

► Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une endocrinopathie fréquente, affectant entre 8 et 13 % des femmes en âge de procréer. Elle se caractérise par une hyperandrogénie, une anovulation chronique, et une morphologie polykystique des ovaires. Les femmes qui en sont atteintes ont aussi une prévalence plus élevée d'obésité, de troubles métaboliques, et un risque accru de diabète, d'hypertension artérielle systémique et de dyslipidémie. Le traitement, en première intention, de la femme atteinte du SOPK, en l'absence de projet de grossesse à court terme, consiste en des modifications du mode de vie et en des contraceptions orales combinées offrant, en plus de la contraception, la protection de l'endomètre et la réduction de l'hyperandrogénie. Les contraceptions progestatives seules sont recommandées pour les femmes ayant des contre-indications aux estrogènes qui sont contenus dans les contraceptifs oraux combinés. Des soins esthétiques peuvent aussi être associés au traitement pharmacologique, en cas d'hirsutisme. Les cas les plus graves peuvent nécessiter des médicaments anti-androgènes qui seront associés à la contraception. Pour les patientes en surpoids et ayant des facteurs de risque cardiométaboliques, notamment une résistance à l'insuline ou une hyperglycémie, la metformine peut être associée à la contraception. Le choix de la contraception chez ces femmes repose donc sur une approche adaptée aux besoins individuels de chaque patiente. ◀

Contraception (8)

Série animée par Thierry Jouault

Contraception dans le contexte du syndrome des ovaires polykystiques

Poli Mara Spritzer



Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Department of Physiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brésil.
spritzer@ufrgs.br

et une morphologie polykystique des ovaires [1-3]. La présentation clinique du SOPK est assez hétérogène : l'hirsutisme, les troubles menstruels et l'infertilité sont les manifestations les plus fréquentes. Ces femmes ont également une prévalence plus élevée d'obésité, de troubles métaboliques et un risque accru de diabète, d'hypertension artérielle systémique et de dyslipidémie [4-6]. Malgré une étiologie encore incertaine, les données actuelles suggèrent que des interactions complexes entre des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux contribuent à l'apparition et à l'expression clinique hétérogène du SOPK [7]. Dans ce contexte, et en l'absence de projet de grossesse, il est essentiel de déterminer la méthode contraceptive idéale à proposer selon les paramètres cliniques et biologiques de chaque femme.

La contraception chez la femme présentant un SOPK

Les troubles menstruels sont une caractéristique clinique très fréquente chez les femmes présentant un SOPK. Ils intègrent une irrégularité menstruelle jusqu'à une oligo-aménorrhée, qui traduit une anovulation presque constante. Un traitement efficace protégera l'endomètre de la stimulation estrogénique qui n'est pas, chez ces patientes, contrebalancée par la progestérone, et réduira le risque significatif d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre [8]. Également fréquents, les signes d'hyperandrogénie clinique, à savoir l'hirsutisme, l'acné et la chute des cheveux, doivent être considérés lors du choix de

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une maladie fréquente et complexe qui affecte entre 8 et 13 % des femmes en âge de procréer. Il est caractérisé par une hyperandrogénie, une anovulation chronique

Vignette (© Inserm/Universcience/CNDP/Picta productions-Véronique Kleiner).

la méthode contraceptive. Le choix de la méthode contraceptive chez ces patientes peut ainsi présenter des avantages qui ne sont pas liés à la contraception.

Dans le cadre d'une approche holistique des femmes présentant un SOPK, si les changements de mode de vie et la perte de poids peuvent améliorer ou prévenir les troubles métaboliques, le profil cardio-métabolique des patientes en surpoids et obèses doit être pris en compte lors du choix de la méthode contraceptive.

Contraceptifs oraux combinés

Dans le cas de troubles menstruels

Les contraceptions orales combinées sont le traitement pharmacologique de première intention pour la prise en charge des irrégularités menstruelles dans le cadre du SOPK. Elles offrent en effet, outre la contraception, une protection de l'endomètre. Le composant œstrogénique de ces contraceptifs augmente la sécrétion hépatique de la protéine de transport des hormones sexuelles (SHBG), réduisant ainsi les niveaux d'androgènes disponibles. Le composant progestatif, quant à lui, réprime l'hormone lutéinisante (LH) circulante, diminuant ainsi la sécrétion d'androgènes ovariens [9].

