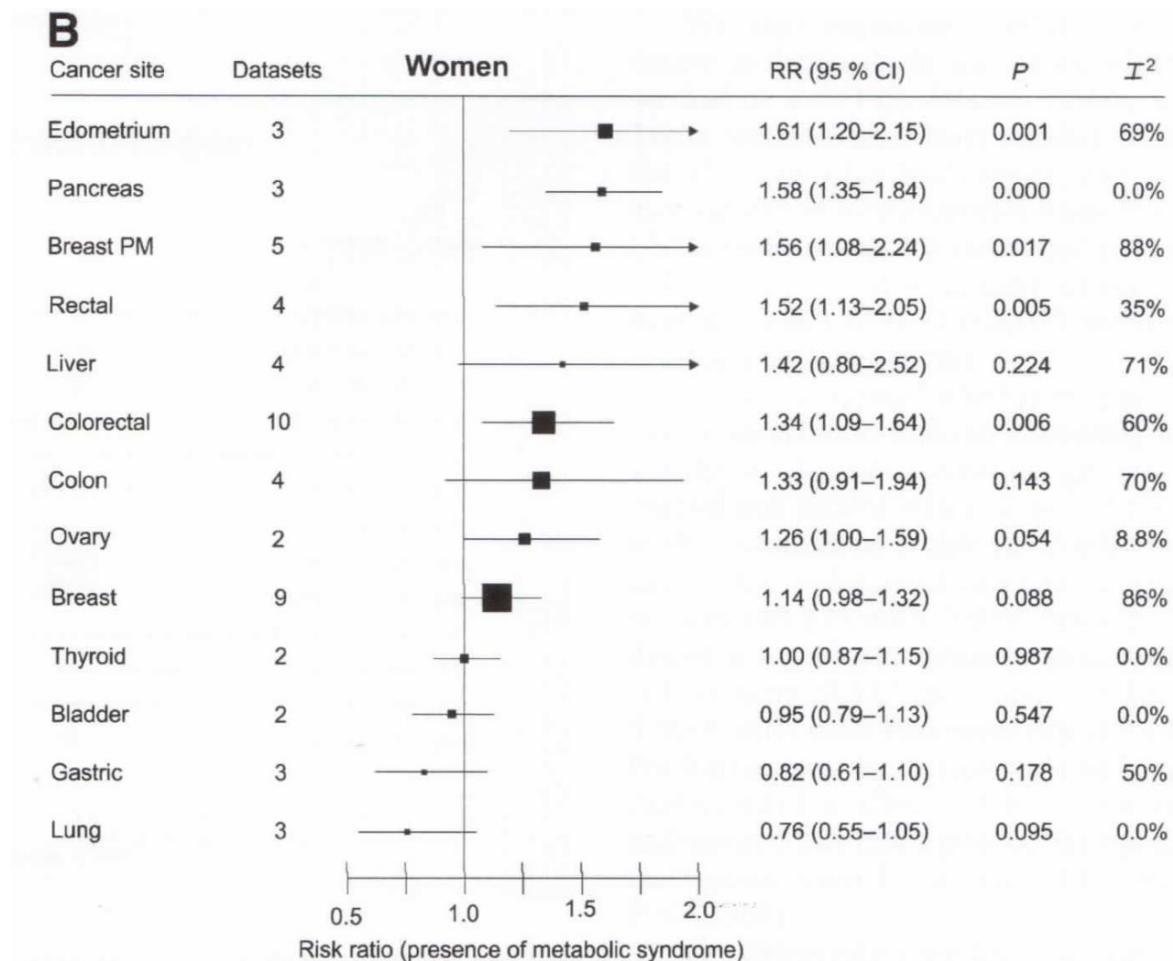
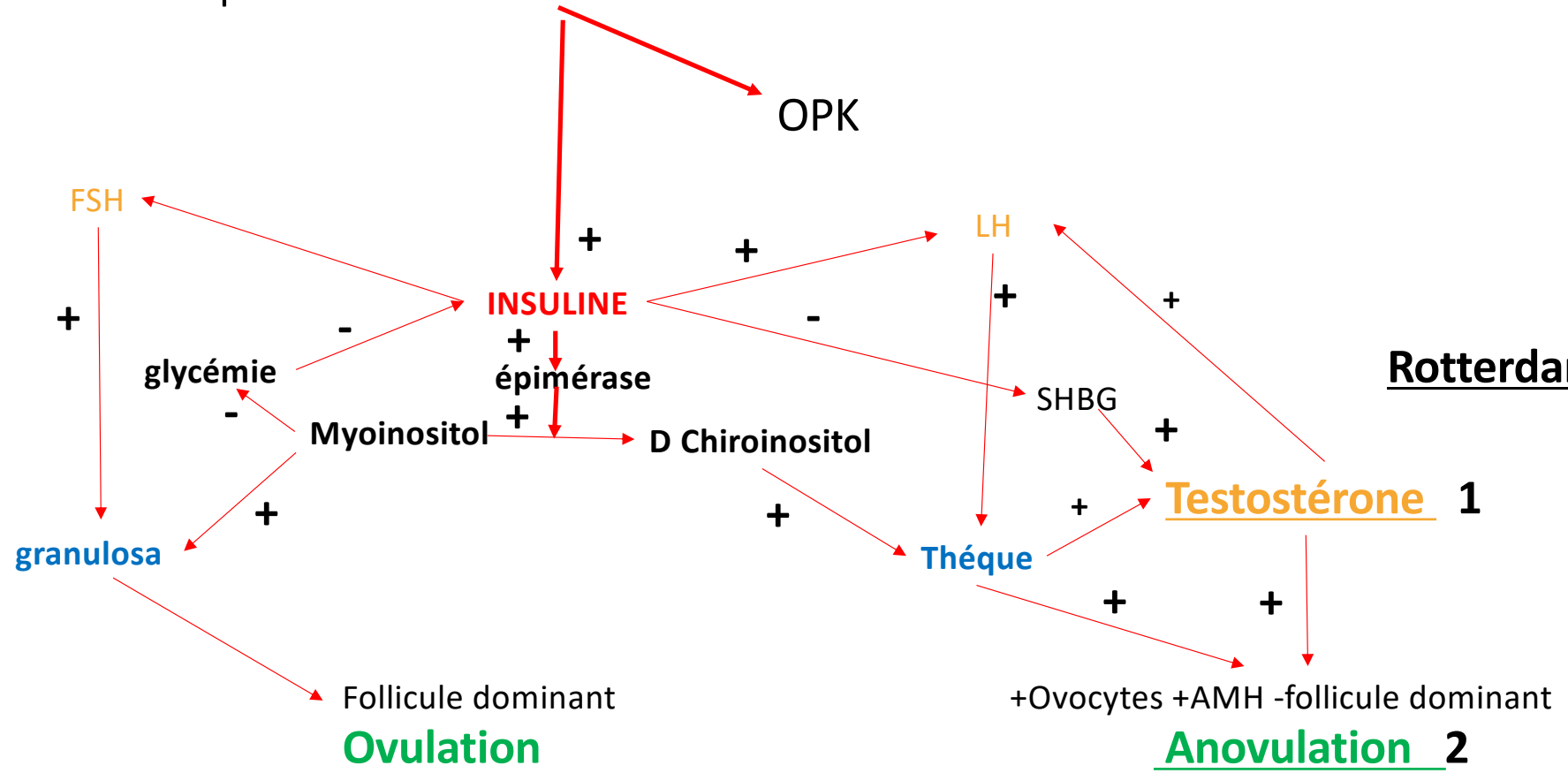


Figure 1—Summary risk estimates by cancer sites in men (A) and in women (B).

Syndrome métabolique ← **Insulinorésistance** → Cancers

Systémique génétique acquise miRNA



Rotterdam

Objectifs de la contraception du SOPK

- Aucune contraception n'a l'AMM dans le SOPK
- Être contraceptif

La fertilité intrinsèque des femmes SOPK est normale

Le retard à la conception est lié aux troubles de l'ovulation et est corrélé au taux des androgènes circulants et au niveau d'AMH (>8ng/ml) *Komowski Fertil Stéril 2024;121:614*

- La contraception ne doit pas aggraver ou peut-être même améliorer les symptômes du SOPK: hyperandrogénie, insulino-résistance, fertilité...
- La contraception ne doit pas aggraver ou peut-être même améliorer les conséquences à terme du SOPK : risques cardio-vasculaires et carcinologiques
- La grossesse des SOPK sont souvent compliquées fausses couches? Diabète gestationnel, HTA, pré-éclampsie

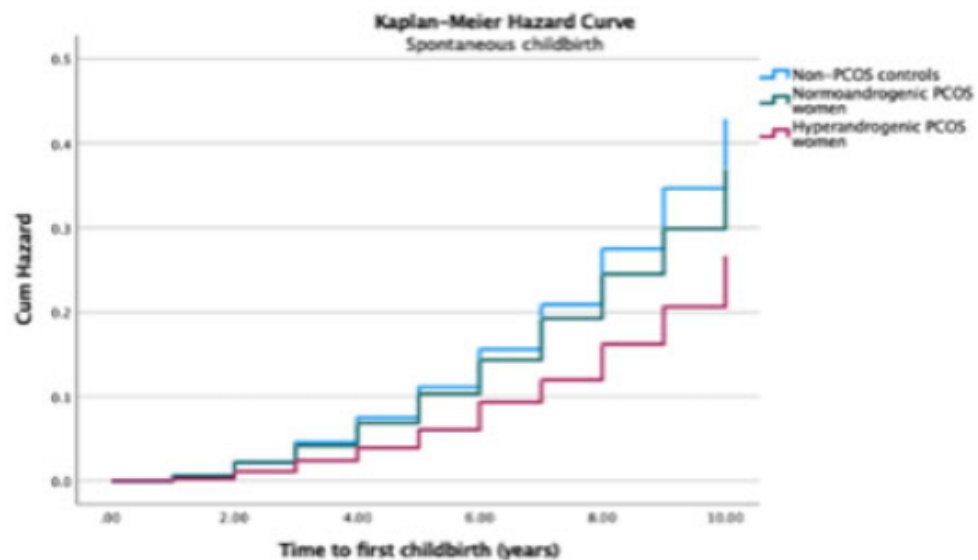
Profils hormonaux fréquemment retrouvés chez les SOPK

Anomalie ovulatoire périphérique + Eliminer les autres causes

- Niveau élevé de LH : >10 IU/ml
- Haut ratio de LH/FSH : >2.5
- AMH élevée
- Niveau élevé de testostérone totale et libre(modulée par l'insulino-résistance et androstènedione Doser la 17OH progestérone pour éliminer un BSC
- Niveau élevé d'insuline et d'insulino-résistance
- Progestéronémies basses ou nulles
- Réduction de la SHBG et de l'IGF-BP
- Augmentation du LDL-Cholestérol, triglycérides et de la graisse viscérale
- Le bilan biologique vise surtout à éliminer une autre pathologie

Être contraceptif

- Efficacité intrinsèque identique pour les contraceptions hormonales modernes
- Efficacité réelle principalement liée à la persistance elle-même liée à la tolérance + BNC
- La tolérance fortement liée au contrôle du cycle en particulier dans SOPK car le trouble du cycle en est aussi un symptôme



	Crude model	Adjusted model
	FR (95% CI)	FR (95% CI)
Non-PCOS controls	Ref	Ref
Normo-androgenic PCOS women	0.89 (0.84-0.95)	0.68 (0.64 - 0.72)
Hyperandrogenic PCOS women	0.60 (0.56-0.64)	0.53 (0.50 - 0.57)

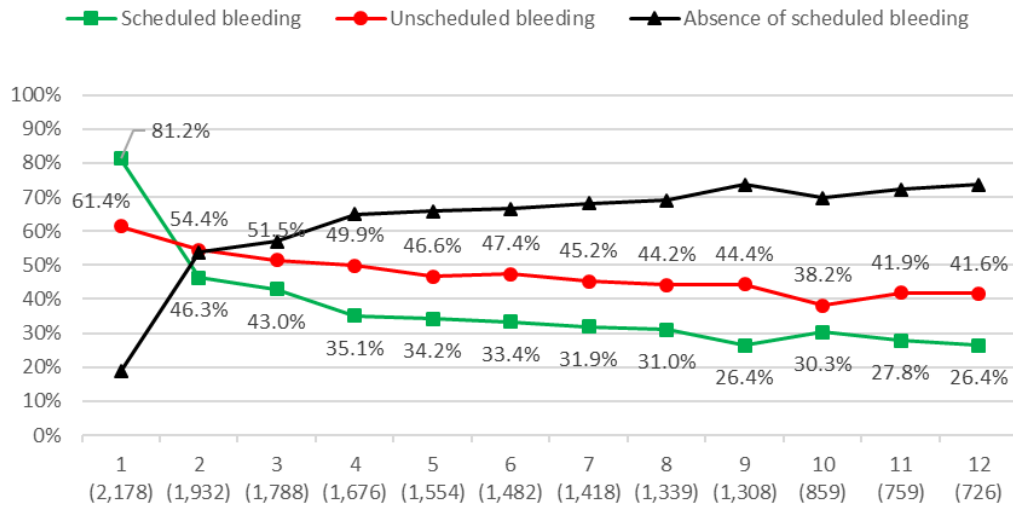
Figure 1. Probability of first childbirth by spontaneous conception in the entire population. Cum, cumulative; PCOS, polycystic ovary syndrome.

