

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4447

Evaluation de l'insulino-résistance et de la prévalence d'un hyperandrogénisme chez l'adolescente et jeune adulte avec diabète de type 1.

Etudiant

Maylis Judde de Larivière

Tuteur

Dr Hauschild Michael

Unité Endocrinologie, Diabétologie et Obésité pédiatrique,
Service de Pédiatrie - DFME - CHUV

Expert

Dr Gehri Mario

Médecin Chef HEL
Service de Pédiatrie - DFME - CHUV

Lausanne, 15.01.2018

Introduction :

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le trouble endocrinien le plus fréquent chez la femme à l'âge fertile, avec une prévalence mondiale de 6-15%(1). Il s'agit d'une entité en lien avec de nombreuses conséquences sur la fertilité, le métabolisme et sur le système cardiovasculaire, pouvant entraîner une baisse importante de la qualité de vie. Le lien entre le SOPK, l'obésité et le diabète de type 2 a été largement établi. De ce fait, le dépistage du SOPK chez les patientes avec un diabète de type 2 est systématique (2). Il a été récemment découvert, selon la littérature, que le SOPK est aussi prévalent chez les patientes avec un diabète de type 1(1)(3). Les complications associées au SOPK telles qu'une infertilité, des risques cardiovasculaires avec une hypertension et une dyslipidémie(4), des troubles anxio-dépressif(5) et du comportement alimentaire(6), pourraient poser des problèmes importants pour ces patientes. Ce travail cherche à analyser le lien entre le diabète de type 1 et le SOPK, afin de mettre en évidence l'importance du problème, et de proposer un protocole de dépistage.

Le diabète de type 1 est dû à la destruction auto-immune des cellules beta du pancréas endocrine résultant en l'arrêt de la production d'insuline. Les signes cliniques d'un diabète sont : polyurie, polydipsie, fatigue et perte pondérale. Le diabète de type 1 est défini par la présence d'anticorps spécifiques positifs ainsi qu'une insulïnémie inadéquatement abaissée.

Le SOPK est défini comme étant un trouble endocrinien hétérogène, dont l'origine exacte demeure encore incertaine. Il existe plusieurs critères, dont trois sont retenus pour l'adulte :

National Institute of Health (1990) (7)	Rotterdam Consensus (2003) (8)	Androgen Excess Society (2009) (9)
Oligo-anovulation et hyperandrogénisme clinique ou biologique, avec exclusion des autres étiologies	Deux sur trois : - Oligo-Anovulation - Hyperandrogénisme clinique ou biologique - Ovaires de morphologie polycystique (volume > 10cm ³ , >12 follicules de 2-9mm) Avec exclusion des autres étiologies	Hyperandrogénisme et dérèglement ovarien (oligo-anovulation et/ou morphologie polycystique), avec exclusion des autres étiologies

Chez l'adolescente, la définition par l'Androgen Excess Society (2009) (9) est le plus souvent retenue.

La résistance à l'insuline est une insensibilisation des récepteurs cellulaires à l'insuline. Les signes cliniques d'une résistance à l'insuline sont l'acanthosis nigricans et l'obésité abdominale.

L'hyperandrogénisme peut être clinique ou biologique. L'hyperandrogénisme clinique inclus un hirsutisme, évalué selon l'échelle de Ferriman-Gallwey(10), de l'acné et une alopécie masculine. Les critères de l'hyperandrogénisme biologique ne sont pas clairement définis.

A l'adolescence, jusqu'à 2 ans après la ménarche, il est physiologique pour les cycles menstruels d'être irréguliers. Néanmoins, il a été convenu par le consensus des « International Pediatric and Adolescence Speciality Societies » que des cycles de <19jours ou >90jours sont considérés anormaux même dans la première année suivant la ménarche(11). De plus, une aménorrhée à l'âge de 15 ans ou 2 ans suivant la thélarche est anormal et doit motiver une évaluation(11)(12)(13)(14). En surcroît, les critères de morphologie d'un ovaire polykystiques ne sont pas applicables à l'adolescence car, souvent, l'ultrasonographie doit se faire de manière transabdominale, diminuant la sensibilité de l'examen(12). Aussi, au court de la puberté, le nombre de petits follicules augmente de manière physiologique, ainsi que le volume ovarien(15)(11). Par

ailleurs, la morphologie polykystique a été décrite chez des adolescentes en bonne santé(12). Quant à l'hyperandrogénisme clinique, l'hirsutisme, dans un premier temps, doit être distingué de l'hypertrichose(12). Ensuite, une acné comédonale est normale chez l'adolescente, mais une acné inflammatoire doit faire suspecter un hyperandrogénisme biologique(11). Ce dernier est difficile à mesurer de par le rythme diurnal de la testostérone chez la fille avant, pendant et après la puberté, en lien avec la sécrétion circadienne d'ACTH et LH(16), l'effet du stade de puberté, la phase du cycle menstruel et les concentrations de la sex-hormone-binding-globulin (SHBG)(12) (11). Néanmoins, les taux de testostérone libre atteignent des concentrations adultes peu après la ménarche. Il est important de noter qu'une unique valeur ne suffit pas pour le diagnostic, et que l'hyperandrogénisme biologique ne se confirme qu'après persistance des valeurs au-delà de la norme, pour adulte, du laboratoire en question(11). A noter également une résistance à l'insuline physiologique lors de l'adolescence, en lien avec une augmentation de la masse graisseuse(13)(14). Finalement, le diagnostic d'un SOPK chez une adolescente doit être posé sans surdiagnostic, car celui-ci peut engendrer des troubles importants chez l'adolescente, tel qu'une anxiété et dépression, mais il doit être posé à temps afin de mettre en place les traitements nécessaires(11).