Les données actuelles ne permettent pas de recommander des associations estroprogestatives ou des types ou des doses spécifiques de progestatifs qui pourraient être plus efficaces que d'autres en cas de SOPK [10, 11]. En revanche, les doses d'œstrogènes efficaces les plus faibles, telles que 20-30 microgrammes d'éthinylestradiol (EE) (ou l'équivalent en estradiol), doivent être envisagées, en équilibrant l'efficacité et le profil de risque métabolique [10]. Si l'efficacité des différents contraceptifs oraux combinés est comparable, le risque d'événements thromboemboliques veineux doit être pris en compte avant de les prescrire. Les données actuelles suggèrent ainsi que les contraceptifs oraux combinés contenant des progestatifs de deuxième génération (lévonorgestrel) ou du norgestimate, présentent le plus faible risque relatif par rapport aux autres progestatifs, notamment ceux de troisième et quatrième génération [12-14].

Chez les femmes non diabétiques, il semble ne pas y avoir de différences majeures entre les différents contraceptifs hormonaux vis-à-vis du métabolisme des glucides [10, 15, 16]. Chez les femmes en bonne santé, jeunes et de poids normal, une étude récente, comparant des contraceptifs contenant du valérate d'estradiol ou de l'éthinylestradiol combinés avec du diénogest, a montré un effet similaire des différentes compositions en ce qui concerne la tolérance au glucose [17]. Parmi les femmes présentant un SOPK, celles utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC, pour *combined oral contraceptives*) semblent ne pas présenter d'effet délétère sur leur métabolisme glucidique [18, 19]. Des études longitudinales à long terme et de bonne qualité sont encore nécessaires pour le confirmer. Pour certaines femmes en surpoids présentant un SOPK et un profil métabolique à risque ou des facteurs de risque pour le diabète, l'association du contraceptif oral combiné avec la metformine peut cependant être envisagée. Des changements de mode de vie, notamment une alimentation saine et une activité physique régulière, sont alors essentiels [10, 20-22].

Dans le cas d'une hyperandrogénie clinique

Chez les femmes présentant un hirsutisme, un acné ou une chute de cheveux associés à une hyperandrogénie, un traitement pharmacologique est recommandé en association avec des soins cosmétiques. Les objectifs du traitement sont de supprimer l'excès d'androgènes ovariens et d'inhiber leur action sur le follicule pileux. Les contraceptifs oraux combinés sont, dans cette situation, le choix de première intention. Ils agissent en effet en supprimant la sécrétion de LH, ce qui induit une diminution de la production ovarienne d'androgènes. Ces contraceptifs augmentent également la sécrétion hépatique de la SHBG, réduisant ainsi les taux de testostérone libre circulante [23]. À long terme, ils peuvent diminuer la liaison de la dihydrotestostérone au récepteur des androgènes [24, 25].

Comme nous l'avons mentionné, les données actuelles ne permettent pas de recommander des contraceptifs oraux combinés spécifiques qui seraient plus efficaces chez les femmes présentant un SOPK [10, 11]. Différentes combinaisons d'œstrogènes et de progestatifs, aux propriétés pharmacologiques et cliniques variables, sont disponibles. Leur efficacité dépend, entre autres facteurs, de la durée d'utilisation, de la gravité de la présentation clinique, et de l'adhésion des patientes au traitement. Les contraceptifs oraux combinés contenant des progestatifs ayant une faible affinité pour le récepteur des androgènes, comme ceux de troisième génération (gestodène, désogestrel, norgestimate), et les progestatifs à action anti-androgène (acétate de cyprotérone et drospirénone), pourraient ainsi être préférés en présence de signes d'hyperandrogénie. Soulignons que les différences d'efficacité entre ces molécules ne sont pas établies [10, 26, 27].

Les femmes présentant un SOPK et un hirsutisme modéré ou sévère, ou dont la situation clinique ne s'améliore pas après au moins six mois d'utilisation de contraceptifs oraux combinés, peuvent bénéficier de l'ajout au traitement d'un anti-androgène, comme l'acétate de cyprotérone ou la spironolactone [10, 28, 29].