Early initiation of anti-androgen treatment is associated with increased probability of spontaneous conception leading to childbirth in women with polycystic ovary syndrome: a population-based multiregistry cohort study in Sweden

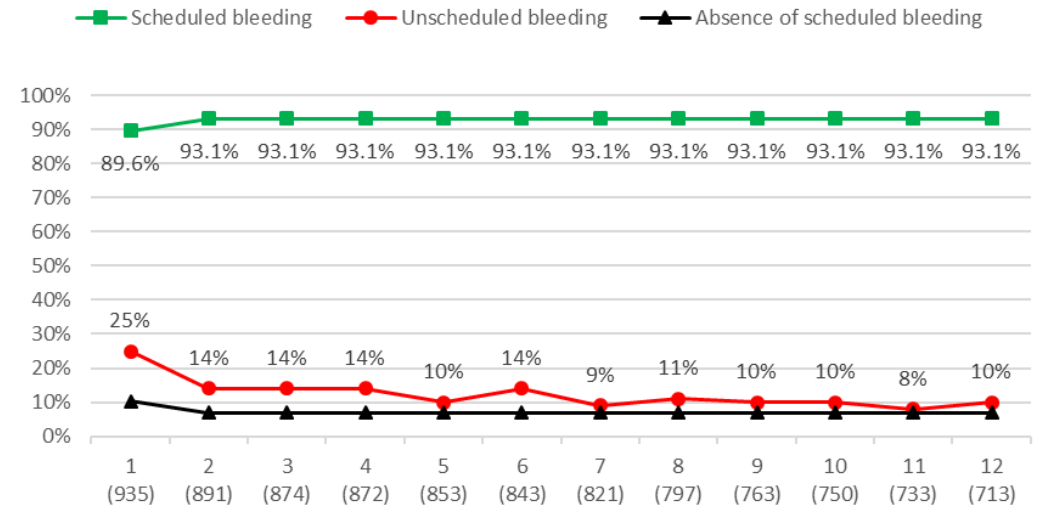
Meilleur contrôle du cycle avec E+P versus P seuls

Aucune étude contrôlée randomisée entre POP et COC

DRSP only pooled data (24/4 regimen)



EE 20µg/DRSP (24/4 regimen)



Persistence en fonction de la méthode contraceptive

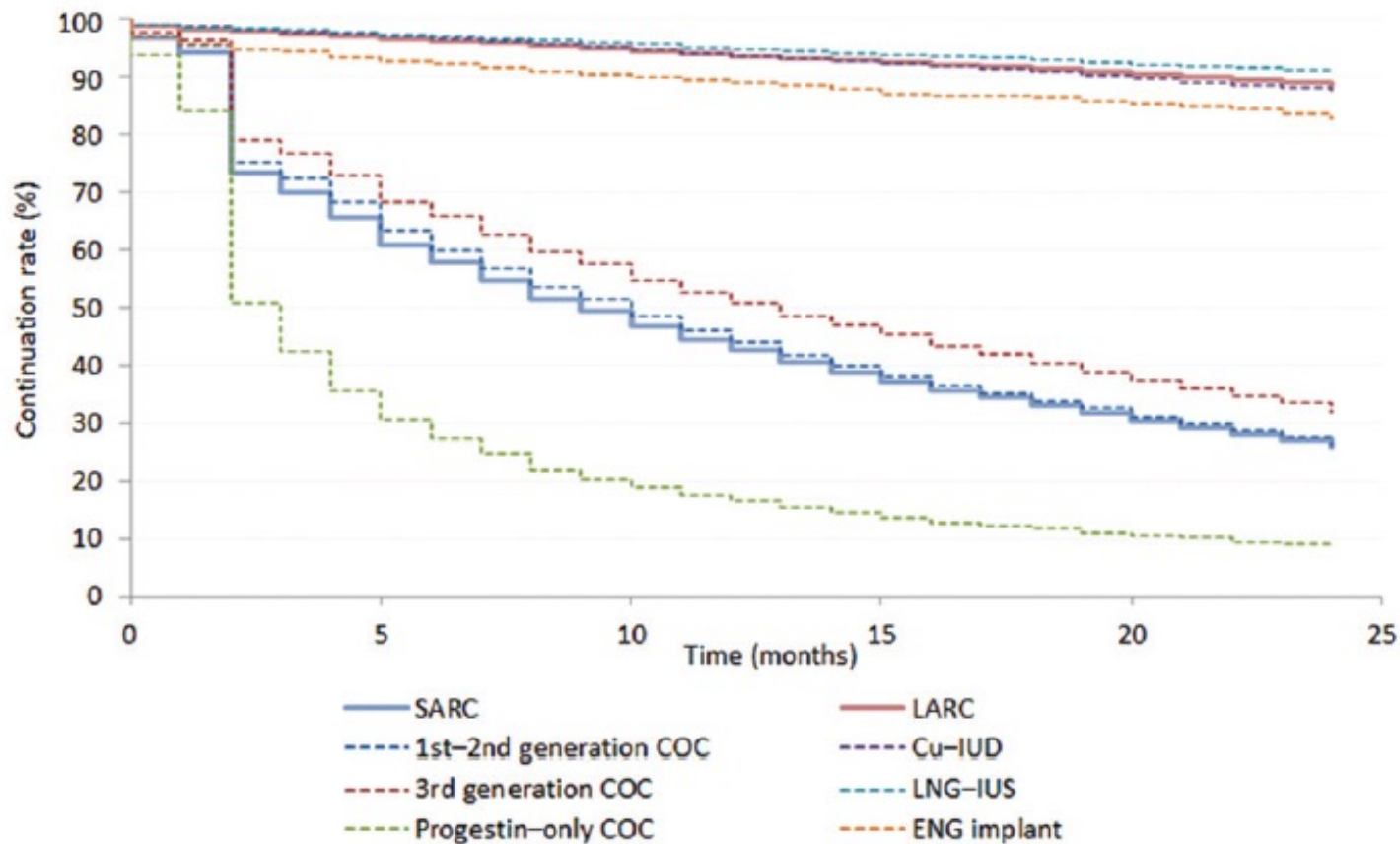


Figure 1. Continuation rates by contraceptive method in the EGB cohort.

- Les contraceptions progestatives pures sont les plus rapidement abandonnées
 - Taux de maintien C3G > C2G
- Importance de la tolérance

Agostini *Eur J Contracep Reproduct Health Care*, 23:6, 421-426, DOI:10.1080/13625187.2018.1535653

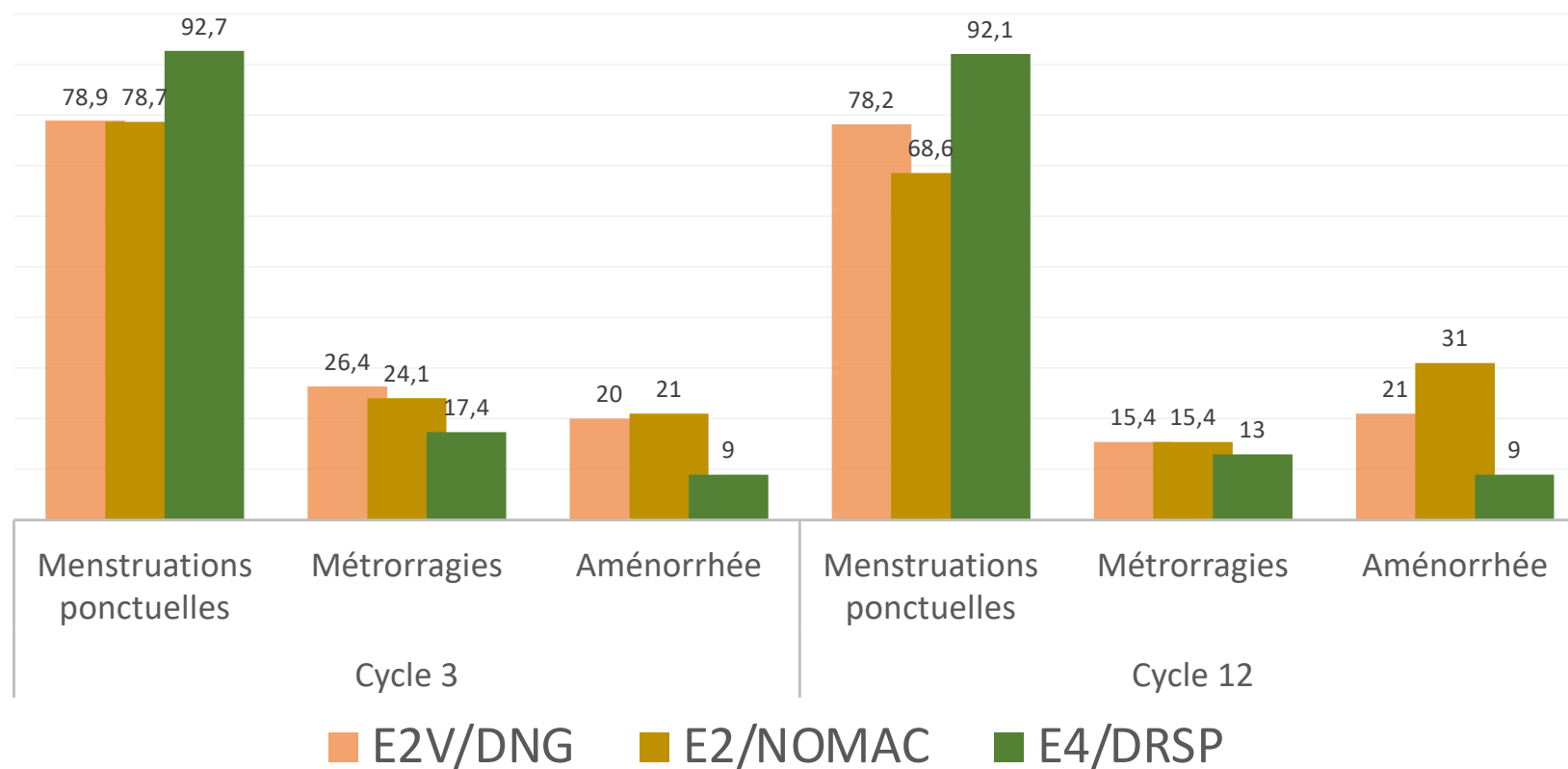
Environ 80% des femmes ont des saignements imprévus sous POP

Fréquence des saignements irréguliers sous POP (drospirénone & désogestrel)