Le lien entre le diabète de type 1, la résistance à l'insuline, le SOPK et l'hyperandrogénisme est complexe. Le SOPK peut être en partie expliqué par une hyperinsulinémie, comme observé dans le cas d'un diabète de type 2, qui aurait un effet synergique avec la LH sur les cellules thécales ovariennes, induisant la production et sécrétion d'androgènes ovariennes(17). Cet excès d'androgènes sériques aurait un effet menant à un hirsutisme chez l'adolescente avec un diabète de type 1. S'ajoutant à la surproduction d'androgènes, l'hyperinsulinémie, suite à une résistance à l'insuline ou une surthérapie par insuline, pourrait inhiber la synthèse et sécrétion hépatique de la sex-hormone-binding-globulin (SHBG), augmentant ainsi les taux sériques de testostérone libre, aggravant davantage l'hyperandrogénisme(18). Néanmoins, la cause de l'hyperinsulinémie chez la patiente avec un diabète de type 1 demeure incertaine. Pouvant être soit due à l'injection d'insuline exogène à doses supraphysiologiques sous-cutanée, soit à une résistance à l'insuline qui se produirait aussi dans le cadre d'un diabète de type 1. Ces deux phénomènes sont possibles et présentés par différents groupes de scientifiques dans la littérature.

Méthodologie :

A travers une revue de littérature approfondie et une analyse de la base de données de l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL), ce travail cherche à déterminer la prévalence du SOPK dans une cohorte de patientes suivies de manière régulière. En outre, le but de ce travail est aussi de proposer des recommandations pour un dépistage chez les jeunes filles avec un diabète de type 1 à risque d'un SOPK.

Les dossiers des patientes pris en compte devaient correspondre aux critères d'inclusions établis pour ce travail : jeune de sexe féminin de ≥ 14 et ≤ 18 ans suivie à l'Hôpital de l'Enfance pour un diabète de type 1 depuis >1 an, entre 1990 et 2017. Les critères d'exclusion comprenaient le sexe masculin, âge <14 et >18 ans, un autre trouble endocrinien (autres types de diabète, thyroïdiens, surrénaliens, hyperprolactinémie, Cushing), autre trouble auto-immun (maladie cœliaque), un traitement hormonal et un suivi <1 an à l'HEL.

Chaque patiente remplissant les critères d'inclusion a été identifiée par un numéro de code n'incluant ni la date de naissance, ni les véritables initiales des participants. Un numéro d'identification a l'allure suivante « DM1_PCOS_X ». Le X correspond au numéro du patient. Ce numéro a été choisi de façon totalement aléatoire. Ainsi, le code DM1_PCOS_1 indique qu'il s'agit de la patiente 1. La correspondance entre patients et numéros de code a été enregistrée dans un document administratif, séparé du reste des documents, sur un ordinateur différent, dans lequel figure également le contact des patients. Seuls l'investigateur responsable et l'investigateur principal sont responsables de la clé de codage et y ont l'accès. Toutes les données ont été collectées dans la confidentialité.

Les données récoltées consistaient de l'anamnèse personnelle et familiale générale (antécédents personnels et familiaux), l'anamnèse spécifique du diabète (année du diabète inaugural, durée de la période de lune de miel, durée du diabète, C-peptide au diagnostic, les anticorps au diagnostic, type de traitement, les doses d'insuline, l'HbA1c), une anamnèse pubertaire (âge du début des signes pubertaire, thélarche, ménarche, et les paramètres staturo-pondéraux), la composition corporelle (taille, poids, IMC) ainsi que les hormones (LH, FSH, 17-OH-P, androstenedione, testostérone, DHEA-S, E2, SHBG, IGF-1). Les données étaient ensuite transférées dans un fichier Excel pour permettre l'analyse en graphiques.

Ce travail se base sur quatre hypothèses :

- 1) Les doses supraphysiologiques d'insuline injectées en sous-cutanée, qui circulent dans la circulation systémique avant d'atteindre le foie pour y exercer sa fonction, auraient un effet direct sur les tissus périphériques, dont les cellules thécales ovariennes, stimulant la production d'androgènes ovariennes.
- 2) L'hyperinsulinémie inhibe la synthèse hépatique de la protéine liant les hormones sexuelles (SHBG) provoquant une augmentation des taux sanguins de testostérone libre et des signes cliniques d'hyperandrogénisme.
- 3) Les adolescentes nécessitant des doses élevées d'insuline (>1.0 U/kg/jour) persistantes seraient sujets à une résistance à l'insuline.
- 4) Le développement du SOPK chez l'adolescente avec un diabète de type 1 serait en lien avec la durée du diabète, le contrôle glycémique (HbA1c), les besoins en insuline, le type de traitement insulinique (conventionnel ou intensif) et l'histoire familiale.