Bien que les avantages des contraceptifs oraux combinés dans le traitement à long terme du SOPK soient globalement supérieurs aux risques de leur utilisation, il convient cependant de respecter les critères de recevabilité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la prescription de la contraception estroprogestative. En effet, il pourra être déconseillé, voire contre-indiqué, d'utiliser ce type de contraceptifs dans certaines situations : hypertension artérielle systémique, hypertriglycéridémie importante, diabète de type 2 ou compliqué, etc. Le dépistage des contre-indications aux contraceptifs oraux combinés est donc impératif

Contraception	Effets	Associations possibles, si nécessaire
Contraceptifs oraux combinés	Contraception Protection de l'endomètre ↓ de la sécrétion ovarienne des androgènes ↑ de la SHBG ↓ de la testostérone biodisponible	– anti-androgènes, si l'hirsutisme est sévère ou ne s'améliore pas après au moins six mois de prise
Contraception progestative seule microprogestatifs DIU (lévonorgestrel) implant (étonogestrel)	Contraception Protection de l'endomètre	– anti-androgènes, si hirsutisme – metformine, si surpoids et facteurs cardiométaboliques – traitement spécifique du diabète, de l'hypertension, de la dyslipidémie et de l'obésité
Contraception non hormonale DIU cuivre	Contraception	– anti-androgènes, si hirsutisme – metformine, si surpoids et facteurs cardiométaboliques – traitement spécifique du diabète, de l'hypertension, de la dyslipidémie et de l'obésité

Tableau 1. Contraception chez la femme atteinte de SOPK. SHBG : *sex hormone-binding globulin*. DIU : dispositif intra-utérin.

avant toute prescription chez les femmes présentant un SOPK [16]. Les contraceptions anti-androgéniques et la metformine se font généralement hors autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication. L'utilisation hors AMM pour le traitement des symptômes chez les femmes présentant un SOPK est cependant autorisée dans de nombreux pays lorsqu'elle est fondée sur des données scientifiques validées [10].

Contraceptifs progestatifs seuls

En cas de contre-indication ou de refus des contraceptifs estroprogestatifs, les contraceptifs progestatifs seuls par voie orale (dits microprogestatifs) et les contraceptifs de longue durée, par voie non-orale, sont de bonnes alternatives pour fournir une protection de l'endomètre et garantir une contraception aux femmes atteintes d'un SOPK. Trois contraceptifs progestatifs seuls par voie orale sont disponibles en France. Ils contiennent de faibles doses de lévonorgestrel, de désogestrel ou, plus récemment, de drospirénone [30].

En France, des progestatifs macrodosés sont parfois utilisés comme contraceptifs, hors AMM. L'effet contraceptif serait dû à leur action anti-gonadotrope. Les résultats des études portant sur la balance bénéfiques/risques et la tolérance de ces molécules ne sont pas disponibles ou restent insuffisants, notamment dans le cadre du SOPK. L'acétate de cyprotérone constitue néanmoins une exception. Il existe en effet une longue expérience de son utilisation comme anti-

androgène pour traiter l'hirsutisme chez des femmes atteintes du SOPK [31, 32]. Une augmentation du risque de méningiomes, liée à l'utilisation de ce progestatif, a été toutefois rapportée, possiblement en lien avec la dose utilisée mais aussi en lien avec une durée prolongée d'utilisation (à partir de 5 ans) [33, 34]. Les contraceptifs de longue durée (LARC) correspondent aux dispositifs intra-utérins (au cuivre ou délivrant localement de faibles doses de lévonorgestrel, pendant une période allant de trois ou cinq ans) et aux implants sous-cutanés, qui délivrent de l'étonogestrel pendant trois ans [35, 36]. L'acétate de médroxyprogestérone injectable est aussi disponible, mais les risques de cette molécule l'emportent sur ses avantages chez les femmes atteintes du SOPK ayant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, tels que, entre autres, le tabagisme, l'hypertension artérielle ou le diabète avec complications chroniques [16]. Après une période initiale d'utilisation, les contraceptions progestatives peuvent entraîner des degrés variables d'atrophie de l'endomètre et d'aménorrhée. Mais elles peuvent aussi être responsables de *spottings*² ou de saignements intermenstruels [35].

