



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE MEDECINE LYON - SUD CHARLES MERIEUX

Année 2014

Prévalence du Syndrome des Ovaires Polykystiques chez les patientes souffrant d'un diabète gestationnel: étude descriptive dans le service d'endocrinologie du Groupement Hospitalier Lyon Est de mars à septembre 2012.

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 24 juin 2014

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Marianne CROS

Née le 8 février 1984 à Lyon 3^{ème}

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Directeur Général des Services	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Directeur : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Directeur : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) POLYTECH LYON	Directeur : Yannick VANPOULLE Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T. Directeur : Christophe VITON	
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME- DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE LYON	Directeur : Gérard PIGNAULT
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Bruno GUIDERDONI

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

BELLON Gabriel	Pédiatrie
BERGER Françoise	Anatomie et Cytologie pathologiques
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
COIFFIER Bertrand	Hématologie ; Transfusion
COLLET Lionel	Physiologie / O.R.L.
DEVONEC Marian	Urologie
DUBREUIL Christian	O.R.L.
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
LAVILLE Martine	Nutrition
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
PACHECO Yves	Pneumologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
PERRIN Paul	Urologie
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
SAUMET Jean Louis	Physiologie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VITAL DURAND Denis	Thérapeutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CARRET Jean-Paul	Anatomie - Chirurgie orthopédique
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale

GUERIN Jean-Claude	Pneumologie
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LLORCA Guy	Thérapeutique
MAGAUD Jean-Pierre	Hématologie ; Transfusion
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SIMON Chantal	Nutrition
TEBIB Jacques	Rhumatologie
THAI-VAN Hung	Physiologie
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato - Vénéréologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BARREY Cédric	Neurochirurgie
BERARD Frédéric	Immunologie
BOHE Julien	Réanimation médicale
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L.
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
DAVID Jean Stéphane	Anesthésiologie et Réanimation
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

FESSY Michel-Henri	Anatomie
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
JUILLARD Laurent	Néphrologie
KASSAI KOUPAI Berhouz	Pharmacologie Fondamentale
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LONG Anne	Chirurgie vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction	
SANLAVILLE Damien	Génétique
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio.

PROFESSEURS ASSOCIES SUR CONTINGENT NATIONAL

FILBET Marilène	Soins palliatifs
SOUQUET Pierre-Jean	Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE

DUBOIS Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

ERPELDINGER Sylvie
GIRIER Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BONMARTIN Alain	Biophysique et Médecine nucléaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CARRET Gérard	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie - Transfusion
VIART-FERBER Chantal	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
KOCHER Laurence	Physiologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERRAUD Michel	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BREVET Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
BRUNEL-SCHOLTES Caroline	Bactériologie Virologie, Hygiène Hospitalière
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DESESTRET Virginie	Cytologie - Histologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie - Histologie
METZGER Marie-Hélène	Epidémiologie, Economie de la santé, Prévention
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian

PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeur émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation.

Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy

Physiologie

BERLAND Michel

Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale

DALERY Jean

Psychiatrie Adultes

FABRY Jacques

Epidémiologie, Economie Santé et Prévention

GRANGE Jean-Daniel

Ophtalmologie

MOYEN Bernard

Chirurgie Orthopédique

PLAUCHU Henry

Génétique

TRAN-MINH Van-André

Radiologie et Imagerie médicale

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Pour Grégory,

Promesse tenue.



«Le médecin est d' ailleurs, par nature, le défenseur de l' individu isolé; il prend, chaque jour, l' individu sur le vif; il le voit se débattre dans une solitude et une anxiété extrême, pitoyable et courageux; il sait, preuves en main, qu' il n' y pas sur la terre deux individus identiques. Naît alors une sorte de passion pour l' homme, pour l' homme seul, et une sorte de défiance pour tout ce qui tend à le faire rentrer dans le rang, à l' abêtir, à lui faire perdre son originalité, son indépendance d' esprit, son droit à des choix irrationnels, bref sa dignité d' individu. Défenseur du corps humain contre la maladie, le médecin devient, par extension naturelle, un avocat de la personne humaine. »

Pr Jean HAMBURGER, La puissance et la fragilité

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur PUGEAT Michel

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de m'encadrer dans ce travail de thèse au sein de votre service. Votre bienveillance, votre accessibilité et votre humanité sont un exemple pour tous dans l'exercice de la médecine. Votre passion pour l'enseignement transmet la passion du soin attentif du patient dans sa globalité. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Professeur LAVILLE Martine

Votre présence au sein de ce jury de thèse est pour moi un honneur. Votre expertise auprès des patients souffrant d'obésité initiée à un questionnement particulier sur la relation médecin-malade dans ce contexte si complexe et intime. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur DUPUIS Olivier

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Votre compétence et votre expérience sont une richesse pour l'analyse de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

Madame le Docteur GARBY Laetitia

Ce fût pour moi un soulagement de trouver auprès de vous conseils et encouragements dans ce travail de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de lire et relire mes écritures dans un esprit critique et toujours constructif. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur GAUCHERAND Pascal et son équipe soignante

Nous vous remercions de la mise à disposition des données obstétricales de notre population sans laquelle cette thèse n'aurait vu voir le jour, en particulier grâce à l'énergie de votre secrétaire Mme BAILLY Régine. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

A tous les médecins dont le compagnonnage m'a été si précieux, pour leurs enseignements attentifs des nuances du soin et de l'humain, pour leur professionnalisme exigeant et inspirant, pour leur espérance exemplaire en notre métier parfois décourageant.

A tous les patients qui font de moi un médecin en progression et m'enseignent tant sur l'humain, le monde, la singularité de leurs conditions de malade et de leurs soins.

Depuis le vingt et un août 2011, où Grégory a vu son rein se déchirer, de très nombreux amies et amis, parents, confrères, médecins, intercesseurs ont tout fait pour dissiper la nuit qui nous envahissait et m'ont aidé par leur gentillesse, leur fidélité, leur efficacité à écrire cette thèse. Je ne saurais publier tous leurs noms mais il m'est impossible de ne pas nommer les personnes suivantes :

A Pierrick

Pour l'amour et le foyer que nous bâtissons ensemble

Pour son soutien tenace dans ce travail de thèse

Pour son courage, sa justesse et sa beauté

« A cœur vaillant, rien d'impossible » Jacques Cœur.

A ma famille qui m'a transmis la passion de l'homme, du soin et du travail bien- fait :

Aux docteurs CROS André et CROS ASTRUA Michèle, mes parents

Aux docteurs CROS Pierre, CROS THOLLON Geneviève, CROS Odile et à ASTRUA Robert, ASTRUA PALOMA Marinette, THOLLON Odile, mes grands parents

Aux docteurs CROS Léon et CROS Louis, mes aïeux

A Pierre et Sophie, Henriette et Jean-Paul, Blandine et Frédérique, Marie-Thérèse et Jacques, Tatie Georgette qui mettent des petits cailloux de tendresse sur mon chemin de petit poucet !

A mes frères et sœurs : Alice, Bénédicte, Paul et Nathanaël

Comme les cinq doigts d'une main, que ferait le pouce sans l'index, le majeur, l'annulaire et l'auriculaire ... La vie, c'est mieux quand on la tient à pleine main !

A ma jolie belle- famille

Comme Dragon Ball Z et Arsenal, pleine de supers pouvoirs.

A Luce pour sa bienveillance, à Bérenger pour sa pugnacité, à Julien pour sa constance.

Avec toute mon admiration et mon affection.

A la grande famille CHATENET CELLIER

Pour son accueil simple et chaleureux de l'extra-terrestre bavarde « de la ville » que je suis.

A mes amis

A la tribu de Lyon-Sud : Eva, Aymeric, Lucy, Cécile S, Pierre-Yves, Alice, Thomas, Nathalie, Olivier (on y est par le cœur), Carole, Guillaume, Camille, Medhi, Cécile B, Gaëlle: ce qui est lourd est solide comme l'a montré l'expérience.

Aux forces spéciales : Stanislas, Gwenaëlle

Aux étoiles lointaines : Hannah, Jean, Diana

A Tiphaine, le bon côté de l'internat

Aux extras (-ordinaire☺): Pauline et Benoit, Ghislaine et Pierre-Yves, Cécile G, Laurie, Brice et Séverine, Laetitia et Julien

A Timothée qui m'a transformé par enchantement en une marraine-la fée ?!