Ce travail a aussi plusieurs objectifs :

- 1) Déterminer l'état de connaissances de la prévalence de l'insulino-résistance, des signes cliniques d'un hyperandrogénisme et des signes cliniques d'un SOPK chez l'adolescente avec un diabète de type 1.
- 2) Analyser les données des adolescentes avec un diabète de type 1 suivies à l'HEL.
- 3) Développer une recommandation pour un dépistage du SOPK chez l'adolescente avec un diabète de type 1.

Résultats :

Sur 92 dossiers inclus dans l'analyse, 15 ont présenté une suspicion de SOPK selon les critères d'une ménarche tardive, d'un indice de masse corporelle (IMC), d'une anamnèse familiale positive pour un diabète ou un SOPK, un diabète difficilement contrôlé selon l'HbA1c élevée, du traitement insulinique intensif ou de dose journalière >1U/kg/j. Dans la littérature, une prévalence mondiale de 6-15% indiquerait que sur les 92 patientes, entre 5 et 13 pourraient avoir un SOPK. Des 15 patientes avec suspicion de SOPK, 6 ont eu un bilan hormonal extensif, 4 ont eu un contrôle des gonadotrophines uniquement et 5 n'ont eu aucun bilan hormonal. Des 6 patientes avec un bilan extensif, 3 ont été diagnostiquées d'un SOPK, avec un diagnostic biochimique. (Figure 1)

Les valeurs biochimiques suggestives d'hyperandrogénisme dans le cadre d'un SOPK sont une élévation de la testostérone, androsténédione, DHEA-S, et un ratio LH/FSH ≥ 2.0 (4). Cependant, le diagnostic biochimique d'un hyperandrogénisme reste difficile en raison de la difficulté technique du dosage hormonal(10).

Cas typique (DM1_PCOS_034), diagnostique de SOPK : 13.5ans de diabète, ménarche à 12.7ans, obésité avec IMC à 28.12kg/m², anamnèse familiale positive pour un diabète de type 2, traitement insulinique Basal-bolus avec 1.17U/kg/j, HbA1c à 14.9%. LH : 23.8U/L ; FSH : 6.4U/L ; 17-OH-P : 2.8nmol/L ; Androsténédione : 6.4nmol/L ; Testostérone : 2.5nmol/L.

Cas typique (DM1_PCOS_049), diagnostique de SOPK : 7ans de diabète, ménarche à 12.9ans, obésité avec IMC à 26.91kg/m², anamnèse familiale positive pour un diabète de type 2, traitement insulinique Basal-bolus avec 0.69U/kg/j, HbA1c à 8.3%. LH : 18.3U/L ; FSH : 8.9U/L ; Oestradiol : 0.17nmol/L ; 17-OH-P : 4.2nmol/L ; Androsténédione : 12.7nmol/L ; Testostérone : 5.4nmol/L ; DHEA-S : 7.9umol/L ; SHBG : 50nmol/L.

Cas typique (DM1_PCOS_059), diagnostique de SOPK : 11ans de diabète, ménarche à 14ans, IMC à 22.70kg/m², anamnèse familiale positive pour un diabète de type 1, traitement insulinique schéma conventionnel avec 1.0U/kg/j, HbA1c à 7.6%. LH : 5.8UI/L ; FSH : 3.5UI/L ; Oestradiol : 0.205nmol/L ; 17-OH-P : 3.1nmol/L ; Androsténédione : 8.27nmol/L ; Testostérone : 4.4nmol/L ; DHEA-S : 2.89umol/L.

Sur les 92 dossiers, 25 patientes auraient éventuellement pu bénéficier d'un dépistage selon certains critères tel qu'une ménarche tardive, une obésité, une insulino-thérapie intensive, une résistance à l'insuline (dose journalière >1 U/kg/j) et/ou une anamnèse familiale positive pour un diabète. (Figure 1)

Il est important de relever le grand nombre de résultats inconnus n'étant pas enregistrés dans les dossiers médicaux des patientes, selon les critères pour le dépistage d'un SOPK chez la patiente avec un diabète de type 1, qui ont été établis suite à la revue de littérature et l'étude des cas. (Tableau 1)

Discussion :

Dans notre population d'adolescentes ≥ 14 ans avec diabète de type 1, 16% des patientes présentent des critères de SOPK, mais que 3% ont eu un diagnostic de SOPK. Chez 27% avec critères, un SOPK n'a pas été recherché. Cela est probablement dû à une méconnaissance de ce problème parmi les diabétologues pédiatres.

La question se pose si les patientes avec un diabète de type 1 devraient être évaluées de manière standardisée :

- 1) Les doses supraphysiologiques d'insuline injectées en sous-cutanée, qui circulent dans la circulation systémique avant d'atteindre le foie pour y exercer sa fonction, auraient un effet direct sur les tissus périphériques, dont les cellules thécales ovariennes, stimulant la production d'androgènes ovariennes.

