

Syndrome des ovaires polykystiques chez l'adolescente diabétique ou obèse

Dre THÉRÈSE BOUTHORS^a, Dre ÉGLANTINE ELOWE-GRUAU^a, Dre MARIA-CHRISTINA ANTONIOU^a, Dre JULIE HRYCIUK^d,
Dre SOPHIE STOPPA-VAUCHER^{a,d}, Dre INGE LORE RUIZ ARANA^a, Dre CÉCILE DISERENS^c, Dre KANETEE BUSIAH^{a,*} et Dr MICHAEL HAUSCHILD^{a,*}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1941-4

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est fréquent à l'adolescence (prévalence ≈ 6%), et la prévalence augmente en cas d'obésité ou de diabète de type 1 (DT1). À l'adolescence, le diagnostic du SOPK est difficile en raison de signes communs avec la puberté physiologique. Le consortium international de 2017 propose deux critères diagnostiques indispensables: les troubles du cycle menstruel et l'hyperandrogénie. La physiopathologie du SOPK, partiellement élucidée, est complexe, impliquant l'interaction entre des facteurs génétiques et épigénétiques, des anomalies ovariennes, des altérations neuroendocrines, des facteurs hormonaux et métaboliques. L'insuline semble avoir un rôle central chez l'adolescente obèse ou avec DT1. Le traitement fait encore l'objet de discussion et doit être adapté selon les signes prédominants.

Polycystic ovary syndrome in obese or type 1 diabetic (T1D) adolescent girls

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is frequent during adolescence (prevalence ≈ 6%), and the prevalence increases in obese or type 1 diabetic (T1D) adolescent girls. During puberty, PCOS diagnosis is difficult because of the overlap with some pubertal physiologic signs. The 2017 international consortium suggests two required diagnostic criteria: persistent menstrual disturbances and hyperandrogenism. PCOS physiopathology is complex, including interactions between genetic, epigenetic factors, primary ovarian abnormalities, neuroendocrine alterations, hormonal and metabolic factors. Insulin seems to have a central place in obese or T1D adolescent girls. The treatment is still debated and should be monitored according to the main symptoms.

INTRODUCTION

Prévalence

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie endocrinienne très fréquente chez les femmes en âge de procréer (prévalence chez l'adulte: 5-20%),¹ chez l'adolescente la prévalence est d'environ 6%.²

^a Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Département femme-mère-enfant, Hôpital de l'enfance, CHUV, 1004 Lausanne, ^b Service de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Service de gynécologie-obstétrique, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne, ^d Département de pédiatrie, Hôpital neuchâtelois, 2000 Neuchâtel
therese.bouthors@chuv.ch | eglantine.elowe-gruau@chuv.ch
maria-christina.antonio@chuv.ch | julie.mouron-hryciuk@h-ne.ch
sophie.stoppa@chuv.ch | inge-lore.rui-arana@chuv.ch | cecile.diserens@chuv.ch
kanetee.busiah@chuv.ch | michael.hauschild@chuv.ch

* Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à l'élaboration de cet article.

Diagnostic

Critères diagnostiques chez l'adulte

Différents critères diagnostiques ont été définis sur le plan international.³ Ils associent une hyperandrogénie (HA) (clinique ou biologique), une oligo- ou anovulation et/ou des ovaires de morphologie polykystique (OMPK).

Critères diagnostiques chez l'adolescente

Chez l'adolescente, les critères diagnostiques du SOPK de l'adulte se confondent avec les signes physiologiques de la puberté. En effet, la spanioménorrhée est fréquente durant les deux premières années suivant la ménarche (cycles anovulatoires fréquents). Les cycles deviennent réguliers (21-45 jours) à partir de la 3^e année chez environ 95% des filles. Le nombre et la taille des follicules et le volume des ovaires augmentent physiologiquement au cours de la puberté, avec un volume moyen maximum à 7,7 ml à 20 ans, puis diminuent progressivement.⁴ La technique de référence pour visualiser les ovaires est l'ultrason (US) transvaginal, cependant l'US transabdominal est préféré pour l'examen des adolescentes souvent vierges. La sensibilité de ce dernier est limitée chez la fille obèse, et certains auteurs ont proposé d'utiliser l'IRM.⁵ Enfin, l'HA clinique (acné et séborrhée) est fréquente au cours de la puberté. Seule l'acné inflammatoire modérée à sévère doit être prise en compte pour le diagnostic d'une HA pathologique. L'hirsutisme est défini par un score de Ferriman-Gallwey supérieur à 8. Les critères diagnostiques du SOPK ont donc été adaptés pour les adolescentes (**tableau 1**).⁶