Au Dr Colette COMBE

Pour son art du soin,

«L'enfant regardait le vieil homme qui dansait et qui semblait danser pour l'éternité.

- Grand- père, pourquoi danses- tu ainsi ?
- Vois- tu mon enfant, l'homme est comme une toupie. Sa dignité, sa noblesse et son équilibre, il ne les atteints que dans le mouvement ...

L'homme se fait de se défaire, ne l'oublie jamais.» Récit juif

Au Dr Philippe CASSIER

Pour son attention aux parcours de l'être, dans sa globalité, confronté à la maladie.

Pour sa bravoure dans la relation

Au Dr Bruno DUCREUX

Pour sa fidélité et son amitié

Liste des abréviations

GAJ glycémie à jeun
TAS tension artérielle systolique
TAD tension artérielle diastolique
HTA hypertension artérielle
IMC index de masse corporelle soit P/T_2
HbA1c hémoglobine glyquée
SA semaine d'aménorrhée
SOPK syndrome des ovaires polykystiques
SAOS syndrome obstructif d'apnée du sommeil
COP contraception œstro-progestative
FIV fécondation in vitro
IA insémination artificielle
AMM autorisation de mise sur le marché
OMS organisation mondiale de la santé

Sommaire

I.	Introduction	16
II.	Rappel des connaissances acquises	18
1.	Syndrome des ovaires polykystiques.....	18
1.1	Définition et épidémiologie du SOPK.....	18
1.2	Physiopathologie du SOPK	20
1.3	Implications cliniques du SOPK	22
	A. Fertilité et risques obstétricaux.....	23
	B. Cancer de l'endomètre.....	25
	C. Syndrome métabolique, diabète de type II et risque cardiovasculaire	25
1.4	Modalités de prise en charge du SOPK.....	28
	A. Traitement des signes d'hyperandrogénie	28
	B. Traitement des troubles ovulatoires.....	29
	C. Traitement de la résistance à l'insuline	29
2.	Diabète gestationnel	30
2.1	Définition et épidémiologie du diabète gestationnel	30
2.2	Modalités du dépistage du diabète gestationnel	32
2.3	Physiopathologie du diabète gestationnel.....	33
2.4	Conséquences du diabète gestationnel pour la mère et l'enfant	34
	A. Conséquences pour la mère.....	34
	B. Conséquences pour l'enfant.....	35
2.5	Modalités de prise en charge du diabète gestationnel	37
III.	Matériel et méthodes	40
	3.1 Population de l'étude.....	40
	3.2 Méthodologie	40
	3.3 Analyses	41
IV.	Résultats	43
	4.1 Caractéristiques maternelles.....	44
	A. Gestité.....	44

B. Parité.....	44
C. Recours à la Procréation Médicale Assistée (PMA).....	45
4.2 Facteurs de risque de diabète gestationnel	45
4.3 Caractéristiques de l'accouchement	46
4.4 Diagnostic du diabète gestationnel.....	48
A. Caractéristiques des tests de charge (HGPO).....	49
B. Insulinothérapie	50
4.5 Diagnostic du SOPK	51
V. Discussion	56
5.1 Contexte	56
5.2 Forces et limites	56
A. Recueil des données	56
B. Représentativité de l'échantillon	57
C. Analyse	57
5.3 Prévalence du SOPK.....	57
5.4 IMC	59
VI. Conclusion.....	60
VII. Bibliographie	62

I. Introduction

Récemment plusieurs études ont montré l'importance de sensibiliser la population de jeunes adultes à une bonne hygiène de vie. En tant que médecin, l'enjeu est de pouvoir identifier de façon précoce les patients présentant un sur-risque d'événements cardiovasculaires et de diabète de type II afin de les accompagner dans un changement de leurs habitudes de vie : activité physique, alimentation équilibrée, sevrage tabagique. En effet ces modifications pourront réduire ce risque et améliorer leur qualité de vie à long terme (1–3).

Nous nous sommes intéressés à deux pathologies qui touchent les femmes jeunes et qui vont conduire à une augmentation de leurs risques cardiovasculaires et de diabète de type II : le syndrome des ovaires polykystiques et le diabète gestationnel. Il s'agit de deux des endocrinopathies métaboliques les plus fréquentes (4).

Leur point commun est celui de la physiopathologie de la résistance à l'insuline qui est un élément clef pour comprendre le diabète de type II, les pathologies cardiovasculaires, les dyslipidémies et l'obésité (5,6). On parle de résistance à l'insuline lorsqu'il existe une diminution de l'utilisation du glucose par l'insuline, ce qui est retrouvé couramment dans la population générale si l'on réalise des tests dynamiques complexes (7).

Lors de la grossesse les modifications métaboliques en particulier l'augmentation du taux de progestérone induisent une résistance à l'insuline physiologique et réversible associée à un hyperinsulinisme réactionnel. C'est l'altération de la sécrétion de l'insuline qui va conduire à un diabète gestationnel. Cette augmentation de l'index de la résistance à l'insuline est bien documentée dans le syndrome des ovaires polykystiques (8,9).

Il apparaît donc que les mêmes mécanismes seraient impliqués à la fois dans le diabète de type II, le diabète gestationnel et le syndrome des ovaires polykystiques faisant penser qu'il pourrait s'agir de la même entité pathologique à des stades différents (10). De ce fait, le diabète gestationnel est considéré comme un marqueur d'un futur diabète de type II (11).

Par ailleurs, il a été démontré que le syndrome des ovaires polykystiques est un facteur de risque indépendant de diabète gestationnel quelque soit le poids ou l'âge de la patiente (12–14). Ce risque se manifesterait plus tôt dans la grossesse dès le premier trimestre (15). Pourtant le syndrome des ovaires polykystiques ne fait pas partie des critères officiels permettant aux patientes de bénéficier d'un dépistage du diabète gestationnel dans les dernières recommandations (16).

Une des explications possibles est que le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques reste difficile à poser, et en dehors de troubles de la fertilité ou de l'hirsutisme les patientes ne vont pas consulter dans ce cadre-là (17,18). Un des facteurs de confusion essentiel bien identifié est l'obésité puisqu'elle est le reflet d'une résistance chronique à l'insuline, qu'elle majore l'expression phénotypique du SOPK et qu'elle est un facteur de risque de diabète gestationnel (19–21).

Les bénéfices attendus de la prise en charge précoce de ces pathologies sont une réduction de la morbidité maternelle et néonatale associée à l'hyperglycémie maternelle lors des grossesses (22,23) mais aussi une surveillance adaptée à long terme sur le plan cardiovasculaire (24) et du diabète de type II (25,26).

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence du syndrome des ovaires polykystiques chez les patientes souffrant de diabète gestationnel. L'objectif secondaire, du fait de la résistance à l'insuline décrite au cours du SOPK est de savoir si le diagnostic rétrospectif de SOPK au cours du diabète gestationnel influence l'orientation du traitement, notamment le recours à l'insulinothérapie.

II. Rappel des connaissances acquises

1. Syndrome des ovaires polykystiques

1.1 Définition et épidémiologie du SOPK

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une des endocrinopathies les plus fréquentes dans la population générale ; ainsi en Europe 10 % des femmes en âge de procréer en serait atteinte (27). Le consensus de Rotterdam en 2003 définit ce syndrome comme l'association d'une oligoménorrhée avec anovulation chronique, de signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie et d'ovaires polykystiques à l'échographie. Un surpoids défini par un IMC > 25 kg/m² est régulièrement retrouvé (28). L'existence seule d'ovaires polykystiques à l'échographie ne permet pas de poser le diagnostic.

Deux critères sur les trois suffiraient au diagnostic après exclusion des autres étiologies possibles de l'oligoménorrhée et de l'hyperandrogénie (27): hyperplasie congénitale des surrénales, syndrome de Cushing, acromégalie, hyperprolactinémie, tumeurs sécrétantes d'androgènes.

Selon Service d'endocrinologie de Chicago (8), un simple dosage de la prolactinémie et de la 17-hydroxyprogestérone suffit à éliminer une hyperprolactinémie ou une hyperplasie congénitale des surrénales. Le dosage de la 17-hydroxyprogestérone doit être fait soit le matin au lever lors du pic du cortisol soit après administration d'une dose de corticoïdes.

L'anovulation chronique se manifeste de façon inconstante par une oligo-aménorrhée, en effet il peut persister des menstruations irrégulières. L'oligoménorrhée est définie par un cycle menstruel de plus de trente-cinq jours ou l'existence de moins de huit cycles par an. L'aménorrhée est l'absence de menstruations pendant plus de trois mois en dehors de la grossesse.