Le rôle de la thérapie par injection d'insuline sous-cutanée dans le développement du SOPK peut être expliqué par une circulation supra-physiologique d'insuline dans la circulation systémique, ayant des effets sur les tissus périphériques tels que les surrénales et les ovaires(17). Ceci est dû à l'insuline non-physiologique administrée dans le tissu sous-cutané qui se retrouve directement présente dans la circulation systémique, sans passage par le foie où 50-70% sont normalement éliminés. Les ovaires et les glandes surrénaliennes sont consécutivement exposés à des niveaux d'insulines supra-physiologiques, pouvant expliquer l'hyperandrogénisme et la morphologie d'ovaires polykystique(19). En effet, l'insuline a un effet co-gonadotrophique, en synergie avec la LH, sur les cellules thécales ayant des récepteurs hybrides à l'insuline et à IGF-1, provoquant une augmentation de la sécrétion des androgènes ovariennes (20)(21)(22)(23)(1) de par l'augmentation de l'activité des enzymes incluses dans la synthèse de testostérone(18). De plus, l'insuline promeut la synthèse d'androgènes par d'autres mécanismes tel que par un effet indirect sur l'hypophyse avec augmentation de l'amplitude et de la fréquence de sécrétion de GnRH et LH(24)(25), et en diminuant la synthèse de la sex-hormone-binding-globuline (SHBG)(25). En outre, l'insuline augmente la sécrétion d'œstrogènes stimulée par la FSH au niveau des récepteurs de la granulosa, ainsi que le recrutement et la croissance folliculaire(26)(19)(27). Il

serait donc possible que lors de l'enfance, le traitement par insuline puisse jouer un rôle de facteur de croissance local sur les petits follicules(19). D'ailleurs, il a été démontré que les jeunes filles avec un diabète de type 1 avaient des taux plus élevés de SHBG, DHEA-S et Androsténédione par rapport aux groupes contrôles, jeunes filles sans diabète. Ainsi que des taux d'AMH plus élevés durant l'enfance, puis égaux aux contrôles aux stades finaux de la puberté ; lors de la puberté les taux d'AMH diminuaient chez les adolescentes avec un diabète de type 1 tandis qu'ils ne diminuaient pas chez les contrôles(19). Notre cohorte présente 5 résultats de testostérone, dont un résultat chez une patiente avec ménarche tardive sans diagnostic de SOPK posé, puis un autre chez une patiente ayant un diagnostic de SOPK établi selon les critères biologiques. Au vu de la difficulté du dosage de la testostérone, il serait recommandable de mesurer à plusieurs reprises les valeurs d'androgènes avant d'établir un diagnostic, ainsi que dans un laboratoire reconnu.

(11)

- 2) L'hyperinsulinémie inhibe la synthèse hépatique de la protéine liant les hormones sexuelles (SHBG) provoquant une augmentation des taux sanguin de testostérone libre et des signes cliniques d'hyperandrogénisme.

Le rôle de la SHBG dans le développement du SOPK est contradictoire. Il se pourrait que chez les femmes avec une résistance à l'insuline et un SOPK, les taux supraphysiologiques d'insuline au niveau de la veine porte puisse diminuer la synthèse et sécrétion de SHBG(18)(24)(25)(28). Par contre, nombreux sont ceux à démontrer des taux de SHBG normaux, voir augmentés, chez les patientes avec un diabète de type 1(20)(21)(22)(27)(29). D'ailleurs, les taux de SHBG seraient moindres chez les patientes avec un diabète de type 1 en comparaison avec des femmes ayant un SOPK sans diabète, et diminueraient donc le degré d'hyperandrogénisme clinique(26)(21)(22)(29)(30). Ceci fait suite à l'administration sous-cutanée de l'insuline et le by-pass au niveau du foie. Ainsi, les taux de SHBG seraient diminués dans le cadre d'une résistance à l'insuline, mais normaux ou augmentés lors d'un diabète de type 1, apportant une protection face à un hyperandrogénisme. Notre cohorte ne révèle qu'une seule valeur de SHBG chez une des patientes avec suspicion puis diagnostique de SOPK. De par un manque de résultat dans notre cohorte, il n'est pas possible d'en conclure la nécessité du

dosage de la SHBG, ainsi il faudrait encore se fier à la littérature apportant l'utilité du dosage de la SHBG dans le calcul des taux de testostérone libre.

- 3) Les adolescentes nécessitant des doses élevées d'insuline (>1.0 U/kg/jour) seraient sujets à une résistance à l'insuline.