Table 4 Number of women with unscheduled bleeding or spotting by treatment cycle and period (FAS)

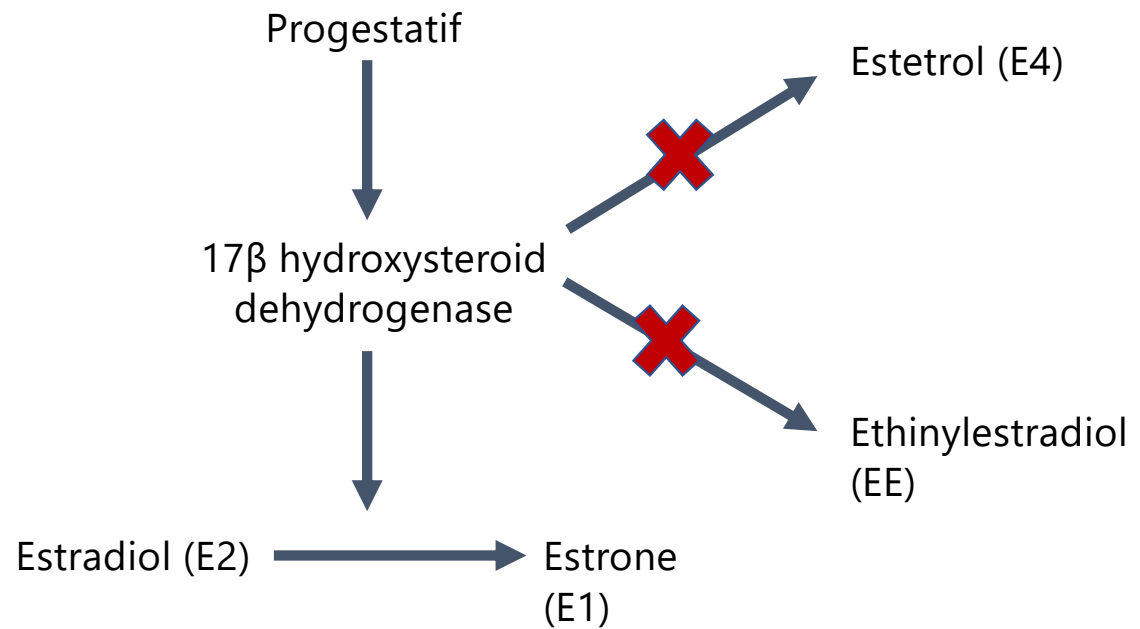
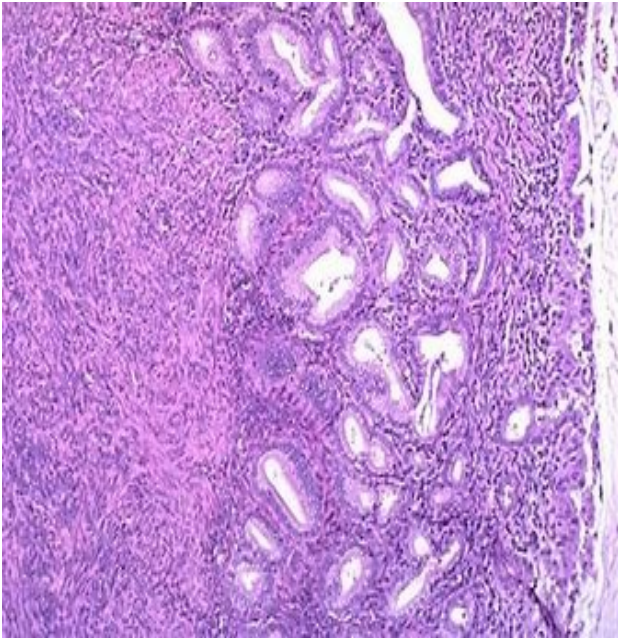
Cycle	DRSP 4 mg <i>n/m (%)</i>	DSG 0.075 mg <i>n/m (%)</i>	Difference (%) (95% CI)	Chi square test <i>p</i> value
Cycle 1	375/765 (49.0)	177/305 (58.0)	-9.01 (-15.59; -2.44)	0.0077
Cycle 2	356/692 (51.4)	211/285 (74.0)	-22.59 (-28.90; -16.28)	<0.0001
Cycle 3	319/637 (50.1)	160/251 (63.7)	-13.67 (-20.77; -6.56)	0.0002
Cycle 4	291/606 (48.0)	161/244 (66.0)	-17.96 (-25.12; -10.81)	<0.0001
Cycle 5	252/566 (44.5)	118/219 (53.9)	-9.36 (-17.13; -1.59)	0.0185
Cycle 6	240/530 (45.3)	110/199 (55.3)	-9.99 (-18.10; -1.89)	0.0161
Cycle 7	221/503 (43.9)	91/185 (49.2)	-5.25 (-13.66; 3.16)	0.2198
Cycle 8	202/468 (43.2)	87/178 (48.9)	-5.71 (-14.32; 2.89)	0.1919
Cycle 9	194/442 (43.9)	73/161 (45.3)	-1.45 (-10.42; 7.52)	0.7511
Cycles 2-4	358/527 (67.9)	192/222 (86.5)	-18.55 (-24.56; -12.55)	<0.0001
Cycles 5-7	269/423 (63.6)	106/157 (67.5)	-3.92 (-12.56; 4.72)	0.3799
Cycles 7-9	243/374 (65.0)	93/137 (67.9)	-2.91 (-12.10; 6.28)	0.5392
Cycles 2-6	308/422 (73.0)	152/172 (88.4)	-15.39 (-21.78; -8.99)	<0.0001
Cycles 2-9	243/305 (79.7)	102/116 (87.9)	-8.26 (-15.71; -0.81)	0.0490

Et les COC à l'estrogène naturel ?



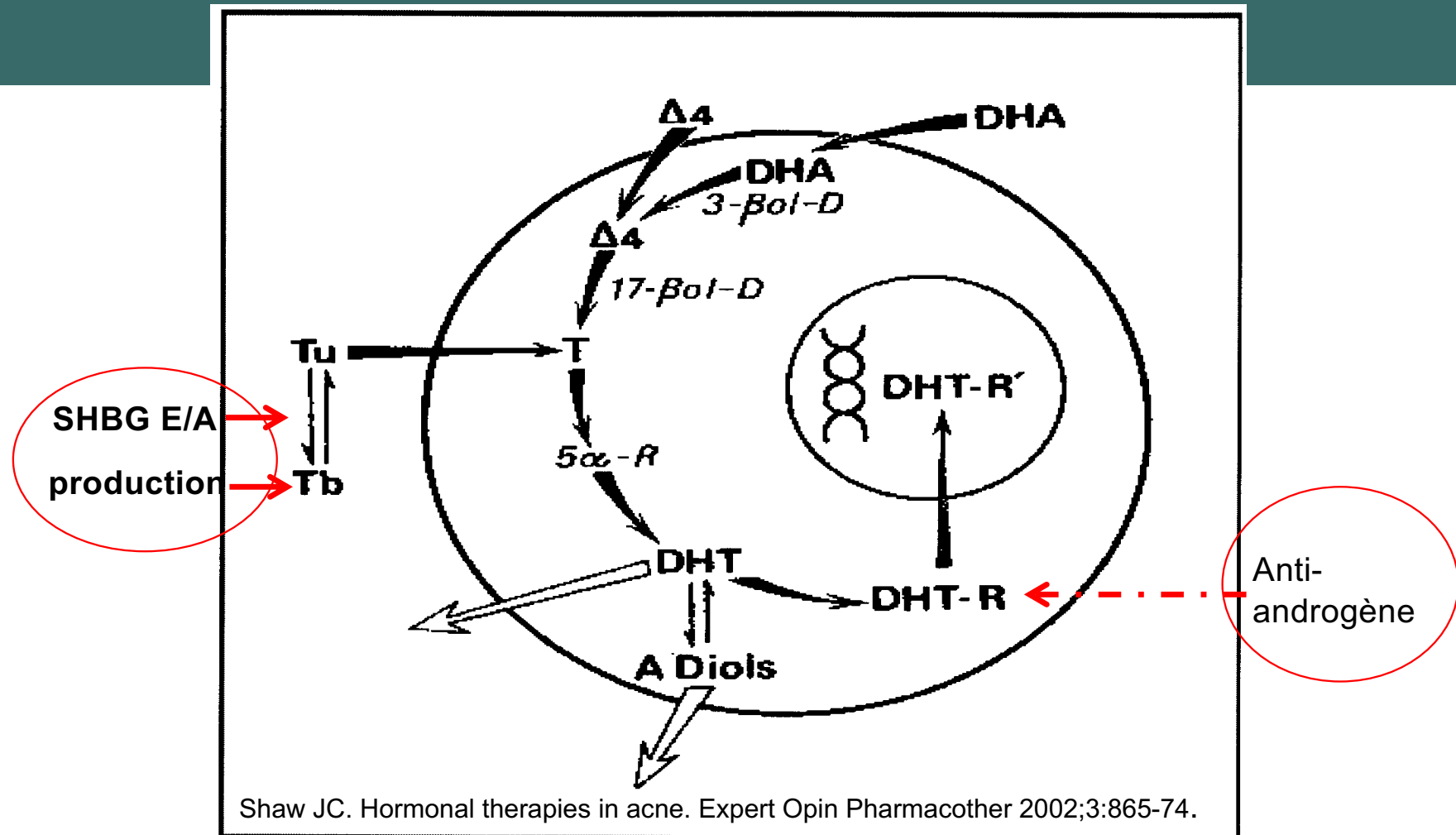
Adapté de Archer 2022 Journal of Clinical Medicine