Les critères échographiques pour le diagnostic des ovaires polykystiques sont controversés puisqu'il s'agit d'un examen opérateur dépendant et difficile chez la patiente obèse. A ce jour, il est recommandé de réaliser une échographie par voie endo-vaginale plutôt qu'abdominale.

Les critères retenus sont la présence d'au moins douze follicules de 2 à 9 mm de diamètre et/ou un volume des ovaires supérieur à 10 ml à la phase folliculaire précoce (du 3^{ème} au 5^{ème} jour du cycle ou après un traitement inducteur de saignements) (29). S'il est retrouvé un follicule supérieur à 10 mm ou un corps jaune, l'examen doit être répété au cycle suivant. Chez les femmes sous contraception orale, le volume ovarien est non interprétable. Chez la femme ménopausée, il n'existe pas de seuil précis mais les ovaires apparaissent nettement différentes chez les femmes souffrant d'un SOPK par rapport à la population générale: les ovaires sont respectivement plus grands (6.4 cm³ versus 3.7 cm³) et le nombre de follicules est augmenté (9 vs 1.7). Si l'échographie doit être pratiquée

par voie abdominale, par exemple chez l'adolescente, seul le volume ovarien sera évalué pour le diagnostic, les follicules étant difficilement mesurables par cette technique (9).

L'hyperandrogénie est le plus constant et le plus fréquent des symptômes, environ 60% des patientes sont concernées. Elle s'exprime sur le plan clinique par des manifestations cutanées: acné, hirsutisme et/ou alopecie. Cependant l'expression clinique de l'hyperandrogénie dépend de l'origine ethnique (rare chez les patientes asiatiques), du poids et de l'âge de la patiente (9). L'acanthosis nigricans est un marqueur cutané de l'hyperinsulinisme et non pas de l'hyperandrogénie. Au niveau biochimique, on retrouve une augmentation de la testostéronémie totale et une diminution de la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG). Les concentrations des autres androgènes sériques tels que l'androstènedione ($\Delta 4$ -A) ou la dehydroepiandrosterone sulfate DHEA sont en général augmentées mais sont peu utiles en pratique clinique. La difficulté est que ces dosages sériques ne sont informatifs que pour 20 à 40 % des patientes et que les scores cliniques sous estiment l'hyperandrogénie (30).

La première description de ce syndrome a été faite en 1935 par les Dr Irving Stein et Michael Leventhal, gynéco-obstétricien au centre hospitalier de Chicago devant un tableau clinique associant hirsutisme, obésité, aménorrhée et un aspect échographique polykystiques des ovaires. La dysfonction endocrinienne et ses implications métaboliques n'ont été découvertes que secondairement.

Il existe différents phénotypes de ce syndrome impliquant une sévérité variable de son expression et donc du risque cardiovasculaire. 60 % des patientes diagnostiquées ont une forme sévère (9) avec des taux d'androgènes élevés et une hyperinsulinémie. En France, 7 % des patientes consultant pour infertilité présentent un SOPK sévère et 15 % une forme mineure (18). Il débute habituellement lors de la puberté. Chez les adolescentes, le tableau clinique est essentiellement marqué par l'hyperandrogénie.

	Forme sévère	Hyperandrogénie et anovulation	SOPK avec ovulation conservée	Forme mineure
Cycles	Irréguliers	Irréguliers	Réguliers	Irréguliers
Aspect échographique	OPKs	Normaux	OPKs	OPKs
Androgènes	Elevés	Elevés	Elevés	Modérés
Insulinémie	Elevée	Elevée	Elevée	Normale
Risque CV	Potentiel	Potentiel	Potentiel	ND
Prévalence	60%	7%	16%	16%

Illustration 1: Les différents phénotypes du SOPK (9).

1.2 Physiopathologie du SOPK

Le syndrome des ovaires polykystiques résulte de l'accumulation de plusieurs événements modifiant la résistance à l'insuline dont les implications précises sont encore méconnues dans un contexte génétique et épigénétique favorisant.

Ainsi, il existe une susceptibilité intra-ovarienne individuelle responsable de l'évolution vers des ovaires polykystiques sous l'influence de l'augmentation de la résistance à l'insuline physiologique au moment de la puberté. Cette susceptibilité dépend par ailleurs d'une prédisposition génétique qui implique probablement la surrénale avec une réponse exagérée aux stimuli responsable d'une sécrétion relative excessive d'androgènes. Les mécanismes épigénétiques sont ceux de l'exposition intra-utérine à des facteurs maternels de résistance à l'insuline (diabète gestationnel, obésité, SOPK) conduisant à des nouveaux nés de petit poids.

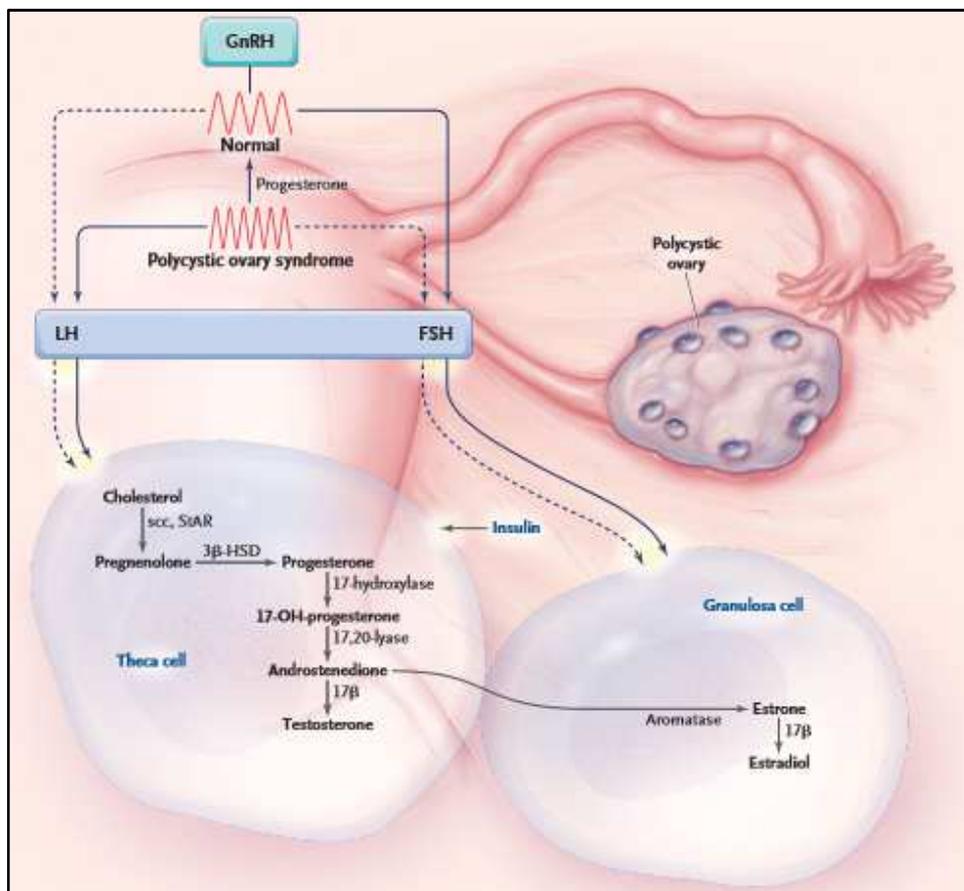


Illustration 2: Rôle de l'insuline, axe hypothalamo-hypophysaire et ovarien(8)

Dans le syndrome des ovaires polykystiques, il existe une augmentation de la pulsativité des gonadotrophines hypothalamiques (GnRH) responsable d'une augmentation de la pulsativité des hormones ovariennes lutéinisante (LH) et folliculo-stimulante (FSH). Cette modification de la fréquence des impulsions de la GnRH pourrait être due à une anomalie intrinsèque dans le générateur

des impulsions de la GnRH ou au taux faible de progestérone du fait de l'anovulation chronique.(8) Ce phénomène conduit à la synthèse d'androgènes ovariens au sein des cellules de la thèque dont l'activité de conversion des précurseurs va être plus efficace et entraîner une production accrue en progestérone, androstènedione et en testostérone. Les cellules ovariennes de la granulosa vont transformer l'androstènedione en œstradiol grâce à une aromatasase.