PHYSIOPATHOLOGIE SOPK

Physiopathologie ovarienne primaire

Plusieurs anomalies à différents stades de la folliculogénèse pourraient être impliquées dans la physiopathologie du SOPK: augmentation de la sécrétion d'AMH (hormone antimüllérienne), expression plus précoce des récepteurs folliculaires de la LH (hormone lutéinisante), augmentation de l'expression des récepteurs folliculaires aux androgènes et de la sécrétion des androgènes.⁶

Résistance à l'insuline

Une insulino-résistance (IR) est fréquemment observée chez les patientes avec SOPK, qu'elles soient obèses ou minces.⁷ De plus, l'IR est physiologiquement majorée à la puberté, ce qui pourrait aggraver l'IR observée dans le SOPK.

Dans le SOPK, l'IR semble «tissu spécifique»: les muscles, le tissu adipeux et le foie sont insulino-résistants, alors que les

TABLEAU 1 Critères diagnostiques pour le SOPK chez l'adolescente, d'après le consortium international⁶

^aTroubles du cycle menstruel: cycles anormaux pour l'âge et l'âge gynécologique (< 19 jours ou > 90 jours à n'importe quel âge, ou dès > 45 jours plus de 2 ans après la ménarche).

^bCritères habituellement utilisés conjointement avec ceux requis mais ne devraient pas être utilisés indépendamment comme signes diagnostiques.

^cCes signes sont associés au SOPK mais ne sont pas diagnostiques.

AMH: hormone antimüllérienne; HCS: hyperplasie congénitale des surrénales; OMPK: ovaires de morphologie polykystique; SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; T/DHT: testostérone sur dihydrotestostérone; LH: hormone lutéinisante.

| Critères diagnostiques du SOPK | | | Commentaires |
|---|--|---|--|
| Requis | Optionnels ^b | Non nécessaires pour le diagnostic ^c | |
| <ul style="list-style-type: none"> Irrégularité menstruelles/oligoménorrhée^a Hyperandrogénie <ul style="list-style-type: none"> Biologique (testostérone > limite supérieure de la norme chez l'adulte) Clinique (hirsutisme: score de Ferriman et Gallway > 8) | <ul style="list-style-type: none"> OMPK Acné kystique modérée à sévère | <ul style="list-style-type: none"> Obésité Résistance à l'insuline Marqueurs biologiques (ex: AMH, ratio T/DHT, augmentation du taux de LH) <i>Acanthosis nigricans</i> | <ul style="list-style-type: none"> En général 2 ans après la ménarche Après exclusion des autres causes d'hyperandrogénie (ex: HCS non classique, syndrome de Cushing) |

ovaires, les surrénales et le système hypothalamo-hypophysaire restent sensibles à l'action de l'insuline.⁸ Au niveau hépatique, l'hyperinsulinémie présente dans le système porte entraîne une diminution de la sécrétion de SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin), augmentant ainsi la testostérone libre. Au niveau ovarien, elle pourrait favoriser la sécrétion d'androgènes par une action synergique avec celle de la LH. Au niveau hypothalamo-hypophysaire, elle serait également impliquée dans la régulation de la sécrétion des gonadotrophines.⁶

Altérations neuroendocrines

Dans le SOPK, on observe classiquement une augmentation du taux de LH, du ratio LH/FSH, de la fréquence et/ou de l'amplitude des pics de LH. Différents types d'altérations neuroendocrines, impliquant notamment les neurones KNDy ((kisspeptin/neurokinin B/dynorphin) du noyau arqué hypothalamique et les neurones à GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), semblent impliqués dans la physiopathologie du SOPK.⁶