Il est par ailleurs important de prendre en compte le rôle de la résistance à l'insuline dans le développement d'un SOPK chez les adolescentes avec un diabète de type 1. La résistance à l'insuline contribue à l'augmentation de la production d'androgènes et l'augmentation des taux de testostérone libre de part la diminution de la synthèse et sécrétion hépatique de SHBG(28). De plus, une corrélation négative entre l'AMH et la résistance à l'insuline a été décrite(19). Dans un premier temps, la résistance à l'insuline est physiologiquement exacerbée lors de la puberté(19)(3), en lien avec une augmentation de la masse graisseuse(18). En surcroît, l'augmentation de la prévalence actuelle d'obésité chez les enfants et les adolescentes corrèle avec l'augmentation de la fréquence de résistance à l'insuline chez ces adolescentes avec un diabète de type 1 et l'intensification de la thérapie insulinique(31). Ceci pourrait s'expliquer par un effet de « glucolipotoxicité » où l'augmentation des niveaux de glucose sanguin pourrait provoquer une résistance à l'insuline au niveau des tissus musculaires et adipeux de part la « down-regulation » du glucose transporter-4 receptors, diminuant davantage la prise de glucose par les cellules réceptrices(18). Ce phénomène de « glucolipotoxicité » est d'autant plus marqué dans le cadre d'hyperglycémie chronique chez les adolescentes avec un diabète de type 1 mal contrôlé(26)(32)(33). Il est donc décrit que l'augmentation de la masse grasse ainsi que l'anormalité dans l'axe IGF-1/GH lors de l'adolescence joueraient un rôle dans le développement du SOPK(27). Néanmoins, la résistance à l'insuline fait intervenir de nombreux différents mécanismes en interférant dans la cascade de signalisation, tel que les concentrations sanguines élevées de glucose, lipides et acides aminés, stress oxydatif et endoplasmique, inflammation systémique et intracellulaire et des variations héréditaires des molécules de signalisation(34). L'hyperglycémie pourrait aussi augmenter la formation et l'accumulation de « advanced glycation end products (AGE) » contribuant à l'inflammation et pourrait interférer dans la signalisation de l'insuline et le métabolisme énergétique hépatique, amenant au concept de « gluco-lipo-toxicité » ; l'excès de lipide et acides aminés

interfère aussi dans la cascade de signalisation de l'insuline(34). Ainsi, l'hyperinsulinémie pourrait augmenter la résistance corporelle et hépatique à l'insuline via une fonction mitochondriale anormale et un stress oxydatif prolongée(34). Par ailleurs, la résistance à l'insuline dériverait de l'obésité, du mode de vie et de la génétique propre de la patiente(34). Finalement, des études sur animaux suggèrent qu'un état d'hyperglycémie chronique provoquerait l'apoptose folliculaire(19) ; l'hyperglycémie ayant un impact sur les ovaires, soit directement, soit par l'induction de résistance à l'insuline de part la « glucolipotoxicité »(3). Dans notre cohorte, 36% des patientes nécessitaient >1U/kg/j d'insuline, dont 24% étaient obèses. Selon le consensus de pédiatrie, la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie ne doivent pas être utilisés comme critères diagnostique, néanmoins ils peuvent être considérés comme indications à des investigations et traitement des comorbidités(11).

- 4) Le développement du SOPK chez l'adolescente avec un diabète de type 1 serait en lien avec la durée du diabète, le contrôle glycémique (HbA1c), les besoins en insuline, le type de traitement insulinaire (conventionnel ou intensif) et l'histoire familiale.

Les facteurs déclencheurs d'un SOPK chez l'adolescente avec un diabète de type 1 sont variés. La pathogénèse multifactorielle explique la diversité et l'inégalité de la sévérité des symptômes cliniques selon chaque femme avec un SOPK(5). En effet, toutes patientes avec un diabète de type 1 sont traitées par de l'insuline non-physiologique administrée sous-cutanée, mais toutes ne développent pas un SOPK, il y a donc d'autres facteurs à prendre en compte, autres que l'insulinothérapie. D'une part, il se peut que le développement d'un SOPK soit favorisé par une longue durée de diabète et un contrôle métabolique pauvre, démontré par une hémoglobine glyquée (HbA1c) élevée. Au contraire, une étude démontre que le contrôle glycémique et les doses d'insuline journalières requises chez les patientes avec un diabète de type 1 et un SOPK étaient similaires aux patientes avec un diabète de type 1 sans SOPK(1). Il serait tout de même important de noter que lors de l'adolescence, la préoccupation de l'image corporelle peut amener à une sous-utilisation de l'insuline afin de perdre du glucose par les urines, et de par cela avoir une HbA1c élevée et un besoin en insuline augmenté. Par ailleurs, la survenue d'un