L'insuline joue un rôle dans la pathogenèse de l'hyperandrogénie à la fois indirect et direct. D'une part elle agit en synergie avec la LH pour induire la production d'androgènes ovariens, elle active la production des androgènes surrénaliens et modifie la régulation de la concentration des gonadotrophines au niveau hypothalamo-hypophysaire. D'autre part elle inhibe la synthèse hépatique de la SHBG. La SHBG est une hormone circulante qui va transporter la testostérone libre et qui est un cofacteur nécessaire à l'absorption cellulaire de la testostérone. L'hyperinsulinisme du SOPK va donc augmenter la circulation de testostérone libre. Par ailleurs l'augmentation de la glycémie diminue la sécrétion hépatique d'SHBG. Ainsi, un taux faible de SHBG est un marqueur fort et indépendant du risque accru de diabète de type II chez la femme (31). De nombreux facteurs autocrines, endocrines et paracrines modulent l'effet de la LH et de l'insuline. La résistance à l'insuline se manifeste donc de façon hétérogène selon les tissus. Ainsi les tissus squelettiques, musculaires sont très résistants tandis que les tissus ovariens et surrénaliens sont très sensibles (9). Les mécanismes précis de la résistance à l'insuline sont encore peu clairs mais ils impliquent probablement des anomalies des récepteurs à l'insuline, une altération de la lipolyse adipocytaire, une diminution des transporteurs du glucose dans les adipocytes, un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques (26).

Le SOPK est caractérisé par un trouble de la folliculogénèse avec d'une part une augmentation du nombre et de l'activité des follicules en croissance et d'autre part des anomalies de la sélection-dominance (follicular arrest) (18). Les ovaires polykystiques contiennent deux à trois fois plus de follicules en croissance issus du pool de follicules quiescents, à tous les stades de la folliculogénèse et sont responsables d'une sécrétion excessive en androgènes. Il existe une promotion de la folliculogénèse via les androgènes ovariens concernant tous les petits follicules jusqu'au stade de 5 mm. De façon inconstante, il va se produire une inhibition des mécanismes de sélection et de progression des petits follicules conduisant par conséquent à l'arrêt de leur maturation ainsi qu'à leur accumulation. Au niveau de la granulosa, les follicules vont acquérir prématurément des récepteurs à la LH (sur des follicules de 5 à 8 mm versus 10-12 mm dans l'ovaire normal). Cette sensibilité prématurée à la LH stimule la production d'œstradiol et fait courir le risque d'une lutéinisation précoce des follicules avec altération de la qualité ovocytaire. L'effet de la FSH peut être insuffisant avec une absence d'augmentation inter-cyclique nécessaire au recrutement folliculaire. Ce phénomène serait secondaire à un défaut de sécrétion hypophysaire en GnRH ainsi qu'à une résistance relative des follicules aux effets de la FSH. Enfin, on retrouve une augmentation du taux de l'hormone anti-

müllérienne AMH qui a un effet inhibiteur sur le recrutement des follicules primordiaux, et qui diminue la sensibilité des follicules à la FSH (9).

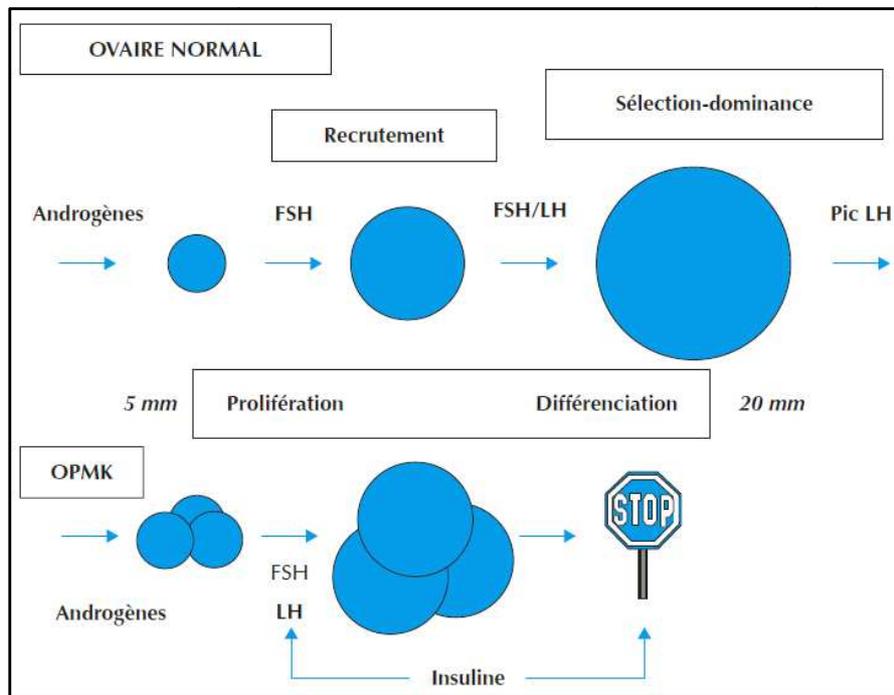


Illustration 3: Les troubles de sélection-dominance dans le SOPK. Le stock de follicules primordiaux, déterminé génétiquement est normal mais la cohorte de follicules recrutables est plus importante. Ce phénomène est lié à l'hypersécrétion d'androgènes par la cellule thécale sous l'influence conjointe de la LH et de l'insuline.(18)

1.3 Implications cliniques du SOPK

L'obésité est le principal facteur confondant des implications cliniques du SOPK. En effet, l'obésité est un problème fréquent chez les patientes souffrant d'un SOPK puisque deux fois plus de patientes sont atteintes que dans la population générale. Selon l'enquête ObEpi 2012, 15.7 % des femmes adultes françaises sont obèses versus 30 % des femmes ayant un SOPK (32). La cause de l'obésité dans le SOPK reste inconnue. Les études américaines sur le poids des patientes souffrant de SOPK retrouvent une proportion plus élevée de femmes obèses et en surpoids. Cet élément a été cité pour expliquer la prévalence accrue du SOPK aux Etats Unis par rapport à l'Europe puisque cette majoration se fait parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité aux Etats Unis (8). L'existence d'une adiposité abdominale excessive est clairement associée à une augmentation des dyslipidémies, du diabète de type II et d'une hyperandrogénie (3). Par ailleurs, l'obésité majore l'expression symptomatique du SOPK (20,33,34). L'hypothèse que l'obésité serait une cause du SOPK a été rejetée, il existe donc une relation complexe et synergique (20) par le biais de la résistance

à l'insuline entre obésité et SOPK. Cette interaction rend particulièrement difficile de distinguer l'impact clinique direct du SOPK lui-même de celui de l'obésité ou du syndrome métabolique.

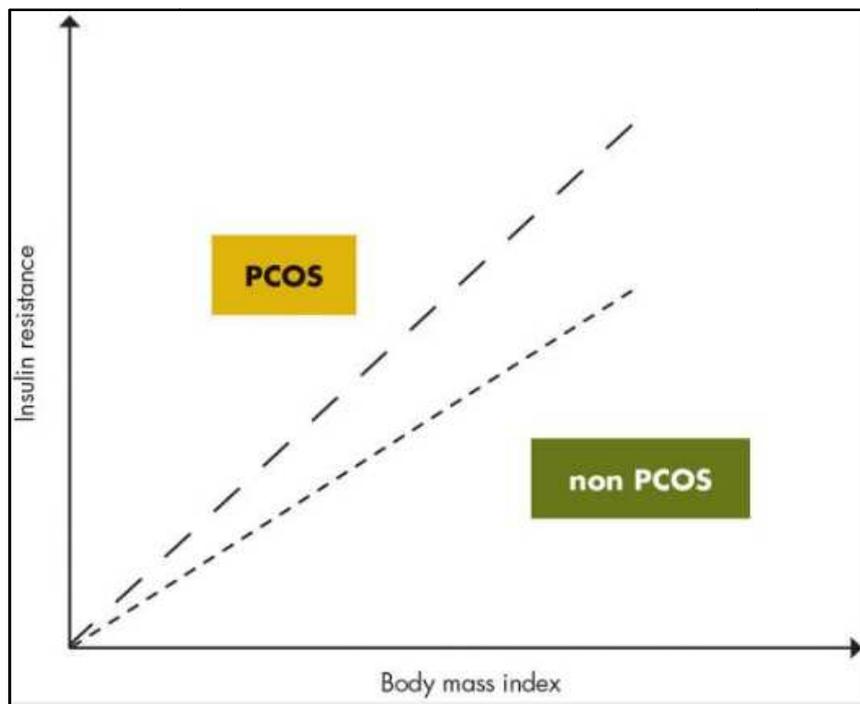


Illustration 4: Relation entre la résistance à l'insuline et l'IMC chez les patientes avec et sans SOPK (33). Le SOPK contribue de façon indépendante à la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique, ce phénomène se majore avec l'augmentation de l'IMC.