Action sur l'endomètre : E4 vs E2

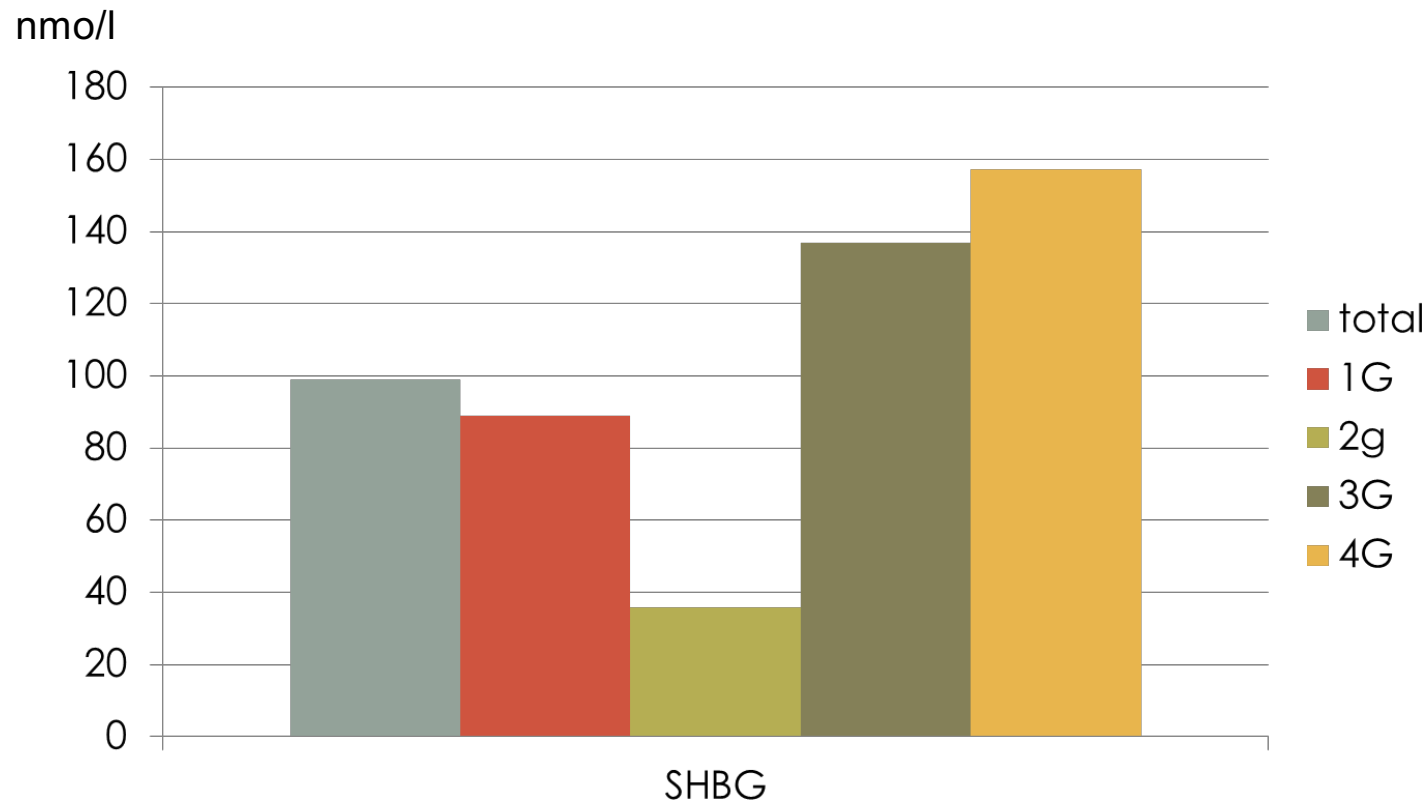


COC et Hyperandrogénie

Mécanisme d'action des androgènes



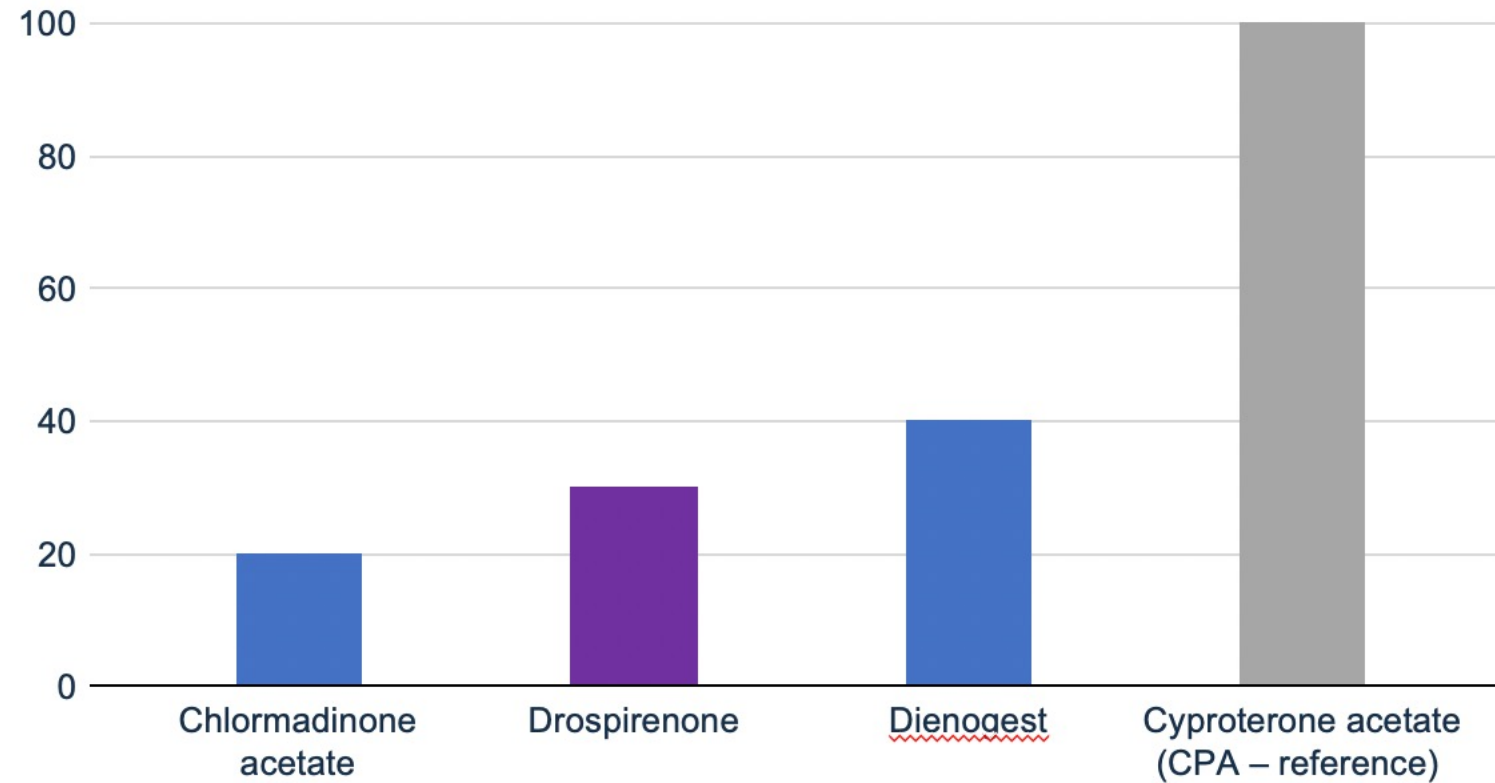
COC à l'éthinylestradiol : élévation de la SHBG suivant le type de progestatif



D'après Zimmerman et al, The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014 Jan-Feb;20(1):76-105. doi: 10.1093/humupd/dmt038

Progestatifs avec une activité anti androgénique

Puissance Anti-androgénique(%)

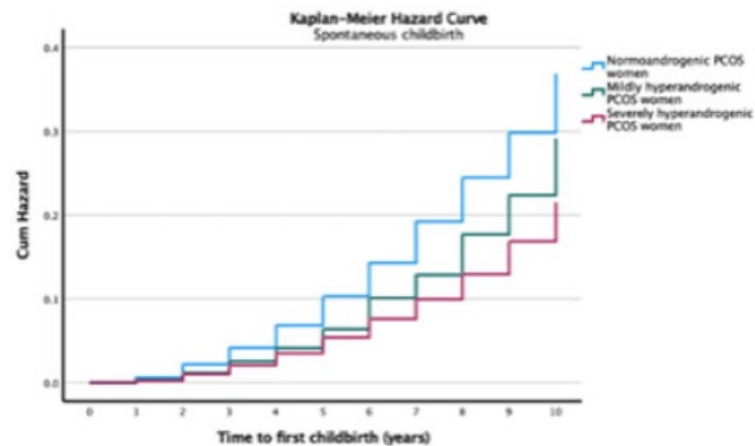


Oettel et al. 2001

Anti androgène et adiposité intra abdominale

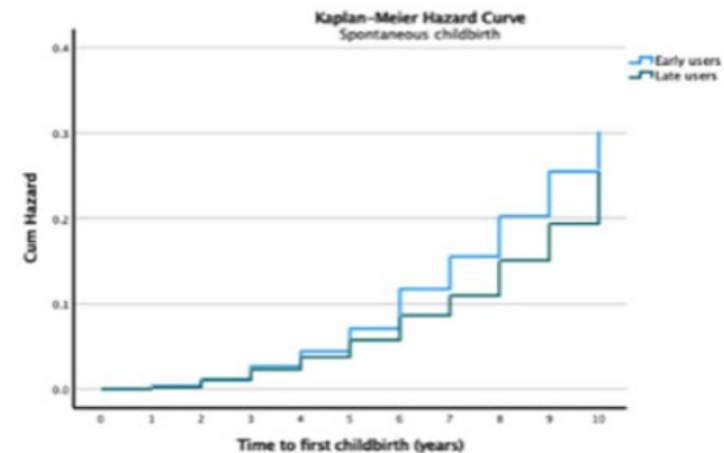
- Low-dose flutamide administration to normal-weight PCOS women reduces preferential abdominal fat deposition, attenuates accelerated lipid accumulation in newly-formed adipocytes derived from SC abdominal ASCs in vitro, and alters glucoselipid homeostasis.

L'initiation précoce d'un traitement anti-androgène est associée à une probabilité de naissance après conception spontanée augmentée chez les femmes avec un SOPK



	Crude model	Adjusted model
	FR (95% CI)	FR (95% CI)
Normo-androgenic PCOS controls	Ref	Ref
Mildly hyperandrogenic PCOS women	0.72 (0.66 – 0.79)	0.84 (0.77 – 0.93)
Severely hyperandrogenic PCOS women	0.55 (0.48 – 0.63)	0.60 (0.52 – 0.69)

Figure 2. Probability of first childbirth by spontaneous conception among polycystic ovary syndrome (PCOS) women in relation to the anti-androgenic potential of medication used.

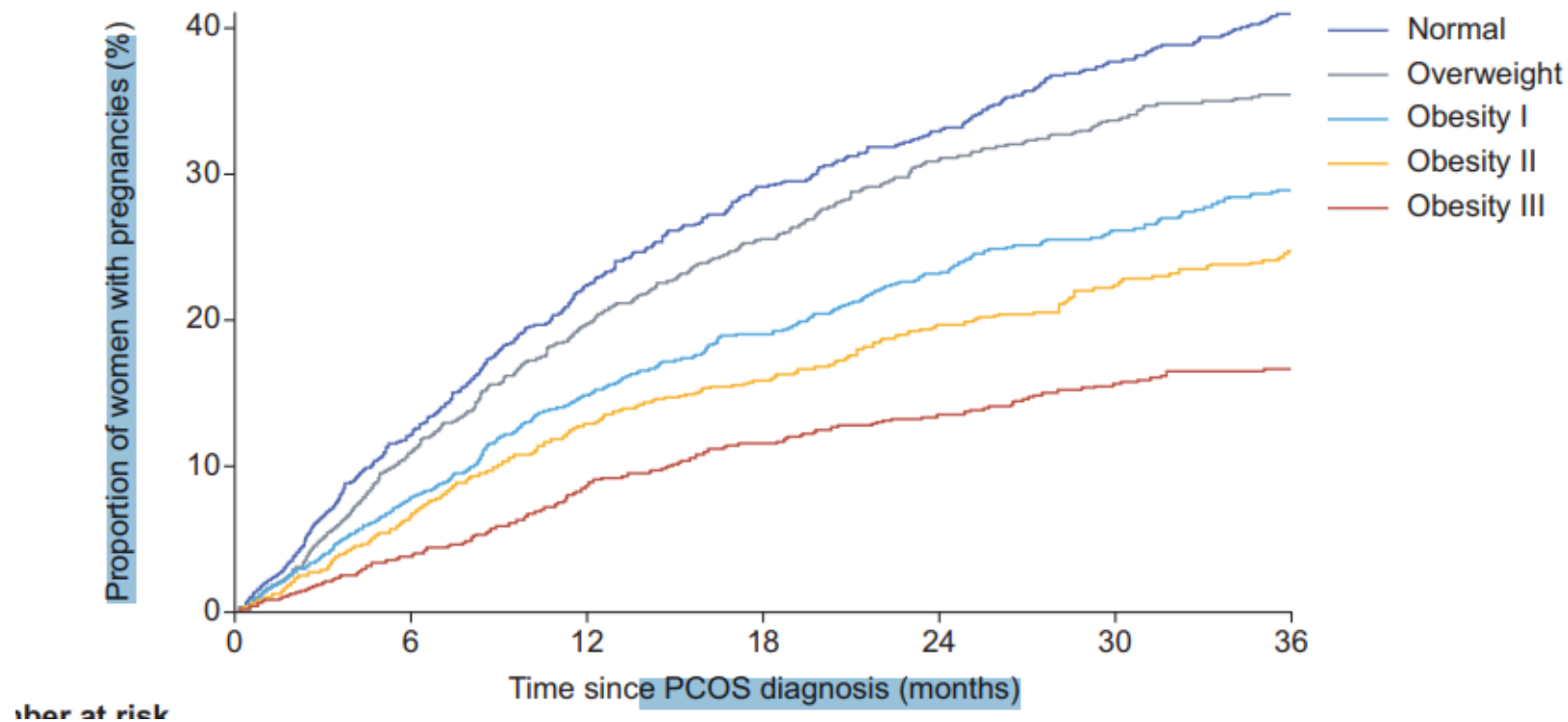


	Crude model	Adjusted model
	FR (95% CI)	FR (95% CI)
Early users	Ref	Ref
Late users	0.77 (0.67 – 0.90)	0.79 (0.68 – 0.92)

Figure 3. Probability of first childbirth by spontaneous conception among hyperandrogenic polycystic ovary syndrome (PCOS) women in relation to the timing of medication used.