SOPK serait augmentée lors d'un traitement insulinique intensif par rapport à un schéma conventionnel (75% vs 33%) (17)(20)(1)(18)(27)(32). En toute évidence, une prédisposition au SOPK est souvent présente chez la fille avec un diabète de type 1 qui développe un SOPK, tel qu'une anamnèse familiale positive pour un SOPK, un diabète, une obésité ou un hyperandrogénisme(1)(3)(32). Le SOPK est aussi davantage diagnostiqué chez la femme avec un diabète de type 1 comparé à l'adolescente du fait de la durée du diabète et de l'insulino-thérapie ainsi que de l'âge gynécologique(22). Par ailleurs, selon certains articles dans la littérature, le type d'insuline utilisé n'a pas d'effet significatifs sur le développement d'un SOPK, ni l'âge au moment du diabète inaugural, ni l'âge de la ménarche, ni la dose d'injection quotidienne, ni la durée du diabète, ni la valeur de l'HbA1c(22)(3)(32)(33). Dans d'autres publications, le lien entre le diabète de type 1 et la survenue d'un SOPK se fait si le diabète inaugural apparaît simultanément à la ménarche, ou avant(26)(20)(21). En surcroît, des facteurs génétiques et facteurs environnementaux peuvent aussi être impliqués dans la pathogénèse du SOPK(35)(28)(5), tel que le bas poids de naissance et le surpoids. Le bas poids de naissance, suivi du rattrapage pondéral au cours de l'enfance, pourrait être une cause importante du développement d'une résistance à l'insuline(35). La séquence de reprise de poids inclus une hyperinsulinémie, un état pro-inflammatoire, une adrénarche amplifiée et une composition corporelle adipeuse même en l'absence d'obésité, tous facteurs favorisant un SOPK(26). Mais il existe néanmoins un lien étroit entre l'obésité, la résistance à l'insuline et le SOPK(28). En résumé, le développement du SOPK serait favorisé par un diabète inaugural préalable ou concomitant à la ménarche, un traitement insulinique intensif, une obésité, une anamnèse familiale positive, un bas poids de naissance et une prédisposition génétique ; il n'y aurait donc pas ou peu d'effet sur le développement du SOPK de la durée du diabète, du contrôle métabolique, ni des doses d'insulines journalières. Dans notre cohorte, des 3 adolescentes ayant eu un diagnostic de SOPK, 3% de la cohorte, toutes avaient une anamnèse familiale pour un diabète (type 1 ou 2), 2 avaient un IMC>25kg/m², 2 avaient >10ans de diabète, 2 avaient un traitement intensif dont l'une d'entre elles nécessitait >1U/kg/j d'insuline et avait une HbA1c >14%. Ceci pourrait démontrer le rôle d'une anamnèse familiale positive, d'une ménarche tardive, de l'obésité et du traitement insulinique intensif dans le développement d'un SOPK, en lien avec la littérature.

Conclusion :

Le SOPK est un trouble fréquent chez les adolescentes avec un diabète de type 1. La physiopathologie du SOPK chez l'adolescente avec diabète de type 1 est probablement différente que celle chez la patiente avec obésité.

En lien avec un manque de connaissances et un manque de recommandations concrètes de dépistage, le SOPK est probablement sous-diagnostiqué dans la population d'adolescentes avec un diabète de type 1. Ainsi donc, un protocole de dépistage basé sur des critères cliniques est proposé, soutenu par la littérature et les observations faites, afin de permettre un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge du SOPK chez les jeunes avec un diabète de type 1.

(Tableau 2).

Une étude prospective sera nécessaire afin de valider ce protocole de dépistage.

Bibliographie :

1. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016 Apr 1;39(4):639–48.
2. Massoud A., Negar H., Mahboubeh F., Sassan H., Ghoshtasb S., Zahra P., Ashraf A. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes. *Gynecological Endocrinology*. 2009 Jul 07;24(8), 423-427.
3. Busiah K, Colmenares A, Bidet M, Tubiana-Rufi N, Levy-Marchal C, Delcroix C, et al. High Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Type 1 Diabetes Mellitus Adolescents: Is There a Difference Depending on the NIH and Rotterdam Criteria? *Horm Res Paediatr*. 2017;87(5):333–41.
4. Sheehan MT. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. *Clin Med Res*. 2004 Feb 1;2(1):13–27.
5. Agnieszka Podfigurna-Stopa, Stefano Luisi, Cristina Regini, Krzysztof Katulski, Gabriele Centini, Blazej Meczekalski & Felice Petraglia. Mood disorders and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 2015 Jul23;31(6), 431-434.
6. Iris Lee, Laura G. Cooney, Shailly Saini, Maria E. Smith, Mary D. Sammel, Kelly C. Allison, Anuja Dokras. Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2017 Mar 1;107(3):796–802.
7. Andy Huang, Kathleen Brennan, Ricardo Azziz. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril*. 2010 April; 93(6), 1938-1941.
8. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan 1;19(1):41–7.
9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb 1;91(2):456–88.
10. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012 Mar 1;18(2):146–70.
11. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(6):376–89.
12. Lourdes Ibanez, Sharon E. Oberfiel, Selma F. Witchel, Richard J. Auchus, R. Jeffrey Chang, Ethel Codner, Preeti Dabadghao, Feyza Darendeliler, Nancy Samira Elbarbary, Alessandra Gambineri, Cecilia Garcia Rudaz, Kathleen M. Hoeger, Abel Lopez-Bermeja, Ken Ong, Alexia S. Pena, Thomas Reinehr, Nicola Santoro, Manuel Tena-Sempere, Rachel Tao, Bulen O. Yildiz, Haya Alkhayyat, Asma Deeb, Dipesalema Joel, Reiko Horikawa, Francis de Segher, Peter A. Lee. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88:371-395.
13. Andrea Hsu Roe , Anuja Dokras. The Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Diagnosis Review*.
14. Robert L. Rosenfield. Clinical Review: Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 March; 92(3): 787-796.
15. Tristan S.E. Hardy , Robert J. Norman. Diagnosis of adolescent polycystic

ovary syndrome. *Steroids*. 2013; 78: 751-754.