A. Fertilité et risques obstétricaux

Le syndrome des ovaires polykystiques est la première cause d'infertilité d'origine féminine (35). Il s'agit de difficultés liées principalement à l'anovulation chronique et donc dépendante du phénotype du SOPK (36). De nombreuses études épidémiologiques sur de grandes cohortes de femmes enceintes ont démontré le lien entre le poids à la conception et les chances de grossesses. Le risque de mettre plus d'un an à concevoir est augmenté de 27 % en cas de surpoids de la femme, et de 78 % en cas d'obésité. Le poids est un facteur majeur du risque d'infertilité par anovulation. Ce risque est multiplié par 1,3 pour un IMC compris entre 24 et 25,9 kg/m² et par environ 3,7 pour un IMC supérieur à 32 kg/m². Néanmoins, même lorsqu'il existe une ovulation spontanée, toute augmentation de un point de l'IMC au delà de 39 kg/m² diminue les taux de grossesse spontanée à un an de 4 %. La graisse abdominale, par le biais de la résistance à l'insuline est un puissant amplificateur de l'hyperandrogénie et par conséquent de l'anovulation chez les patientes ayant une prédisposition au syndrome des ovaires polykystiques. Les conséquences métaboliques du SOPK conditionnent les risques d'échecs des traitements inducteurs de l'ovulation. En effet, un IMC élevé est un facteur de

risque de résistance au citrate de clomifène et est lié à l'augmentation des doses de gonadotrophines nécessaires pour induire une croissance folliculaire (37).

Plusieurs études montrent une augmentation du risque de fausse-couches spontanées précoces chez ces patientes. Cependant il semblerait que ce risque accru serait plus lié à l'existence d'une obésité ou d'un syndrome métabolique qu'au SOPK lui-même (38). En effet, les fausses couches spontanées précoces seraient induites par l'hyperinsulinisme qui a un effet néfaste sur l'endomètre en limitant les processus immunitaires permettant l'implantation du fœtus (37).

Il existe une association significative entre SOPK et pathologies hypertensives gravidiques (HTA gravidique, pré-éclampsie) qui persiste après ajustement sur les facteurs confondants que sont l'IMC élevé ou le diabète gestationnel (39,40). Les femmes ayant un SOPK auraient environ trois fois plus de risque de présenter ces complications obstétricales que celles n'ayant pas de SOPK (34).

Il est bien démontré que le syndrome des ovaires polykystiques augmente de façon indépendante le risque de diabète gestationnel (13,41). Certaines études montrent une augmentation du risque de 50% par rapport à la population générale. Par ailleurs, le diabète gestationnel se manifesterait de façon précoce chez les patientes ayant un SOPK dès le premier trimestre (15).

Le syndrome des ovaires polykystiques exposerait à une prématurité modérée des enfants des femmes atteintes (39,40). En effet il existe un risque accru statistiquement significatif d'incompétence cervicale chez les femmes atteintes de SOPK après ajustement à l'âge, à la parité et aux traitements d'induction de l'ovulation.

Concernant le poids de naissance des enfants nés de mère ayant un SOPK, il est rapporté une possible augmentation de l'hypotrophie néonatale et de la macrosomie mais celles-ci semblent induites par les complications hypertensives gravidiques et le diabète gestationnel plutôt que par le SOPK lui-même.

Pathologies à risque accru	Lien discuté (facteurs confondants ou études contradictoires)	Pathologies non augmentées
Diabète gestationnel Troubles de la fertilité HTA gravidique Pré-éclampsie	Prématurité Hypotrophie néonatale Macrosomie Fausses couches précoces spontanées	Hématome rétroplacentaire Hépatopathies gravidiques Hémorragie de la délivrance Morts fœtales in utéro Fausses couches tardives

Illustration 5: Impact du SOPK sur la grossesse

B. Cancer de l'endomètre

Du fait de l'existence d'une stimulation œstrogénique permanente de la muqueuse utérine sans inhibition progestative de la prolifération, le syndrome des ovaires polykystiques augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'endomètre. Par ailleurs, il est décrit une prévalence plus importante des cancers de l'endomètre en cas d'obésité. A ce jour, la documentation est insuffisante pour évoquer une majoration du risque de cancer des ovaires directement par le SOPK mais l'association a été retrouvée dans plusieurs études. L'intrication de l'obésité, de l'anovulation et des traitements hormonaux chez ces patients ayant un SOPK rend l'analyse des facteurs de risques difficiles (42,43).

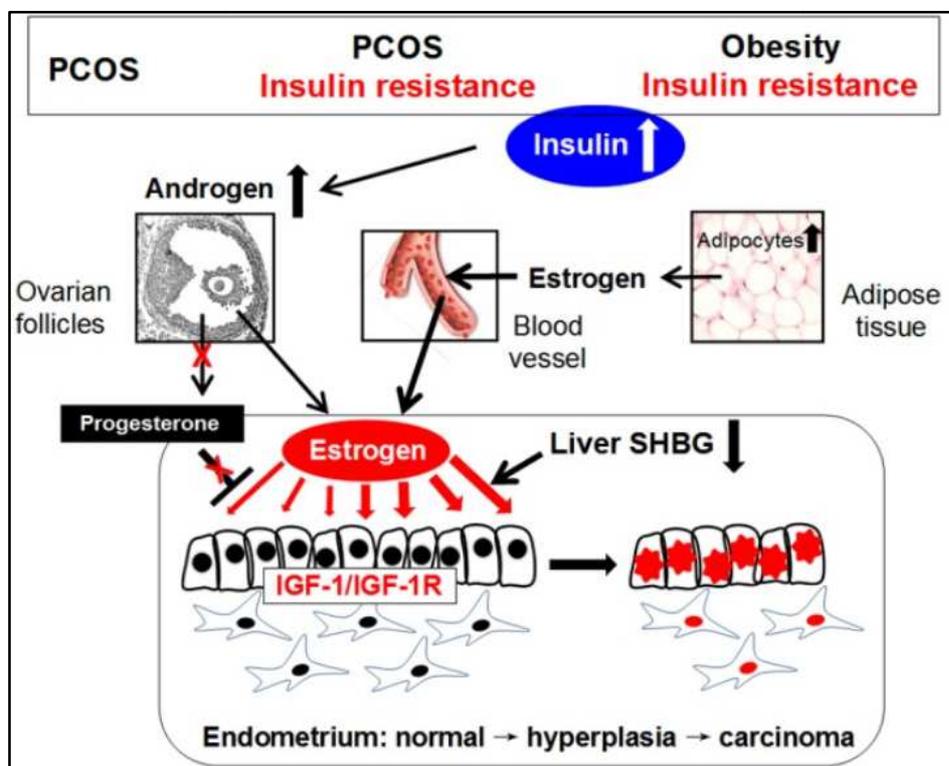


Illustration 6: Physiopathologie du développement d'un carcinome de l'endomètre chez les femmes atteintes du SOPK et/ ou de l'obésité : rôle de la résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline induit la biosynthèse des œstrogènes responsable de l'activation des cellules épithéliales IGF-1/IGF-1R par la signalisation du récepteur des œstrogènes dans l'endomètre (44).

C. Syndrome métabolique, diabète de type II et risque cardiovasculaire

Le syndrome des ovaires polykystiques favorise l'apparition d'un syndrome métabolique (45). Ainsi la fréquence du syndrome métabolique au cours du SOPK est le double de celle de la population générale après ajustement pour l'âge (4). Ce syndrome métabolique est un événement précoce dans le continuum du SOPK et est marqué par l'hyperinsulinisme avec une faible incidence de

l'hypertriglycéridémie et de l'hypertension artérielle. L'existence d'un risque accru de syndrome métabolique dans le SOPK est attendue compte tenu de la résistance à l'insuline commune à ces deux pathologies. De fait, certaines publications évoquent ce syndrome métabolique induit par le SOPK comme une forme de syndrome X liée aux hormones sexuelles sous le nom de syndrome XX (8).

Le syndrome métabolique est défini par l'OMS en 2010 par l'association d'au moins trois critères parmi les suivants :

- Un tour de taille > 90 cm chez l'homme ou 84 cm chez la femme d'origine caucasienne, ou l'existence d'une obésité définie par $IMC > 30$ kg/m².