Elenis E et al. Early initiation of anti-androgen treatment is associated with increased probability of spontaneous conception leading to childbirth in women with polycystic ovary syndrome: a population-based multiregistry cohort study in Sweden. Hum Reprod. 2021 Apr 20;36(5):1427-1435. doi: 10.1093/humrep/deaa357

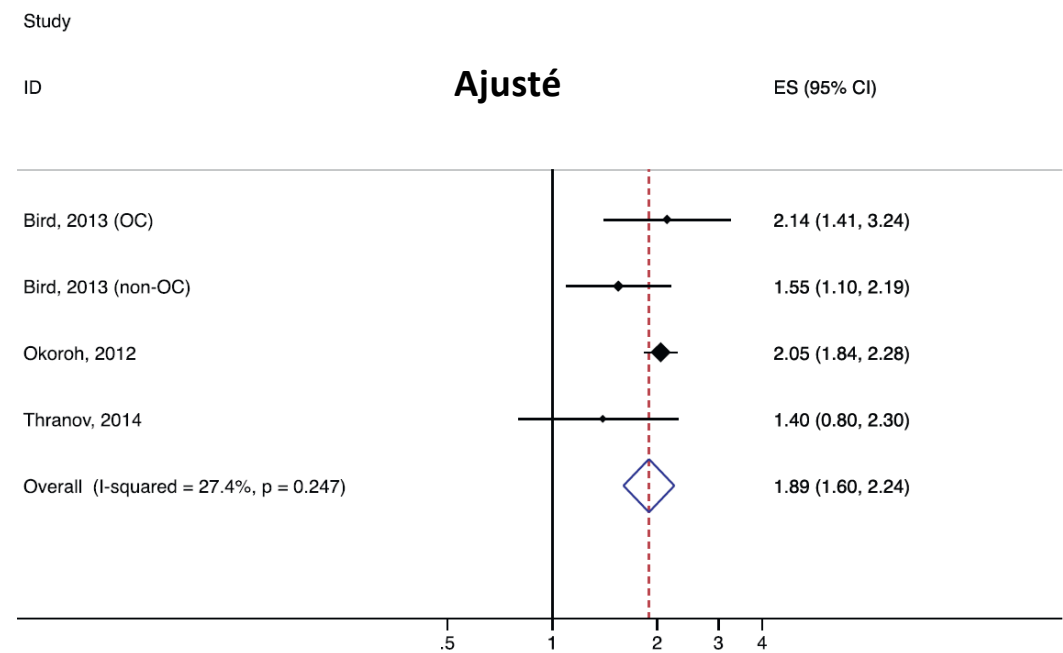
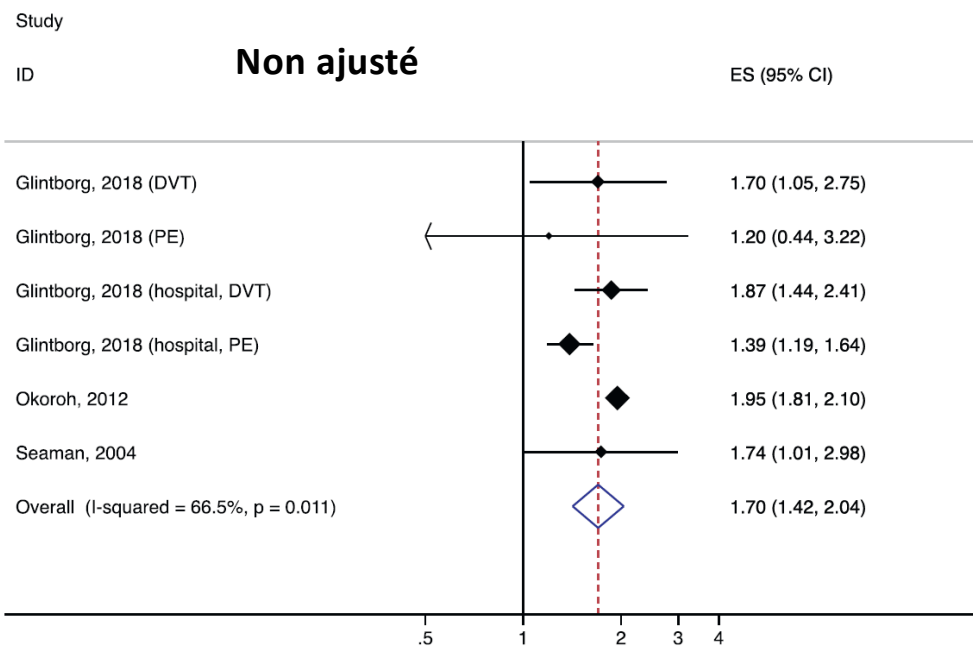
Poids et fertilité dans SOPK



Lundegaard Haase Human Reproduction 2023;38:471–481

COC et risque Thrombo Embolique Veineux TEV

SOPK = facteur de risque de TEV, indépendamment du surpoids associé et de l'utilisation de COC



Forrest plots of the meta-analyzed association of PCOS with the risk of VTE, from (a) unadjusted analyses and (b) adjusted analyses.

Legend: ES = effect size; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism OC = oral contraceptive.

Adjustment factors for studies in panel B: Bird: propensity-score matching using multiple variables including obesity; Okoroh: pregnancy, OC, region, diabetes, obesity; Thranov OC, body mass index, age.

Gariani K et al. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Jan;185:102-108. doi: 10.1016/j.thromres.

Risque de TEV selon la COC

Le risque de TEV dépend principalement des antécédents de l'âge et du poids

Groupe de risque	Risque de TEV estimé (10 000 femmes années)	Référence
Femmes non-utilisatrices de CHC	2	EMA
Femmes enceintes ou en post-partum	20	Etude sur 30 ans
EE/LNG, EE/NETA, EE/NGM	5-7	EMA
EE/GSD, EE/DSG, EE/DRSP	9-12	EMA
EE/DNG	8-11	EMA
E2V/DNG	7 (vs 3,5 chez les non-utilisatrices et 9,9 pour LNG/EE)	INAS SCORE
E2/NOMAC	2 (vs 1,8 chez les non-utilisatrices et 3,0 pour LNG/EE)	PRO-E2
E4/DRSP	À venir	PASS en cours

CHC : contraceptif hormonal combiné ; DNG : diénogest ; DRSP : drospirénone ; DSG : désogestrel ; EE : éthinylestradiol ; EMA : European Medicines Agency ; E2 : 17 β -estradiol ; E2V : valérate d'estradiol ; E4 : estétrol ; GSD : gestodène ; INAS-SCORE : *International Active Surveillance study "Safety of Contraceptives: Role of Estrogens"* ; LNG : lévonorgestrel ; NETA : acétate de noréthistérone ; NGM : norgestimate ; NOMAC : acétate de nomégestrol ; PASS : *post authorization safety study* ; TEV : thromboembolie veineuse.

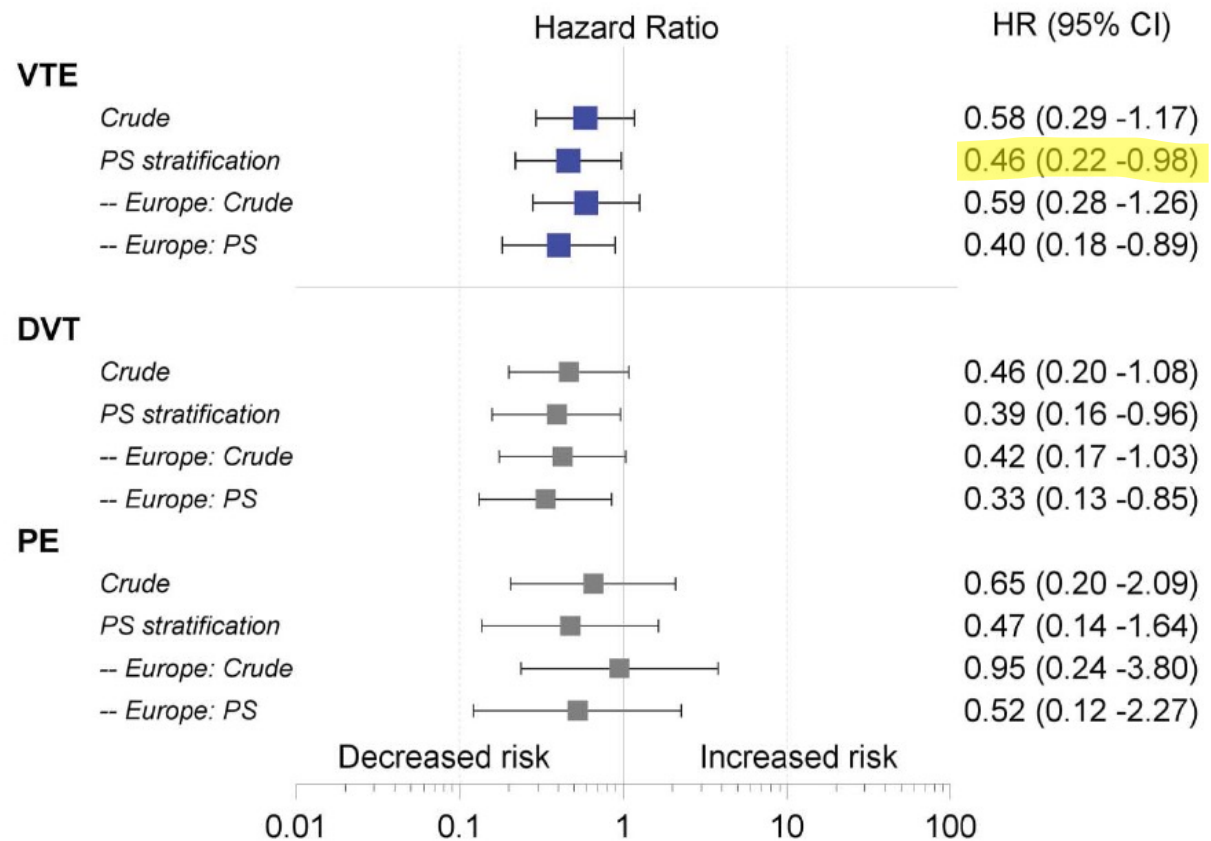
D'après Morimont L et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol.* 2021. 12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187.