² Des saignements vaginaux survenant en dehors de la période des règles.

Le choix entre contraceptifs microprogestatifs ou contraception de longue durée nécessite d'être individualisé, comme c'est le cas pour les femmes ne présentant pas de SOPK, en respectant la préférence de la patiente. Les LARC sont fréquemment choisies par les femmes qui envisagent une contraception de longue durée réversible, et qui ne veulent pas de contraintes liées à un usage journalier, une situation de plus en plus fréquente.

Bien que la protection de l'endomètre soit assurée avec les microprogestatifs et les contraceptifs de longue durée, ce type de contraception n'a pas d'effet sur l'hyperandrogénie chez des femmes présentant un SOPK. En cas d'hirsutisme, il est donc possible d'envisager d'associer un anti-androgène au traitement contraceptif. Chez les femmes en surpoids présentant un SOPK et des facteurs de risque cardio-métabolique, notamment une résistance à l'insuline ou une hyperglycémie, la metformine peut être ajoutée à la contraception [10, 20, 29, 37]. En effet, l'hyperinsulinémie associée à la résistance à l'insuline a un effet gonadotrope sur les cellules de la thèque ovarienne, en augmentant la sécrétion des androgènes. Le traitement par la metformine peut donc améliorer les cycles menstruels et diminuer la testostéronémie chez ces femmes, même s'il n'y a pas d'effet sur l'hirsutisme [38].

Contraceptifs non hormonaux

En ce qui concerne le dispositif intra-utérin au cuivre, il s'agit d'une option contraceptive efficace et adaptée aux femmes qui ne peuvent ou ne veulent pas d'une contraception hormonale. Cette contraception n'a cependant pas d'effet sur l'hyperandrogénie. L'individualisation du traitement est donc préconisée, associant un anti-androgène et/ou la metformine si cela s'avère nécessaire [10, 29].

Conclusion

Les contraceptions estroprogestatives sont le traitement de première intention pour les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Elles offrent en effet, en plus de leur effet contraceptif, une protection de l'endomètre, la régularité menstruelle et l'amélioration des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie. En cas de contre-indication aux estrogènes, les contraceptifs progestatifs seuls par voie orale (microdosés) ou les contraceptions de longue durée (dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, implant sous-cutané à l'étonogestrel) peuvent être utilisés. Les contraceptions progestatives seules favorisent la protection de l'endomètre, mais elles n'ont pas d'effet sur l'hyperandrogénie dans le cadre du SOPK. Dans ces cas, le traitement par un anti-androgène peut être associé à la contraception. Pour les femmes atteintes d'un SOPK en surpoids et/ou ayant des facteurs de risque cardio-métabolique, la metformine et les changements de mode de vie peuvent être associés à la contraception. Le dépistage de facteurs de risque, tels que l'âge, l'obésité, la dyslipidémie, le tabagisme, l'hypertension artérielle, les antécédents personnels ou familiaux d'événements thromboemboliques, est recommandé avant la prescription individualisée de contraception pour la femme présentant un SOPK. ♦

SUMMARY

Contraception in the context of PCOS

Polycystic ovary syndrome is a frequent endocrinopathy, affecting between 8% and 13% of women of childbearing age and characterized by hyperandrogenism, chronic anovulation and polycystic ovary morphology. Women with PCOS also have a higher prevalence of obesity, metabolic disorders and an increased risk of diabetes, systemic hypertension and dyslipidemia. The first-line treatment for women with PCOS who do not plan to conceive in the short term includes lifestyle changes and combined oral contraceptives, offering, in addition to contraception, endometrial protection and reduction of hyperandrogenism. Progestin-only contraceptives are recommended for women with contraindications to estrogen contained in combined oral contraceptives. Cosmetic procedures can be added to pharmacological treatment for hirsutism. Severe cases may require anti-androgen drugs which will be combined with contraception. For overweight patients with cardiometabolic risk factors, including insulin resistance or dysglycemia, metformin may also be combined with contraception. In conclusion, the choice of contraception in women with PCOS includes an approach tailored to the individual needs of each patient. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 544-51.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 19-25.
3. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016 ; 31 : 2841-55.
4. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015 ; 149 : R219-27.
5. Ollila MM, West S, Keinanen-Kiukkaaniemi S, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective population-based cohort study. *Hum Reprod* 2017 ; 32 : 968.
6. Marchesan LB, Spritzer PM. ACC/AHA 2017 definition of high blood pressure : implications for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2019 ; 111 : 579-87.
7. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; 2 : 16057.
8. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014 ; 20 : 748-58.
9. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, et al. The administration of estrogens, combined with anti-androgens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atheroscler* 2008 ; 196 : 958-65.