- Une HTA définie par une TAS > 140 mmHg ou une TAD > 90 mmHg, ou par la nécessité de la prise d'un traitement.

- Une GAJ > 1.10 g/L.

- Une dyslipidémie définie par une cholestérolémie HDL < 0.40 g/L pour les femmes ou < 0.35 g/L pour les hommes et/ou une triglycéridémie > 1.50 g/L.

Le syndrome métabolique augmente fortement le risque de développer un diabète de type II dans la population générale. Le lien avec les pathologies cardiovasculaires en particulier la coronaropathie est plus discuté (45). En effet il apparaît comme un médiocre critère prédictif par rapport au classique score tenant compte du tabagisme et de l'âge.

Les dyslipidémies sont fréquentes chez les patientes souffrant d'un SOPK en particulier l'hypertriglycéridémie avec des taux équivalents à ceux vus en cas de diabète de type II (33). Le risque accru de dyslipidémie persiste après ajustement au poids et à l'âge et est multiplié par 1.8. On note des taux de cholestérol HDL abaissés mais des taux de cholestérol LDL identiques à ceux de la population générale. Enfin une étude rapporte une apparition précoce des anomalies lipidiques avec une augmentation relative chez les adolescentes atteintes d'un SOPK (46).

Il existe un risque accru de développer un diabète de type II chez les femmes atteintes de SOPK. Ainsi 40 % d'entre-elles auront une intolérance au glucose et 10 % un diabète de type II à 40 ans (47). La prévalence du diabète de type II est donc nettement supérieure à celle des femmes du même âge. Ces chiffres mettent en évidence la détérioration rapide de la tolérance au glucose chez les patientes ayant un SOPK. Il semblerait ainsi que cette résistance à l'insuline soit compensée jusqu'à un certain âge pour la plupart des patientes par une sécrétion d'insuline suffisante en dehors d'événements déséquilibrants tels que le diabète gestationnel ou la prise d'une corticothérapie.

Par ailleurs, indépendamment du syndrome métabolique les patientes vont développer des lésions de l'endothélium vasculaire conduisant à une athérosclérose précoce (6). Chez les femmes ayant un SOPK et un surpoids, cette altération est plus rapide et plus sévère que dans l'obésité seule. Il

existe donc de façon précoce un athérome coronarien et aortique d'autant plus important que la résistance à l'insuline est élevée (48). Par ailleurs ce phénomène explique que les patientes jeunes souffrant d'un SOPK présentent une hypertension labile dans la journée avec chez 50% d'entre elles une absence de diminution de la tension artérielle nocturne ce qui est bien identifiée comme un facteur prédisposant à l'HTA chronique (49). Le risque de développer une HTA chronique est 2.5 fois plus important chez les patientes ayant un SOPK au moment de la ménopause que dans la population sans SOPK (50).

Sur le plan de la fonction cardiaque, il est rapporté une altération précoce de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez les patientes non obèse sans HTA ayant un SOPK. Il existe donc même en l'absence de facteurs de risque classique cardio-vasculaire une augmentation de la morbidité cardiovasculaire chez les patientes souffrant d'un SOPK (33).

Il existe un risque accru chez les patientes souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques de Non Alcoolique Stéato-fibrose Hépatique (NASH) qui est une hépatite chronique métabolique pouvant évoluer vers la cirrhose. En effet, à l'image de l'évolution de la résistance à l'insuline, les patientes vont présenter une progression plus rapide des lésions hépatiques du stade stéatosique NALPD à l'hépatite stéatosique (fibrose) NASH que celle de la population générale. Cette complication métabolique paraît logique puisqu'il s'agit d'une surcharge graisseuse par dépôt de triglycérides au niveau du foie dont les facteurs de risque habituels sont le diabète de type II, les dyslipidémies et l'obésité. La NASH est une pathologie fréquente et constitue la première étiologie d'élévation des transaminases en cas d'obésité. La prévalence du NALPD chez les patientes ayant un SOPK est estimée entre 41% et 67 % contre 19 % et 25 % pour la population contrôle soit au moins deux fois plus élevée (51,52).

Plusieurs études retrouvent une augmentation de la prévalence du Syndrome Obstructif d'Apnée du Sommeil (SAOS) chez les patientes souffrant d'un SOPK que dans la population souffrant d'obésité seule (53,54). Elle serait multipliée par trente (8). Le SAOS peut être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire du fait entre autre de l'existence d'une hypertension artérielle secondaire (mécanisme lié à l'hypoxie nocturne intermittente responsable d'une altération de l'endothélium vasculaire et d'une hyperactivité sympathique), son incidence est de 1.2 % chez la femme ménopausée et de 0.6% chez la femme avant la ménopause dans la population générale. Le facteur de risque principal du SAOS est l'obésité androïde. Cependant le risque accru de SAOS chez les patientes ayant un SOPK n'est pas corrélé avec la sévérité de l'obésité. Il existe d'ailleurs un lien démontré entre la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénie et le SAOS.

1.4 Modalités de prise en charge du SOPK

A. Traitement des signes d'hyperandrogénie

L'utilisation d'une contraception œstro-progestative (COP) est le principal traitement de l'hirsutisme et de l'acné. En effet il supprime l'action de la LH et donc la production d'androgènes ovariens. Par ailleurs les œstrogènes vont augmenter le taux de SHBG ce qui va diminuer la testostéronémie libre. Les autres avantages présentés par ce choix thérapeutique sont la régularisation des cycles et la protection contre le cancer de l'endomètre. De ce fait, la contraception œstro-progestative est souvent le traitement de première intention chez les femmes souffrant d'un SOPK sans projet de grossesse (55).

Le choix du type de contraception est délicat car la plupart des progestatifs ont des effets variables sur les androgènes. Ainsi le desogestrel et norgestimate sont dénués d'activité androgénique significative (56). La drospirénone est particulièrement intéressante puisqu'elle est un analogue de la spironolactone avec une action minéralocorticoïdes et une activité anti-androgènes (8). L'utilisation d'un traitement œstro-progestatif en première intention est controversé de part ses effets secondaires : augmentation de la résistance à l'insuline, des anomalies du bilan lipidique, du risque cardiovasculaire et du risque thrombo-embolique. La pilule œstro-progestative ne semble pas provoquer plus de complications métaboliques chez les patientes souffrant de SOPK mais augmente tout de même la résistance à l'insuline qui va s'ajouter à celle liée à la maladie elle-même.

Une autre possibilité thérapeutique est l'utilisation d'un anti-androgène: spironolactone, cyprotérone acétate ou de la finastéride. Ces trois alternatives sont d'une efficacité équivalente sur les signes d'hyperandrogénie clinique : hirsutisme, alopecie et acné (57). L'acétate de cyprotérone est le plus prescrit à la fois sous sa forme seule et sous sa forme associée avec 0.035 mg d'éthinyl-œstradiol. L'acétate de cyprotérone à la posologie de 50 mg a un effet contraceptif au bout de trois cycles de prises cependant il nécessite l'ajout d'une œstrogénothérapie pour permettre une bonne tolérance clinique. L'utilisation de la spironolactone dans cette indication est hors AMM. Elle a des effets anti-androgènes pour des posologies élevées (100 à 200 mg/j) et a une action synergique avec la pilule œstro-progestative. Le flutamide est un anti-androgène non stéroïdien bien efficace sur l'hirsutisme mais peu utilisé compte tenu des effets secondaires hépatiques rapportés par la pharmacovigilance: ictère, insuffisance hépatique aigue, ascite et élévation des transaminases. Cette hépatotoxicité existe pour tous les anti-androgènes mais est nettement augmentée pour le flutamide pour lequel il a été rapporté des cas de nécroses hépatiques mortelles. De ce fait il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication compte tenu des alternatives thérapeutiques moins risquées. Le finastéride reste peu prescrit car son action est limitée au système pilo-sébacé et non spécifique, il n'est donc pas un traitement de l'hyperandrogénie mais uniquement de l'hirsutisme ou de l'alopecie.

Chez environ 50% des patientes souffrant d'un SOPK, il est retrouvé un taux augmenté d'androgènes surrénaliens dans le cadre d'une réponse inadaptée de la corticosurrénale sans qu'il y ait d'anomalie organique hypothalamo-hypophysaire ou surrénalienne (58). Dans ce cas un traitement par glucocorticoïdes a prouvé son efficacité sur l'hyperandrogénie et de façon moindre sur les troubles menstruels. Cependant il est bien documenté qu'un traitement au long cours par corticoïdes peut induire un diabète et une ostéoporose iatrogène, ce qui rend la balance bénéfice risque peu favorable pour son utilisation dans la pratique clinique.