EMA. Assessment Report. Dovelis. 25 mars 2021. EMA/212533/2021.Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Risque de TEV selon la COC – données en vie réelle de E2V/DNG

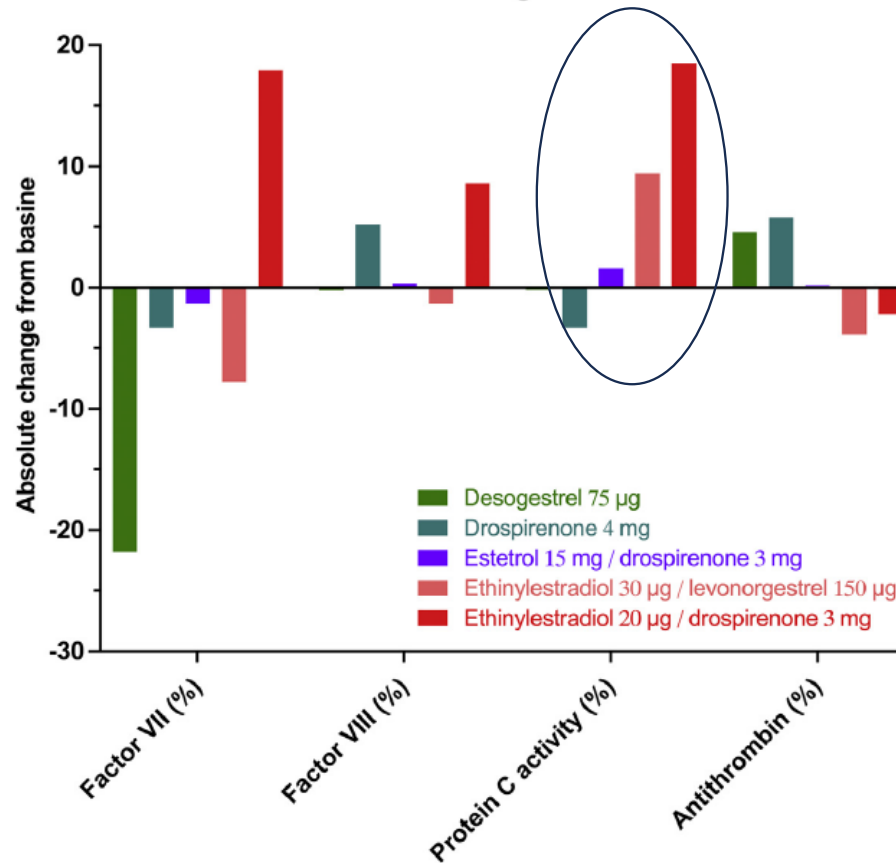
Fig. 2. Unadjusted (crude) hazard ratios (HRs) and propensity score (PS)-adjusted HRs of venous thromboembolism (VTE), deep venous thrombosis (DVT), and pulmonary embolism (PE), including HR forest plots with 95% CIs of the estradiol valerate–dienogest vs ethinyl estradiol–levonorgestrel cohorts for the complete sample and the European subgroup.

Bauerfeind. Venous Thromboembolic Risk of COCs. Obstet Gynecol 2024.



Impact de différents contraceptifs sur les facteurs de coagulation

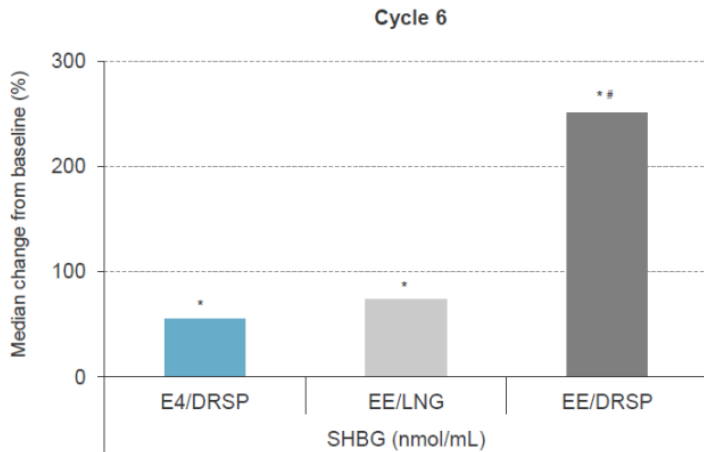
A. Impact of different POPs and COCs on coagulation factors extracted from phase 2 clinical studies



La modification de la RAPCA corrélée à celle de la SHBG

COC aux estrogènes naturels et SHBG : élevations comparées à EE/LNG

E4/DRSP



Klipping C et al. Contraception 2021

E2V/DNG

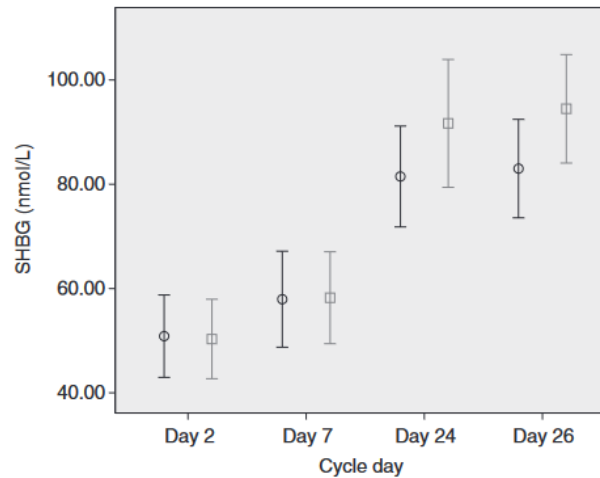
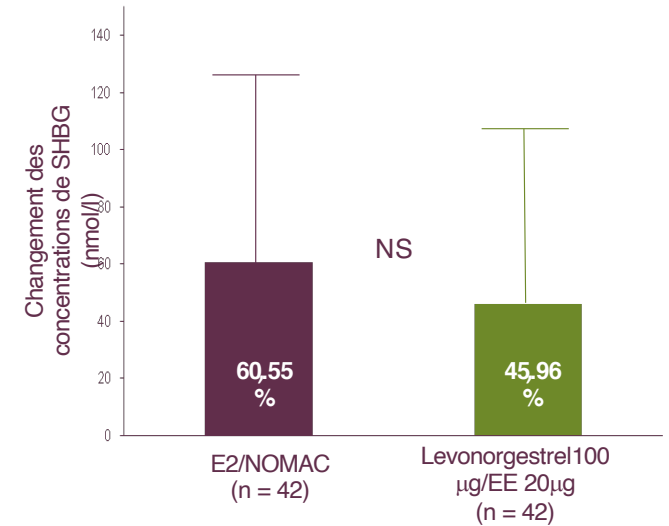


Fig. 3. Mean SHBG levels (nM/L) and 95% confidence intervals during use of LNG/EE and DNG/E2V, subdivided by cycle day.

Raps M et al. J Thromb Haemost. 2013

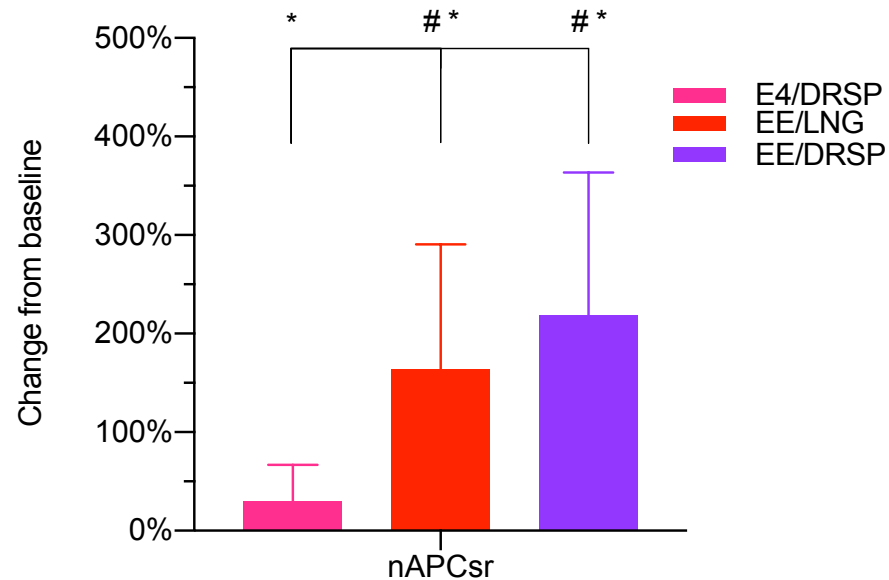
E2/NOMAC



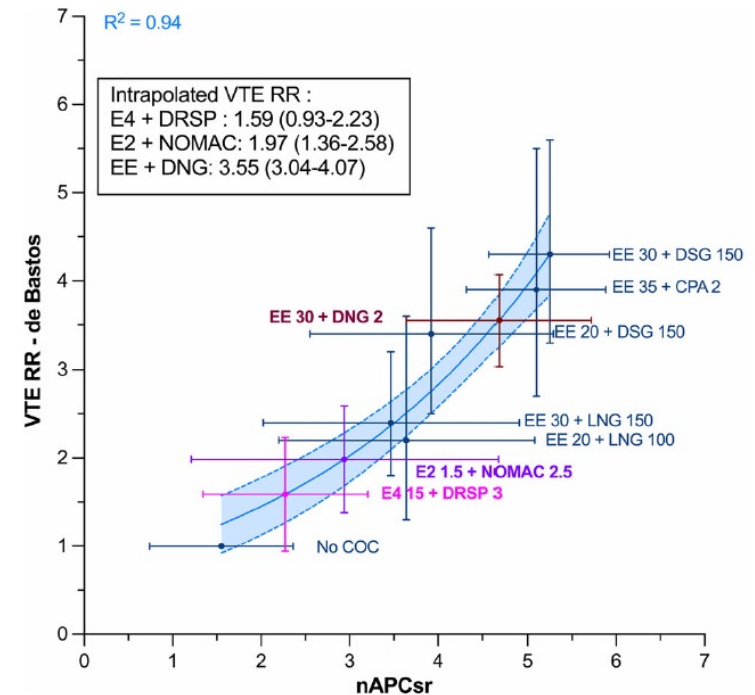
Gaussem P et al. Thromb Haemost. 2011

COC à l'estétrol et marqueur intermédiaire du RTEV

L'augmentation de la résistance à l'APC est statistiquement inférieure avec l'E4/DRSP (+30%) versus EE/LNG (+165%) et EE/DRSP (+219%)



* different versus baseline, $p < 0.05$ | # different from treatment with 15 mg E4/ 3 mg DRSP, $p < 0.05$



Douxtris J et al. Contraception 2020

Gemzell-Danielsson K et al, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care 2022

Risques cardiovasculaires et carcinologiques système rénine angiotensine aldostérone

SOPK et SRA

Table 2

Statistical evaluation of the parameters measured in plasma of PCOS patients ($n = 66$) and healthy controls ($n = 53$).