16. Ankarberg C, Norjavaara E. Diurnal Rhythm of Testosterone Secretion before and throughout Puberty in Healthy Girls: Correlation with 17 β -Estradiol and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar 1;84(3):975–84.
17. Thomas M. Barber, Stephen Franks. The Link Between PCOS and Both Type 1 and Type 2 DM. *Women's Health*. 2012;8(2): 147-154.
18. Codner E., Escobar-Morreale HF. Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Apr;92(4): 1209-1216.
19. Codner E, Iñiguez G, Hernández IM, Lopez P, Rhumie HK, Villarroel C, et al. Elevated anti- Müllerian hormone (AMH) and inhibin B levels in prepubertal girls with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jan 1;74(1):73–8.
20. Codner E, Iñiguez G, Villarroel C, Lopez P, Soto N, Sir-Petermann T, et al. Hormonal Profile in Women with Polycystic Ovarian Syndrome with or without Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec 1;92(12):4742–6.
21. Hector F. Escobar-Morreale, Belen Roldan, Raquel Barrio, Milagros Alonso, Jose Sancho, Hermenegildo de la Calle, Rafael Garcia-Robles. High Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome and Hirsutism in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(11): 4182-4187.
22. Agnieszka Zachurzok, Grazyna Deja, Aneta Gawlik, Agnieszka Drosdzol-Cop, Ewa Malecka-Tendera. Hyperandrogenism in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus treated with intensive and continuous subcutaneous insulin therapy. *Endokrynol Pol*. 2013; 64(2): 121-128.
23. Miyoshi A, Nagai S, Takeda M, Kondo T, Nomoto H, Kameda H, et al. Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in Japanese women with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2013 May 1;4(3):326–9.
24. Pertynska-Marczewska M, Diamanti-Kandarakis E, Zhang J, Merhi Z. Advanced glycation end products: A link between metabolic and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome? *Metab - Clin Exp*. 2015 Nov 1;64(11):1564–73.
25. G- Loverro, M. Vicino, F. Lorusso, A. Vimercati, P. Gerco, L. Selvaggi. Polycystic ovary syndrome: relationship between insulin sensitivity, sex hormone levels and ovarian stromal blood flow. *Gynecological Endocrinology*. 2001; 15(2), 142-149.
26. Bizzarri C, Benevento D, Ravà L, Patera IP, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Ovarian hyperandrogenism in adolescents and young women with type I diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertil Steril*. 2011 Dec;96(6):1497–1502.
27. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Ávila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome and Ovarian Morphology in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun 1;91(6):2250–6.
28. H. Teede, A. Deeks, L. Moran. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine*. 2010; 8(41).
29. Ethel Codner, Fernando Cassorla. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2009; 71:12-21.
30. Agnieszka Lebkowska, Agnieszka Adamska, Monika Karczewska-Kupczewska, Agnieszka Nikolajuk, Elzbieta Otziomek, Robert Milewski, Maria Gorska, Slawomir Wolczynski, Irina Kowalska. Serum anti-Müllerian hormone concentration in women

with polycystic ovary syndrome and type 1 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2016; 65, 804-811.

31. Konrad K, Datz N, Engelsberger I, Grulich- Henn J, Hoertenhuber T, Knauth B, et al. Current use of metformin in addition to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: an analysis based on a large diabetes registry in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes*. 2015 Nov 1;16(7):529–37.

32. M. C. Amato, V. Guarnotta, A. Ciresi, R. Modica, F. Panto, C. Giordano. No phenotypic differences for polycystic ovary syndrome (PCOS) between women with and without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 203-211.

33. Tibuni-Sanders S, Nader S. PCOS and hyperandrogenism in type 1 diabetes. *Open J Obstet Gynecol*. 2012 Mar 31;2(1):76.

34. Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metab - Clin Exp*. 2015 Dec 1;64(12):1629–39.

35. Melo AS de, Dias SV, Cavalli R de C, Cardoso VC, Bettioli H, Barbieri MA, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction*. 2015 Jul 1;150(1):R11–24.