B. Traitement des troubles ovulatoires

L'hyperinsulinisme aggrave et pérennise les troubles de la folliculogénèse chez les patientes souffrant d'un SOPK, de ce fait on a recours aux thérapeutiques par biguanides comme traitement adjuvant des inducteurs de l'ovulation. La metformine en induction hors fécondation in vitro (FIV) améliore le taux d'ovulation spontanée, la sensibilité aux traitements inducteurs et diminuerait (*via* la réduction de l'hyperandrogénie) les risques de croissance plurifolliculaire (18). Dans le cadre des FIV, son intérêt est discuté. Le clomifène reste le traitement de premier choix pour induire l'ovulation, en effet son efficacité et sa sécurité d'utilisation sont bien documentées. Ainsi le taux de grossesse multiple est de 10% et le syndrome d'hyperstimulation est rare. L'obésité est le facteur principal d'échec de l'induction malgré l'augmentation des doses de citrate de clomifène. Le pronostic de grossesse chez les patientes ayant un SOPK est clairement lié à l'IMC et aux modifications des habitudes hygiéno-diététiques (37). En deuxième intention, il peut être utilisé des gonadotrophines qui restaurent l'augmentation inter-cyclique de FSH mais induisent plus de complications. En effet les patientes souffrant d'un SOPK ont la particularité d'avoir un seuil d'hyper-réponse ovarienne très proche du seuil de recrutement folliculaire, il y a donc augmentation du risque de syndrome d'hyperstimulation et de grossesses multiples par rapport aux patientes sans SOPK.

C. Traitement de la résistance à l'insuline

L'élément central de la prise en charge est le changement des habitudes de vie: alimentation équilibrée, activité physique régulière. Une stabilisation voire une réduction du poids chez les patientes obèses améliore les paramètres métaboliques (19,59).

Ces changements sont d'autant plus essentiels que les traitements médicamenteux n'ont que peu d'effets sur les paramètres métaboliques et ovariens chez les patientes obèses (60). Les biguanides diminuent la résistance à l'insuline en inhibant la production de glucose hépatique ce qui réduit les besoins en insuline donc la concentration en insuline et de ce fait la production d'androgènes ovariens (8). Bien que de nombreuses publications évoquent un effet de la metformine sur la diminution du

risque de fausses couches spontanées ou l'augmentation du taux de grossesses vivantes, la revue systématique par la librairie Cochrane faite en 2012 ne retrouve pas de documentation valable pour le prouver (60). Les thiazolidinediones ont aussi démontré leur efficacité en réduisant les taux circulants d'insuline et d'androgènes à partir des productions adipocytaires (61). Néanmoins ce traitement s'accompagne d'une prise pondérale et est contre-indiqué chez la femme enceinte, les thiazolidinediones ne sont donc pas prescrits dans cette indication. Leur AMM a d'ailleurs été retirée en 2011 pour le diabète de type II compte tenu de la survenue d'événements iatrogènes sévères: épisode d'insuffisance cardiaque aigue pour la rosiglitazone et de cancer de la vessie pour la pioglitazone.

Agent thérapeutique	Inconvénients	Indications : effets recherchés			
		<i>Hirsutisme acné</i>	<i>Oligoménorrhée aménorrhée</i>	<i>Inducteur d'ovulation</i>	<i>↓ Résistance à l'insuline</i>
COP	↑ risque cardiovasculaire ↑ risque thromboembolique Troubles métaboliques	+	+		
Anti-androgènes : Spironolactone Flutamide Cyprotérone acétate	Hépatotoxicité Hyperkaliémie	+			
Glucocorticoïdes : Dexaméthasone Prednisone	Diabète Ostéoporose	+	+	+	
Biguanide : Metformine	Intolérance digestive	+/-	+	+	+
Anti-œstrogènes : Clomifène	Faible efficacité en cas d'obésité			+	
5α-réductase : Finastéride	Action non spécifique	+			
Thiazolidinediones : Pioglitazone Rosiglitazone	Prise de poids Insuffisance cardiaque ↑ risque de cancer vésical	+/-	+	+	+

Illustration 7: Principaux traitements du SOPK (8).

2. Diabète gestationnel

2.1 Définition et épidémiologie du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou

diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum.

Sur le plan historique, la première description a été faite dans les années 1950 par O' Sullivan qui suivit pendant huit ans l'incidence du diabète de type II chez des femmes ayant eu une anomalie de la tolérance au glucose au cours de la grossesse. Il proposa en 1964 des critères diagnostiques du diabète gestationnel, à partir de cette cohorte. Ces critères ont été déterminés non pas en fonction de la morbidité materno-fœtale à court terme associée au diabète gestationnel mais en fonction du risque ultérieur de diabète de type II (62).

A ce jour, la réduction du risque materno-fœtal à court terme est le principal critère de jugement en particulier la mortalité périnatale, les risques liés à la macrosomie et à l'hypertension gravidique (16).

La définition de l'OMS tient donc compte des bénéfices du dépistage du diabète gestationnel sur la réduction des risques materno-fœtaux au cours de la grossesse et au moment de l'accouchement, et sur la réduction des risques à long terme pour la mère et l'enfant, mais elle pose deux problèmes :

-D'une part, elle regroupe deux populations de femmes dont le pronostic materno-fœtal n'est probablement pas le même: des femmes qui ont un trouble de la tolérance glucidique antérieur à la grossesse (mais méconnu) et des femmes qui développent un trouble de la tolérance glucidique au cours de la grossesse.

-D'autre part, il s'agit d'une définition qualitative non opérationnelle, elle doit donc être complétée par des seuils glycémiques. Ceux-ci sont difficiles à préciser puisqu'ils doivent tenir compte de modifications physiologiques liées à la grossesse (ainsi la glycémie à jeun diminue au cours de la grossesse) et avoir une pertinence clinique.

Compte tenu de ces difficultés diagnostiques, les données sur la prévalence sont très variables. La prévalence du diabète gestationnel est le plus souvent estimée entre 2 et 14 % en Europe (63,64). Le rapport français de l'Inspection Générale des Affaires Sociales d'avril 2012 sur le diabète évoque une prévalence du diabète gestationnel à 6.1 % en France. Le registre AUDIPOG qui concerne l'ensemble du territoire métropolitain rapporte des prévalences de 3.8% en 2004 et 4.5 % en 2005. On ne dispose pas d'analyse de l'évolution de cette prévalence mais il semble que la tendance est celle d'une augmentation en lien avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité. La part des hyperglycémies méconnues préexistantes avant la grossesse et celles se développant lors de la grossesse dans la prévalence globale de la maladie ne sont pas connues, mais la prévalence du diabète gestationnel est d'autant plus élevée que la prévalence du diabète de type II dans une population donnée est élevée. Ainsi dans certaines populations particulières comme celle de la Sardaigne ou du Proche Orient, la prévalence est de 22% soit nettement plus élevée (63,65).

2.2 Modalités du dépistage du diabète gestationnel

Actuellement, le diagnostic repose sur des tests de charge orale en glucose (HGPO). Les stratégies en un temps sont basées sur la réalisation, dans la population cible, d'une HGPO après charge en glucose de 75g. Les stratégies en deux temps sont basées sur la réalisation d'un test de dépistage (HGPO 50g, dit « test de O'Sullivan ») sur la population cible, puis d'un test diagnostique (HGPO 100g ou HGPO 75g) qui confirme ou non le diagnostic de diabète gestationnel chez les femmes dépistées positives. En 2010 dans la suite des consignes des experts internationaux, les nouvelles recommandations pour la pratique clinique de la Société Francophone du Diabète (SFD) et du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) pour le diagnostic du diabète gestationnel ont supprimé le test en deux temps pour l'utilisation d'un unique test HPGO à 75g sur deux heures nécessitant une seule valeur pathologique pour le diagnostic (66).

La population cible pour laquelle le dépistage du diabète gestationnel est proposé, correspond à l'ensemble des femmes enceintes entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée ayant un facteur de risque de diabète gestationnel. En l'absence de facteurs de risque, le bénéfice et le rapport coût-efficacité du dépistage restent à évaluer. La difficulté reste le diagnostic du diabète de type II méconnu puisqu'il pourrait s'agir de 15 % des diabètes gestationnels (67). C'est pourquoi il est proposé en cas de facteur de risque, de rechercher un diabète de type II dès la première consultation par la réalisation d'une glycémie à jeun.