Génétique

Plusieurs auteurs ont montré l'influence de facteurs génétiques dans l'origine du SOPK, notamment avec des études de fratries et de jumelles.^{9,10} Certains auteurs ont identifié, grâce à des études GWAS (Genome Wide Association Study), l'implication de gènes responsables de la régulation de l'action des gonadotrophines (FSHR, LHCGR) ou dans leur sécrétion (FSHβ). Un autre locus portant le gène *ERBB4* a été associé au SOPK. Il est possiblement impliqué dans le ralentissement du vieillissement des ovaires (ménopause plus tardive chez les femmes avec SOPK) et possiblement dans la régulation de la stéroïdogénèse par la LH.⁶

Épigénétique

D'autres études mettent en lumière la place de l'épigénétique. Des modifications de la méthylation de différents gènes-candidats, ou de leurs promoteurs, ont pu être mises en évidence dans les cellules sanguines, le tissu ovarien ou le tissu adipeux, suggérant une implication de ces mécanismes dans la physiopathologie du SOPK. Des modifications des mi-RNA ont également été observées.⁶

PARTICULARITÉ DU SOPK CHEZ L'ADOLESCENTE OBÈSE OU DIABÉTIQUE DE TYPE 1

Dans ces deux pathologies, le métabolisme de l'insuline est modifié (IR dans l'obésité, insulinopénie substituée par voie sous-cutanée dans le diabète de type 1 (DT1)) (**tableau 2**).

Chez l'adolescente obèse

L'obésité est un facteur majeur de résistance à l'insuline. Chez les adolescentes obèses, l'IR secondaire à l'obésité exacerbe probablement celle liée à la puberté. Plusieurs études ont mis en évidence la relation entre la sévérité de l'obésité, la résistance à l'insuline, l'abaissement du taux sérique de SHBG et l'HA (élévation du taux de testostérone libre) chez les filles obèses.¹¹

Chez l'adolescente avec DT1

Au cours de la puberté, l'IR physiologique est également exacerbée chez les filles avec DT1, comparées aux adolescentes sans DT1, possiblement en lien avec une augmentation du gain de masse grasse abdominale.¹² Par contre, l'association entre l'équilibre glycémique et les signes de SOPK est controversée. L'association entre les troubles du cycle menstruel ou l'HA et les doses d'insuline administrées reste également discutée, bien que l'exposition de l'hypothalamus, de l'hypophyse, des ovaires et des glandes surrénales à des doses élevées d'insuline, pourrait expliquer la survenue de ces signes.^{3,13}

TABLEAU 2 SOPK chez les adolescentes obèses ou avec DT1 : points communs et différences

SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin.

| | Adolescentes obèses | Adolescentes diabétiques |
|-----------------------|---|--|
| Points communs | <ul style="list-style-type: none"> Trouble du cycle menstruel Hyperandrogénie clinique et biologique Insulinorésistance, avec une augmentation du rapport tour de taille/taille Hyperinsulinisme périphérique | |
| Différences | <ul style="list-style-type: none"> SHBG basse | <ul style="list-style-type: none"> SHBG élevée Taux d'androgènes plus élevés |

Si les adolescentes diabétiques avec un SOPK ont un taux d'androgènes libres élevé, celui de SHBG est normal, voire élevé, contrairement aux adolescentes obèses.³

EN PRATIQUE

Dépistage

Intérêt d'un dépistage systématique chez les adolescentes obèses ou avec DT1

La prévalence du SOPK est de 18% chez les adolescentes en surpoids ou obèses¹⁴ versus 6% dans la population générale des adolescentes.² La prévalence du SOPK chez l'adolescente avec DT1 n'est pas connue, mais celle des troubles menstruels ou de l'hirsutisme (respectivement 44 et 21%) est très élevée dans cette population.^{3,15} Ainsi, un dépistage systématique devrait être proposé à toutes les patientes en surpoids, obèses ou DT1, réglées depuis plus de 2 ans ou en aménorrhée primaire après 15 ans, comme cela est proposé pour les adultes avec DT1.¹⁶