RÉFÉRENCES

10. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018 ; 10 : 364-79.
11. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) : the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 28-38.e25.
12. World Health Organization. *Combined hormonal oral contraception and risk of venous thromboembolism (VTE)*. Sexual and reproductive health 2018. http://www.who.int/reproductivehealth/topics/family_planning/coc/en/.
13. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives : venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 3 : CD010813.
14. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018 ; 141 : 287-94.
15. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Meta-Analysis Cochrane Database Syst Rev* 2019 ; 2019 (11).
16. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*, 5th ed. Geneva : WHO, 2015. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/.
17. Haverinen A, Kangasniemi M, Luuro K, et al. Ethinyl estradiol vs estradiol valerate in combined oral contraceptives - Effect on glucose tolerance : A randomized, controlled clinical trial. *Contraception* 2021 ; 103 : 53-9.
18. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 191-201.
19. Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018 ; 24 : 225-41.
20. Spritzer PM, Motta AB, Sir-Petermann T, Diamanti-Kandarakis E. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2015b ; 40 : 195-212.
21. Mario FM, Graff SK, Spritzer PM. Habitual physical activity is associated with improved anthropometric and androgenic profile in PCOS : a cross-sectional study. *J Endocrinol Invest* 2017 ; 40 : 377-84.
22. Graff SK, Mario FM, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS : systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016 ; 70 : 450-61.
23. Zimmermann Y, Eijkemans MJ, Coelingh Benning HJ, et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014 ; 20 : 76-105.
24. Eil C, Edelson SK. The use of human skin fibroblasts to obtain potency estimates of drug binding to androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 59 : 51-55.
25. Maier PS, Mattiello SS, Lages L, Spritzer PM. 17-Hydroxysteroid dehydrogenase type 5 gene polymorphism (-71A/G HSD17B5 SNP) and treatment with oral contraceptive pills in PCOS women without metabolic comorbidities. *Gynecol Endocrinol* 2012 ; 28 : 606-10.
26. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome : a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014 ; 171 : P1-29.
27. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism : a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012 ; 18 : 146-70.
28. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 ; 52 : 587-94.
29. Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome : Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Des* 2016 ; 22 : 5603-13.
30. Savio MC, Fata R, Facchinetti F, Grandi G. Drospirenone 4 mg-only pill (DOP) in 24+4 regimen : a new option for oral contraception. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020 ; 13 : 685-94.
31. Kuttann F, Rigaud C, Wright F, Mauvais-Jarvis P. Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 51 : 1107-11.
32. Mowszowicz I, Wright F, Vincens M, et al. Androgen metabolism in hirsute patients treated with cyproterone acetate. *J Steroid Biochem* 1984 ; 20 : 757-61.
33. Gaillon T, Boissonneau S, Appay R, et al. Meningiomas in patients with long-term exposition to progestins : Characteristics and outcome. *Neurochirurgie* 2021 : S0028-3770(21)00145-4.
34. Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women : cohort study. *BMJ* 2021 ; 372 : n37.
35. Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 11 : CD007541.
36. da Silva AV, de Melo AS, Barboza RP, et al. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Women With Polycystic Ovary Syndrome: Metabolic and Clinical Effects. *Reprod Sci* 2016 ; 23 : 877-84.
37. Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T, Motta AB. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Curr Pharm Des* 2012 ; 18 : 5569-76.
38. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited : an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012 ; 33 : 981-1030.

TIRÉS À PART

P.M. Spritzer



**Avec m/s, vivez en direct
 les progrès et débats
 de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