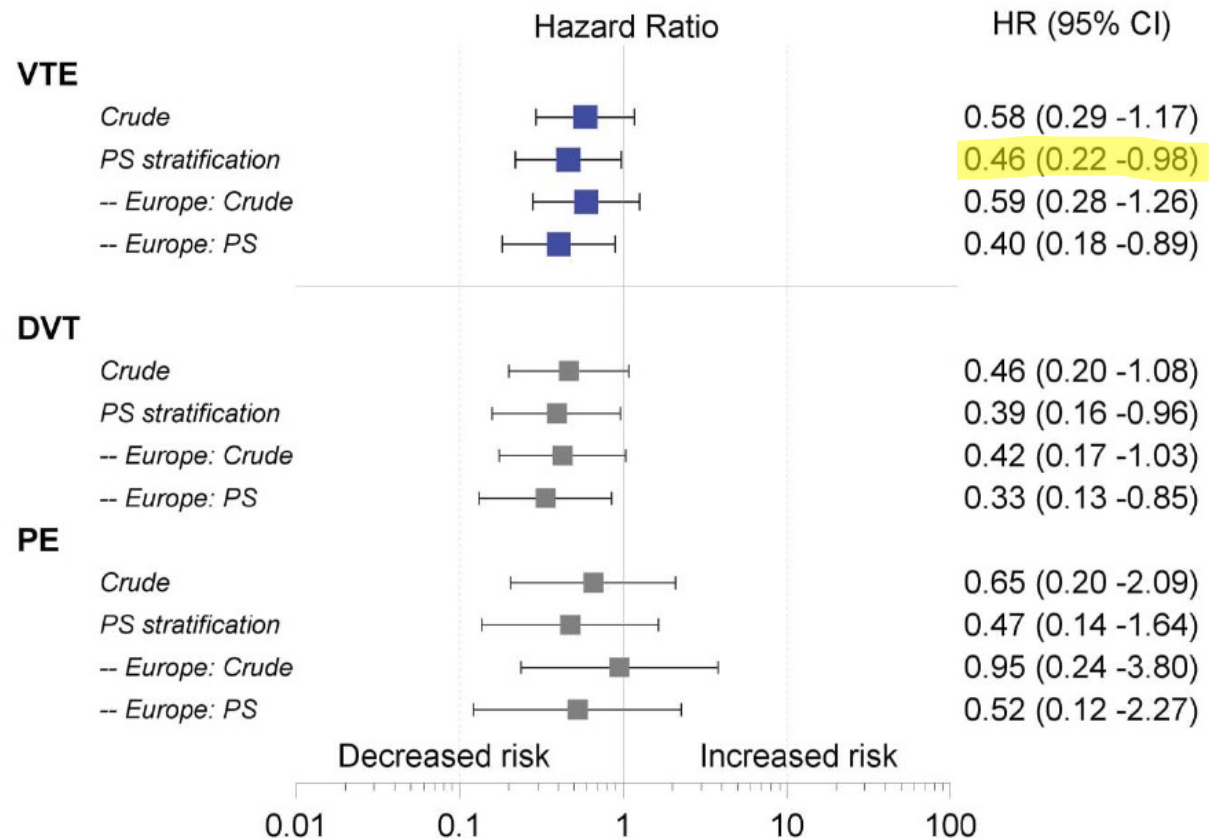
Parameter	PCOS		Controls
	Mean \pm SD median range	p	Mean \pm SD median range
PRA (ng/mL/h)	2.72 \pm 1.88 2.3 0.49–8.80	0.0864 <i>ns</i>	3.24 \pm 1.30 3.2 0.90–6.70
Aldosterone (pmol/L)	726 \pm 403 606 228–1714	<0.0001	354 \pm 102 346 206–569
Progesterone (nmol/L)	12.1 \pm 12.7 8.4 0.4–49.8	0.0645 <i>ns</i>	16.5 \pm 13.3 13.4 0.7–49.0
[Progesterone/ Aldosterone] $\div 10^3$	18.6 \pm 22.2 10.7 0.6–98.9	<0.0001	48.5 \pm 4.21 44.4 3.0–193
Aldosterone/PRA (ARR)	336 \pm 207 279 35–1071	<0.0001	131 \pm 78 113 47–466

ns: not significant.

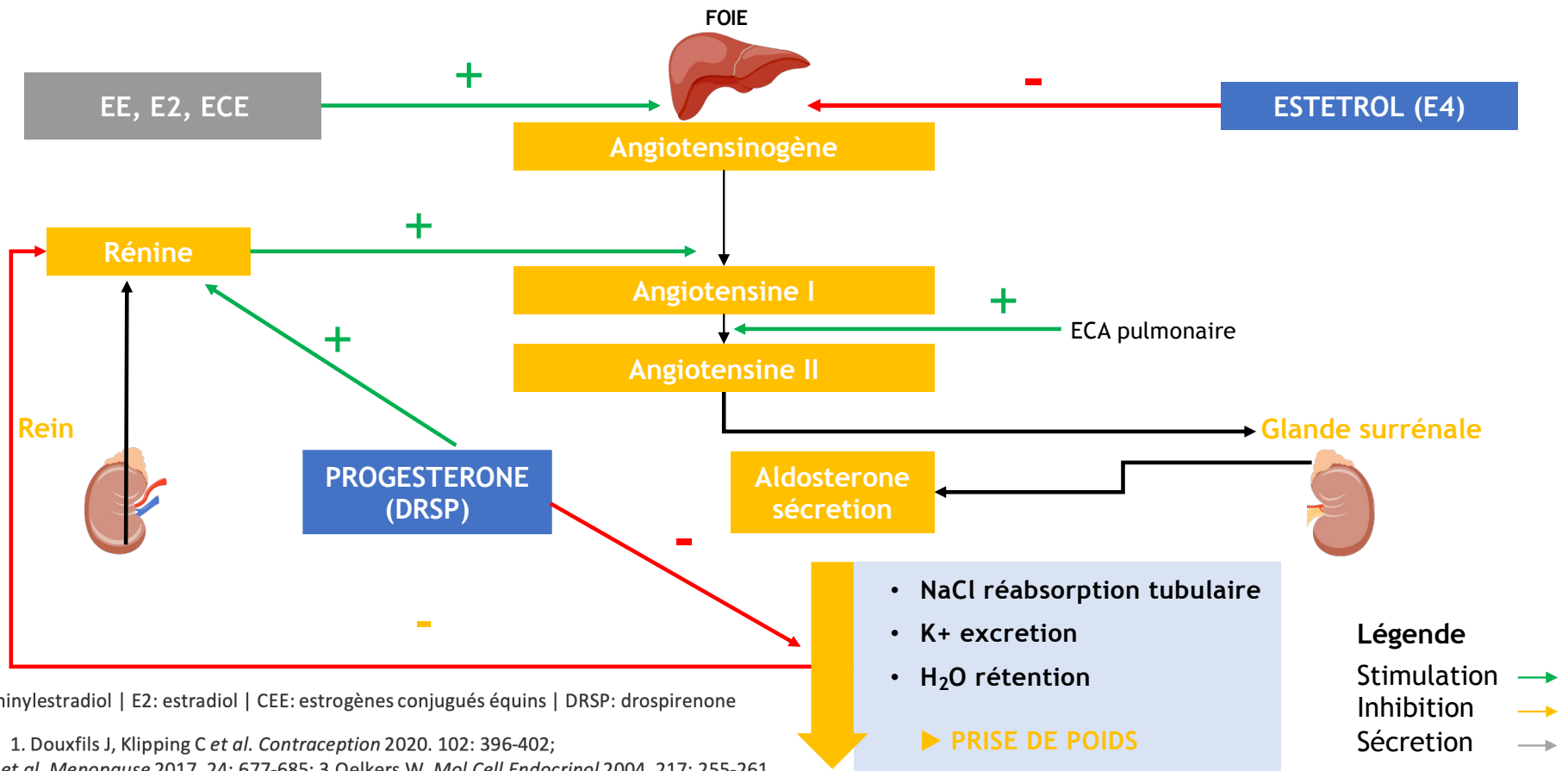
Risque de TEV selon la COC – données en vie réelle de E2V/DNG

Fig. 2. Unadjusted (crude) hazard ratios (HRs) and propensity score (PS)-adjusted HRs of venous thromboembolism (VTE), deep venous thrombosis (DVT), and pulmonary embolism (PE), including HR forest plots with 95% CIs of the estradiol valerate–dienogest vs ethinyl estradiol–levonorgestrel cohorts for the complete sample and the European subgroup.

Bauerfeind. Venous Thromboembolic Risk of COCs. *Obstet Gynecol* 2024.



L'estétrol est le seul estrogène à ne pas stimuler la rétention hydrosodée



E4: Estetrol | EE: ethinylestradiol | E2: estradiol | CEE: estrogènes conjugués équins | DRSP: drospirenone

1. Douxfils J, Klipping C et al. *Contraception* 2020. 102: 396-402;

2. Coelingh Bennink HJT et al. *Menopause* 2017. 24: 677-685; 3. Oelkers W. *Mol Cell Endocrinol* 2004. 217: 255-261.

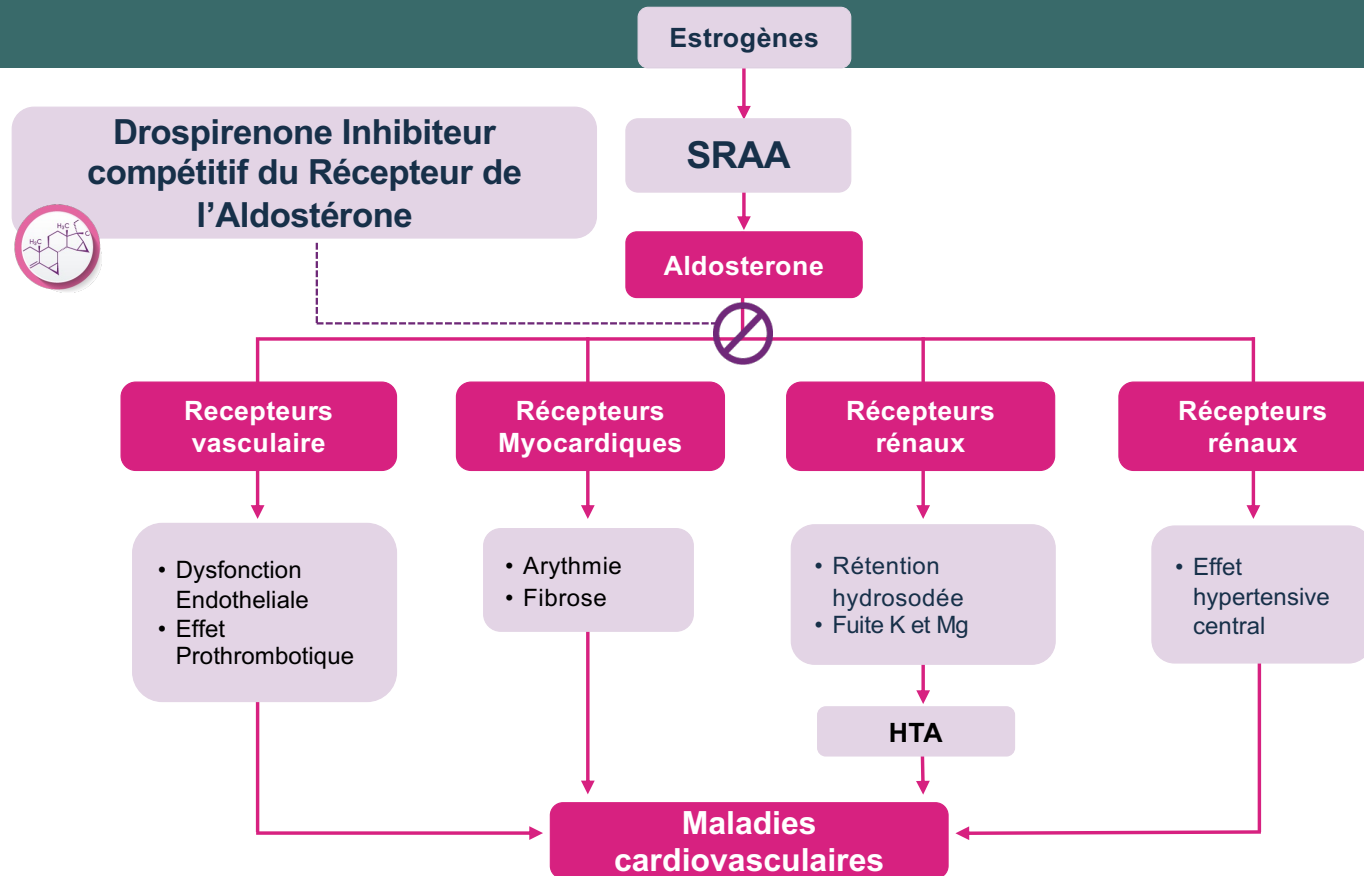
COC et bénéfice/risque métabolique

Action antiminéralocorticoïde de la progesterone et des progestatifs chez des rats surrénalectomisés, en administration sous-cutanée

Steroid	Effective threshold dose (mg/animal)
Progesterone	2
Cyproterone acetate	>8
Norethisterone	>8
3-Keto-desogestrel	>8
Levonorgestrel	>8
Gestodene	4
Spirolactone	1
Spirorenone	0.5
Drospirenone	<1 (0.25 po)

Action anti-minéralocorticoïde similaire à progesterone naturelle

COC et action anti-minéralocorticoïde



R=receptor; CNS=central nervous system

Brewster U, et al. *The American Journal of The Medical Sciences* 2003;326(1):15-24.