Outils du dépistage et du diagnostic

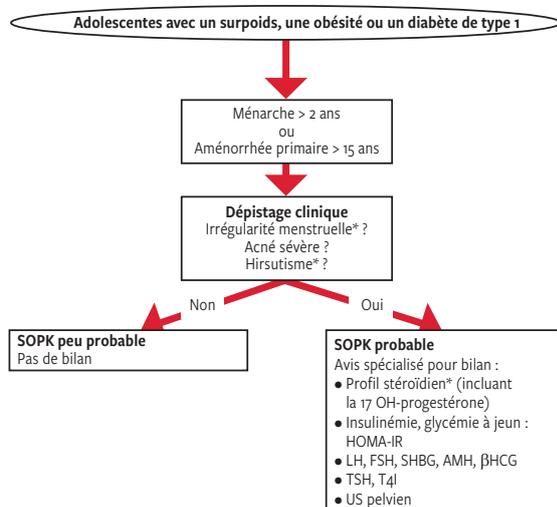
Le dépistage chez les adolescentes obèses ou avec DT1 s'appuie sur la recherche des signes cliniques d'HA et d'une irrégularité menstruelle (figure 1).

Le diagnostic du SOPK (tableau 1) est clinique et biologique (bilan réalisé le matin, dans les 5 premiers jours du cycle). Il faudra en premier lieu écarter les autres causes d'oligo-aménorrhée (grossesse, dysthyroïdie, maladie chronique sous-jacente) et d'HA (hyperplasie congénitale des surrénales de forme non classique, syndrome de Cushing).

| | |
|--------------|--|
| FIG 1 | Dépistage du SOPK chez les adolescentes en surpoids, obèses ou diabétiques type 1 |
|--------------|--|

*Critères diagnostiques SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance; LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante, SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin; AMH: hormone antimüllérienne; βHCG: hormone chorionique gonadotrope; TSH: thyrotrophine; T4l: thyroxine libre; US: ultrason.

*Critères diagnostiques.



Le SOPK étant fréquemment associé au syndrome métabolique, un dépistage des comorbidités (trouble du métabolisme du glucose, dyslipidémie, stéatose hépatique, hypertension artérielle) est indiqué.

Traitement⁶

La prise en charge thérapeutique du SOPK s'articule autour du traitement des symptômes, des troubles métaboliques et de la prévention des troubles de la fertilité.

Traitement de première intention

Modification du style de vie

Une perte de poids et une augmentation de l'activité physique sont les recommandations de première intention pour les adolescentes en surpoids ou obèses avec ou sans DT1. L'augmentation de l'activité physique est également recommandée chez les patientes avec un poids normal.

Traitements pharmacologiques additionnels (tableau 3)

Un traitement pharmacologique pourra être proposé en complément, adapté aux caractéristiques de la patiente. Il faut noter qu'aucun traitement pharmaceutique n'est approuvé par l'Agence européenne des médicaments dans l'indication SOPK, ils font cependant l'objet de recommandations et de consensus.

| | |
|------------------|---|
| TABLEAU 3 | Traitement médicamenteux du SOPK chez les adolescentes |
|------------------|---|

SOPK: syndrome des ovaires polykystiques.

| Traitement et dosage | Indication | Contre-indication |
|---|---|---|
| Metformine de 850 mg à 1 g/j | <ul style="list-style-type: none"> Adolescentes en surpoids ou obèse Adolescentes non obèses avec insulino-résistance | <ul style="list-style-type: none"> Insuffisances rénale, hépatique, cardiaque Acidose métabolique Utilisation de produits de contraste iodés Déshydratation Hypoxie |
| Spirolactone commencer avec 25 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à 200 mg/j | <ul style="list-style-type: none"> Hyperandrogénie clinique | <ul style="list-style-type: none"> Grossesse (contraception efficace indispensable, risque d'hypo-virilisation du fœtus mâle) Insuffisance rénale Hyperkaliémie |
| Contraception œstro-progestative orale (COPO) <i>éthynilestradiol</i> (20, 30, 35 µg) + <i>lévonorgestrel</i> (2 ^e génération) ou <i>désogestrel</i> (3 ^e génération) ou <i>drosprénone</i> (4 ^e génération) 21 jours sur 28 | <ul style="list-style-type: none"> Hyperandrogénie clinique Irrégularité menstruelle | <ul style="list-style-type: none"> Grossesse Antécédent thromboembolique veineux ou artériel Facteurs de risque et prédisposition héréditaire ou acquise à des événements thromboemboliques veineux ou artériels Diabète avec complications vasculaires Hypertension artérielle sévère Dyslipoprotéïnémie sévère Migraine avec aura ou signes neurologiques focaux |

(D'après réf.6).