Figure 1

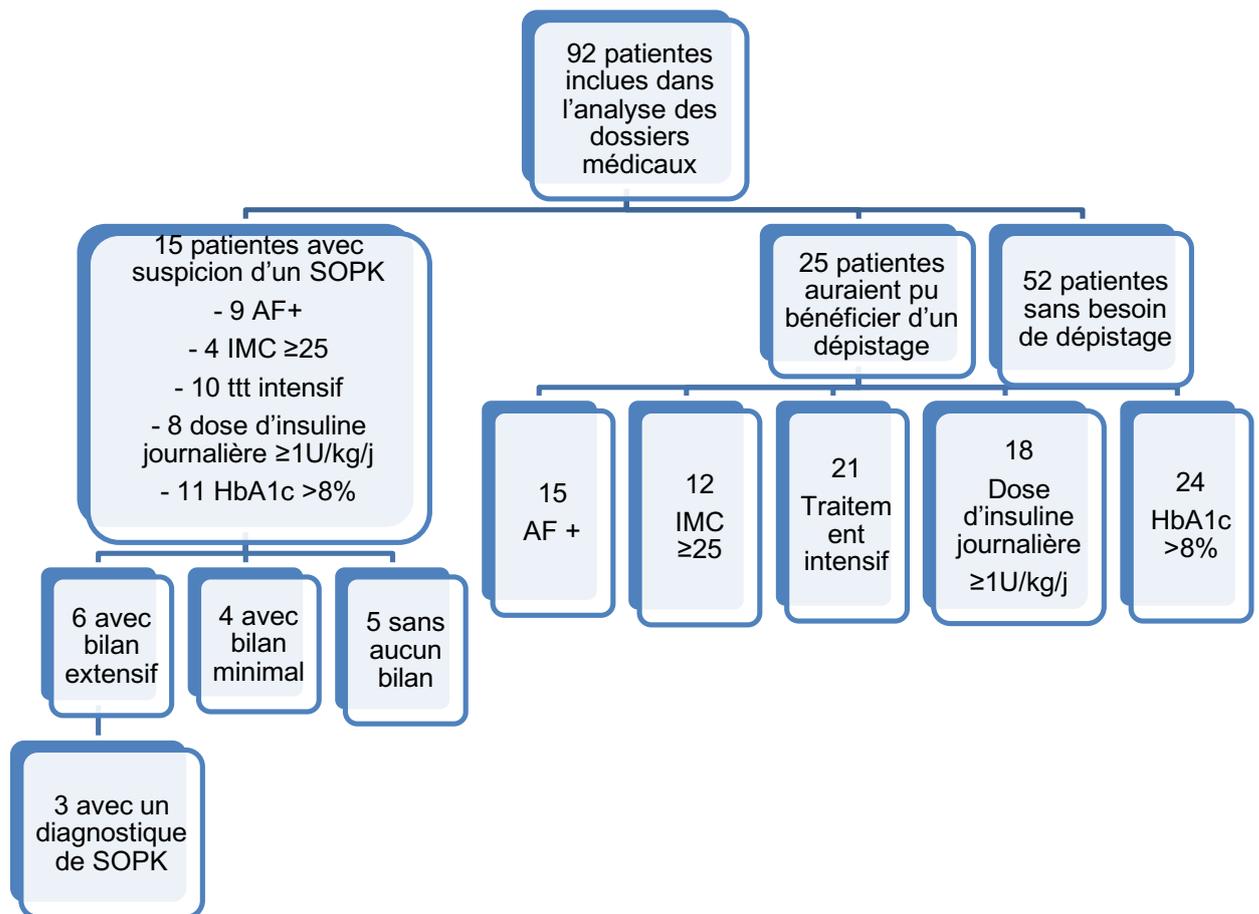


Tableau 1

Critères de dépistage pour un SOPK chez une fille >14 ans avec un diabète de type 1		Toutes les patientes			Parmi les 3 patientes avec diagnostic de SOPK		
		N° critère positif	N° critère négatif	N° critère inconnu	N° critère positif	N° critère négatif	N° critère inconnu
Critères majeurs							
	Aménorrhée > 15 ans	8	71	13	0	3	0
	Oligo-aménorrhée (cycle < 19 jours ou > 90j)	0	0	92	0	0	3
	Developpement pubertaire tardif (thélarche > 11 ans, ménarche > 13 ans)	33	50	9	1	2	0
	Hirsutisme (Score Ferriman-Galway > 8)	1	4	87	1	2	0
	Diabète type 2 familial	25	46	21	2	1	0
Critères mineurs							
	Acanthosis nigricans	0	0	92	0	0	3
	Acné inflammatoire	0	0	92	0	0	3
	Anamnèse familiale positive pour SOPK	1	0	91	0	0	3
	RCIU	0	0	92	0	0	3
	IMC>25	23	69	0	2	1	0
	Diabète inaugural préalable à la ménarche	67	12	13	3	0	0
Critères non recommandés							
	Dose d'insuline journalière > 1 U/kg	35	57	0	2	1	0
	HbA1c > 9%	36	56	0	1	2	0

Critères de diagnostic selon l'AES	N° critère positif	N° critère négatif	N° critère inconnu
Dérèglement ovarien (oligo-anovulation et/ou morphologie polykystique)	10	0	82
et Hyperandrogénisme biochimique ou clinique	3	4	85

Tableau 2

Critères cliniques de dépistage du SOPK chez une patiente avec diabète type 1

Critères majeurs	
	Diabète type 2 familial Aménorrhée > 15 ans Oligo-aménorrhée (cycle < 19 jours ou > 90j) deux ans après la ménarche Développement pubertaire tardif (thélarche > 11 ans, ménarche > 13 ans) Hirsutisme (Score Ferriman-Galway > 8)
Critères mineurs	
	Anamnèse familiale positive pour PCOS RCIU Diabète inaugural préalable à la ménarche Acanthosis nigricans Acné inflammatoire IMC>25
Critères non recommandés	
	Dose d'insuline journalière > 1 U/kg HbA1c > 9%

Si ≥ 2 critères majeurs ou 1 critères majeurs et ≥ 2 critères mineurs :

- Exclure une autre cause (p.ex. HCS non classique, Cushing)
- Bilan sanguin : hyperandrogénisme biologique (testostérone, androsténone, 17-OH-Progestérone, DHEA-S, SHBG, AMH)
- Imagerie abdomino-pelvienne : morphologie ovarienne polykystique