Elger W. et al *Steroids*. 68:891-905 (2003)

Risques cardiovasculaires et carcinologiques

Insulino résistance

International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023



MONASH University

CREWHIRL
Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life

CREPCOS
Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome

asrm

ENDOCRINE SOCIETY
Harmonizing Science to Health

eshre
European Society for Human Reproduction and Embryology

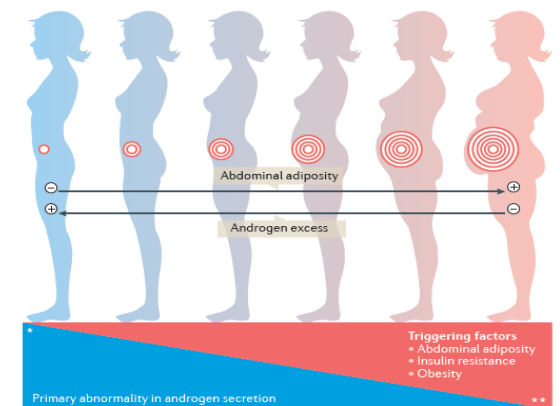
European Society of Endocrinology

- **Lutter contre la prise de poids du SOPK**

- Focus sur les adolescentes
- L'information délivrée aux patientes est insuffisante
- Bénéfice métabolique, reproductif et psychologique dès
↳ poids de 5%

- **Lutter contre l'insulino-résistance**

- 75% des SOPK minces
- 95% des SOPK avec BMI >25
- Majorée par la prise de poids



Metformine seule

- l'efficacité est équivalente à une modification efficace du lifestyle
- Dose initiale de 500 mg, paliers de 1 à 2 sem, dose max 2,5 g/j adultes et 2 g/j adolescentes.

Association metformine et COC

- > COC seule en cas d'hirsutisme ou de cycles irréguliers
- Le bénéfice de la combinaison est élevé en cas de BMI > 30

Médicaments anti-obésité et GLP1

- La contraception efficace est impérative.
- L'utilisation au long cours manque de données
- Les patientes doivent être prévenues du risque de reprise pondérale à l'arrêt.

Inositols, essentiellement Myo Inositol

- Complément alimentaire
- Coût élevé,
- Malheureusement études souvent sponsorisées par les fabricants... biais ...
- Très bonne tolérance du produit +++ /Metformine
- Doses variables / fabricants, qualité et biodisponibilité réelle inconnue: impossibilité de recommander une dose ..

Chirurgie bariatrique / Chirurgie métabolique

- Le SOPK est une maladie métabolique : chirurgie métabolique si BMI > 35
- Nécessité d'une contraception efficace dès la chirurgie maintenue au moins 1 an après la chirurgie, au mieux jusqu'à la stabilisation pondérale

Influence des CEP sur la glycémie chez les femmes non SOPK vs SOPK

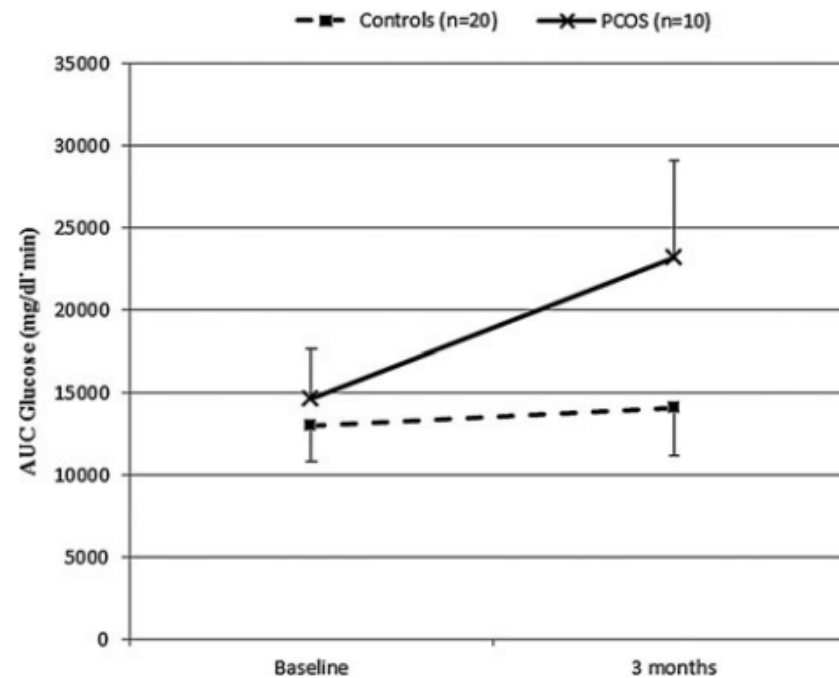
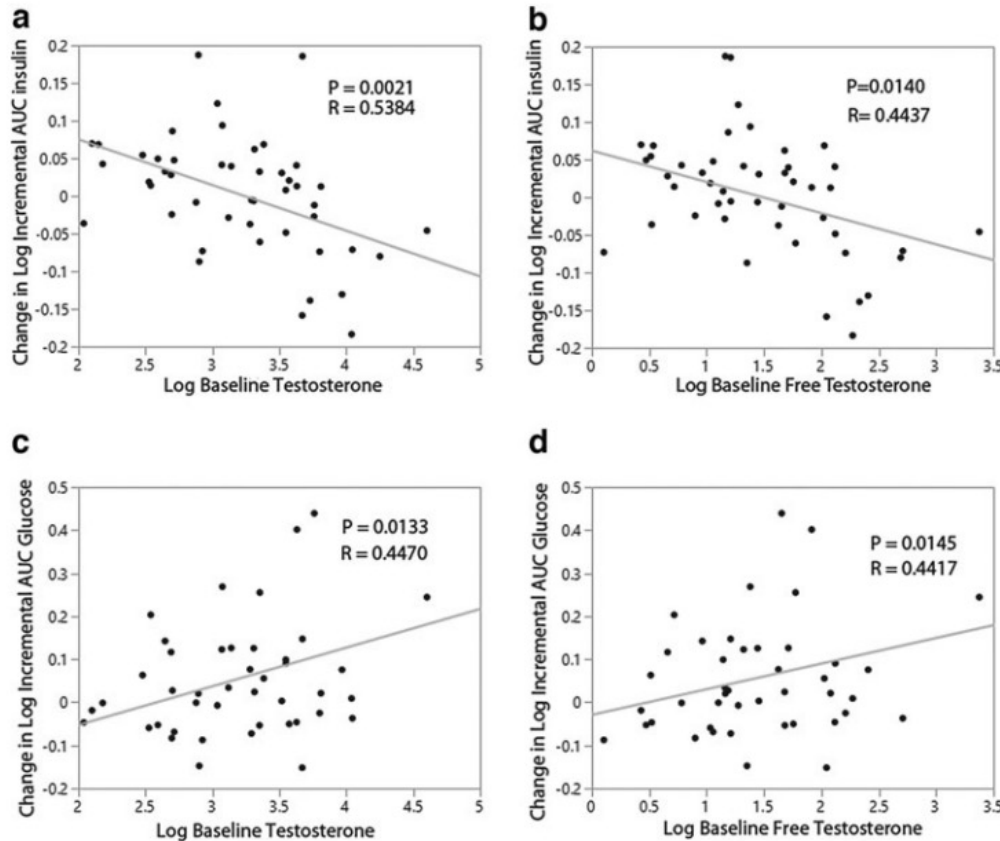


FIG. 1. AUC-Glucose in women with and without PCOS before and after 3 months of OC use. Values are geometric means (95% confidence interval). AUC, area-under-the-curve; OC, oral contraceptive; PCOS, polycystic ovary syndrome.

Relation entre le taux basal d'androgènes et l'ASC de l'insuline après 3 mois d'utilisation d'une COC à l'EE

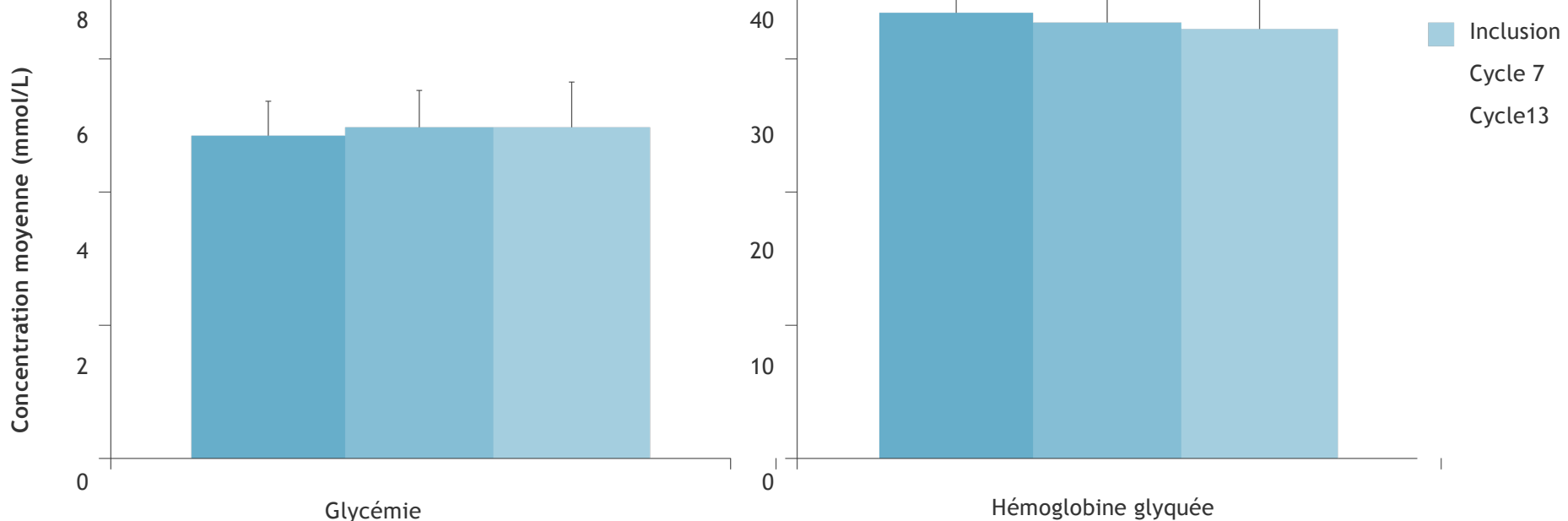
FIG. 2. Relationship between baseline androgens and changes in incremental AUC-insulin and incremental AUC-glucose during 3 months of OC use. **(a)** Relationship between change in incremental AUC insulin and baseline total testosterone. **(b)** Relationship between change in incremental AUC insulin and baseline free testosterone. **(c)** Relationship between change in incremental AUC glucose and baseline total testosterone. **(d)** Relationship between change in incremental AUC glucose and baseline free testosterone.



Baisse de l'index de sensibilité à l'insuline avec l'élévation de la testostérone totale chez les femmes SOPK sous COC à l'EE

COC à l'E4/DRSP et impact glucidique

Pour les participantes aux essais de phase III*, E4/DRSP a eu un impact minimal sur la glycémie et l'hémoglobine glyquée entre l'inclusion et les cycles 7 et 13



Pas de modification insuline C peptide insulino resistance HB2A1C Homa test

- Les femmes avec un diabète ayant des conséquences vasculaires et celles ayant un diabète de plus de 20 ans ont été exclues

Conclusions

- Les POP du fait des troubles du cycle donnent une mauvaise persistance donc mauvaise efficacité réservées si contre-indication aux COC
- Les contraceptions hormonales améliorent les symptômes du SOPK (hyperandrogénisme fertilité) si elles ne sont pas androgéniques éviter les progestatifs androgéniques (lévonorgestrel) **préférer un progestatif anti androgène drospirénone**. On peut y adjoindre de la spironolactone si nécessaire
- Le risque thromboembolique est plus élevé dans le SOPK donc éviter les contraceptions EE² Préférer un **estrogène métaboliquement neutre E2 E4**
- Ne pas aggraver l'insulinorésistance éviter les COC à EE² **préférer E2 E4**