Metformine

Chez les adolescentes en surpoids ou obèses, ou chez les adolescentes minces avec IR, la metformine, associée aux mesures hygiéno-diététiques permet une diminution de l'adiposité centrale, du taux de testostérone, de l'hirsutisme, et une amélioration des ovulations.⁶ Chez les patientes avec DT1, la metformine permet également une diminution des taux d'androgènes.¹⁷

Antiandrogènes

Les principaux antiandrogènes utilisés (spironolactone et progestatifs de 3^e et 4^e générations comme la drospirénone) permettent une amélioration de l'hirsutisme, de l'acné et de la régularité des cycles menstruels. L'efficacité de la spironolactone est augmentée en combinaison avec une contraception œstroprogestative ou la metformine.

Contraception œstroprogestative orale (COPO)

La COPO, associant un œstrogène (éthinyloestradiol) et un progestatif, cible plusieurs problématiques (l'acné, l'hirsutisme et l'irrégularité menstruelle):

- L'œstrogène permet une augmentation de la SHBG et une diminution de la sécrétion de LH conduisant à une réduction du taux d'androgènes libres.
- Le progestatif limite la prolifération de l'endomètre. Dans le cas des COPO de 3^e et 4^e générations, le progestatif a en plus un effet antiandrogénique. À noter que les préparations contenant de l'acétate de cyprotérone ne devraient pas être prescrites en première intention en raison d'une augmentation du risque de méningiome.

Il n'y a actuellement pas encore de données permettant de distinguer l'impact métabolique des différentes formules chez l'adolescente. La prescription de préparations associant éthinyloestradiol et progestatif de 3^e ou 4^e générations ne devrait être proposée en première intention qu'après une évaluation minutieuse des facteurs de risque thromboembolique.

Il n'y a pas de preuve suggérant une diminution du risque de grossesse chez les adolescentes avec SOPK, les ovulations pouvant survenir spontanément malgré un tableau d'irrégularité menstruelle chronique. En cas de désir de contraception, une COPO pourrait être proposée en première intention en l'absence de contre-indication.

CONCLUSION

La prise en charge des adolescentes avec SOPK et DT1 ou obésité devrait s'attacher à réaliser le diagnostic approprié, réduire les symptômes et améliorer la comorbidité. Le SOPK est encore peu connu dans cette population et un diagnostic plus systématique devrait permettre d'améliorer la prise en charge.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prévalence du syndrome des ovaires polykystiques étant significativement augmentée chez les adolescentes obèses ou avec un diabète de type 1, un dépistage systématique devrait être proposé 2 ans après la ménarche ou dès 15 ans
- Les critères diagnostiques retenus par le Consortium international 2017 sont la présence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique associée à des troubles du cycle menstruel
- Ainsi, ces adolescentes pourraient bénéficier d'une prise en charge précoce afin de réduire les symptômes à l'adolescence et diminuer les conséquences à long terme

1 Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reprod (Oxford, England)* 2012;27:3067-73.

2 Faria FR, Gusmao LS, Faria ER, et al. Polycystic ovary syndrome and intervening factors in adolescents from 15 to 18 years old. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2013;59:341-6.

3 Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, et al. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol* 2012;166:307-16.

4 Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.

5 Kenigsberg LE, Agarwal C, Sin S, et al.

Clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2015;104:1302-9. e1-4.

6 * Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone Res Paediatrics* 2017;88:371-95.

7 Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Human Reprod (Oxford, England)* 2013;28:777-84.

8 Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care* 1988;11:500-5.

9 Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary

syndrome. *Proceedings Nat Acad Sci United States Am* 1998;95:14956-60.

10 Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2100-4.

11 Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1093-9.

12 Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004;5:182-9.

13 Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2010;94:1822-6.

14 Ybarra M, Franco RR, Cominato L, et al.

Polycystic ovary syndrome among obese adolescents. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:45-8.

15 Busiah K, Colmenares A, Bidet M, 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;87:333-41.

16 Escobar-Morreale HF, Roldan-Martin MB. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016;39:639-48.

17 Codner E, Iniguez G, Lopez P, et al. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 2013;80:343-9.

* à lire

** à lire absolutement