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont:

- l'âge supérieur ou égal à 35 ans;
- l'IMC maternel avant la grossesse (surpoids ou obésité) si supérieur à 25 kg/m²;
- les antécédents familiaux de diabète;
- les antécédents personnels de diabète gestationnel, d'hydramnios, de mort fœtale in utero ou de macrosomie.

Le problème principal est lié au choix des seuils glycémiques en effet ceux-ci devraient idéalement correspondre aux seuils pour lesquels la prise en charge permet une réduction significative des complications périnatales. L'OMS préconise l'utilisation des seuils qui définissent une intolérance au glucose ou un diabète en dehors de la grossesse. Sur les onze recommandations internationales identifiées, sept seuils différents sont proposés pour l'HGPO 75g et 2 pour l'HGPO 100g. Deux valeurs seuils respectivement à 1,30 g/l (7,2 mmol/l) et 1,40 g/l (7,8 mmol/l) sont retenues pour le test de dépistage, avec pour certaines recommandations un diagnostic d'emblée lorsque la glycémie à 1 heure est ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) (16). L'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) a permis d'établir qu'il existe une relation continue entre la glycémie maternelle et les risques de complications associées au diabète gestationnel sans réelle valeur seuil (68).

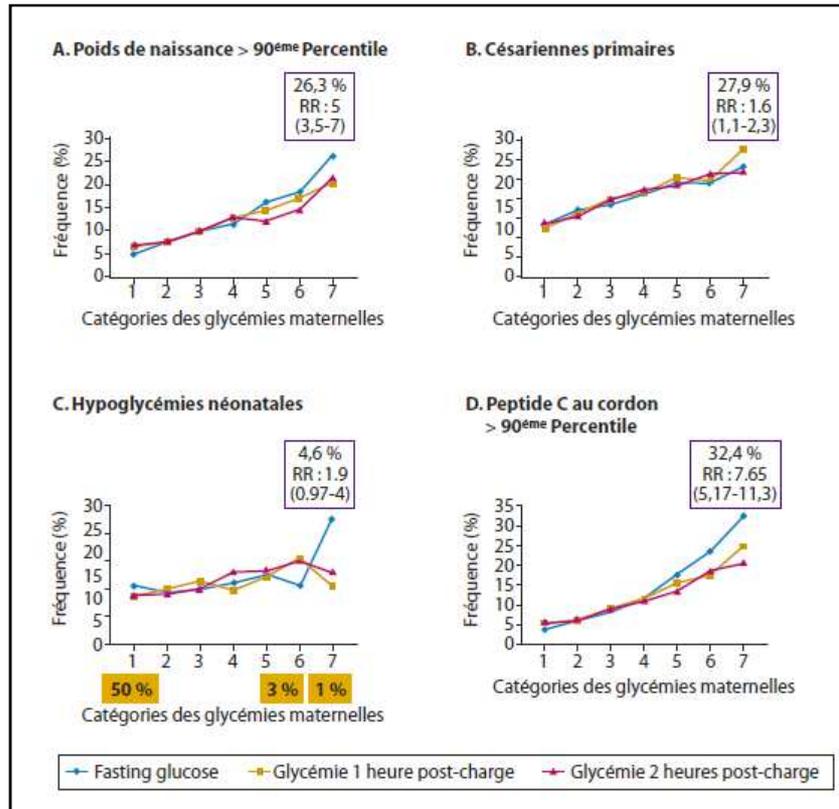


Illustration 8: Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-fœtale dans l'étude HAPO.

Le choix de seuils glycémiques pour définir le diabète gestationnel résulte donc d'une convention (69). Le consensus international de l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group inspiré de cette étude propose de retenir comme valeurs seuils: T 0 \geq 0,92 g/l, T 1h \geq 1,80 g/l, T 2h \geq 1,53 g/l (66), et chez les femmes ayant un facteur de risque, au premier trimestre, une glycémie à jeun \geq 0,92 g/l. Ces nouveaux critères augmentent l'incidence du diabète gestationnel à faible risque de complications (70), cependant les bénéfices du traitement intensif du diabète gestationnel sont aujourd'hui bien documentés (22,71).

2.3 Physiopathologie du diabète gestationnel

La grossesse se présente comme une situation d'accélération métabolique avec une première phase anabolique, puis une deuxième phase catabolique dont la finalité est d'assurer le flux énergétique nécessaire à la croissance du fœtus. Ces modifications impliquent une augmentation des besoins en insuline (10). Les mécanismes d'adaptation font intervenir la prolactine et l'hormone lactogène placentaire qui vont développer une signalisation impliquant la sérotonine. Sous l'action des hormones de la grossesse via la transcription de gènes codant pour la tryptophan hydroxylase, enzyme qui est le facteur limitant de la synthèse de sérotonine, il existe une augmentation de la transformation du tryptophane en sérotonine. Celle-ci est responsable d'une augmentation de la masse cellulaire β

pancréatique permettant ainsi une augmentation de la sécrétion en insuline compensatoire (72). Par ailleurs, la sérotonine a une action directe sur l'augmentation de la sécrétion insuline via GTPaseRAB3a qui va permettre l'exocytose de l'insuline. Cette augmentation en insuline va être majorée par une diminution de sa dégradation insulinaire au niveau hépatique (73,74). Il y a donc un hyperinsulinisme physiologique qui va prédominer en période postprandiale.

Au cours du diabète gestationnel, les mécanismes d'adaptation sont perturbés conduisant à une anomalie de la tolérance glucidique. Ainsi l'augmentation de la résistance à l'insuline apparaît vers la 16^e semaine d'aménorrhée, soit un peu plus rapidement que lors d'une grossesse normale. Elle n'est toutefois pas plus importante en fin de grossesse que lors d'une grossesse normale. Mais le principal événement à l'origine du diabète gestationnel est une diminution de la sécrétion de l'insuline, conduisant à une insulino-pénie relative. Les patientes avec diabète gestationnel ont un pic plasmatique d'insuline plus tardif et moindre que celui des patientes ayant une tolérance glucidique normale. La fonction des cellules β est également ralentie en cas de diabète gestationnel. Les mécanismes précis expliquant ces anomalies sont vraisemblablement multifactoriels.

2.4 Conséquences du diabète gestationnel pour la mère et l'enfant

A. Conséquences pour la mère

Le diabète gestationnel augmente le risque de césarienne et de pathologies hypertensives gravidiques (HTA gravidique, pré-éclampsie). Il n'est pas rapporté d'augmentation du nombre d'extractions instrumentales, de déchirures périnéales sévères et d'hémorragies du post-partum en cas de diabète gestationnel. Le risque de macrosomie est estimé entre 15 et 30 % et est responsable de traumatismes obstétricaux maternels lors de l'accouchement. Il s'agit d'une hypertrophie facio-tronculaire avec surtout une augmentation du périmètre scapulaire: la mesure épaule-tête étant supérieure de 4 cm par rapport aux nouveau-nés macrosomes de mère non diabétique. La réduction de la macrosomie fœtale par le traitement du diabète gestationnel ne diminue pas le risque de césarienne. Cependant une partie des césariennes font suite à un échec de déclenchement.

Des troubles psychologiques à type d'anxiété et d'altération de la perception de soi peuvent être présents au moment du diagnostic de diabète gestationnel. Le traitement diminuerait le risque de dépression du post-partum (75).

Concernant le post-partum immédiat, un contrôle de la normalisation des glycémies à l'arrêt du traitement est impératif. Le peu d'études réalisées sur le devenir à court terme après l'accouchement de ces patientes ne montre pas d'évolution métabolique différente par rapport aux grossesses sans diabète gestationnel, en particulier on ne note pas de perturbation glucidique sous contraception hormonale qu'elle soit œstro-progestative ou progestative seule. Le choix de la contraception doit tenir compte essentiellement des facteurs de risque associés. Ainsi en cas d'existence d'une obésité, d'une

hypertension artérielle ou d'une dyslipidémie, il est recommandé d'inciter la patiente à choisir une contraception sans impact cardiovasculaire. Le risque de récurrence du diabète gestationnel varie de 30 à 84 % selon les études, il est supérieur au risque de récurrence des autres complications de la grossesse dont les pathologies hypertensives (76). L'éducation thérapeutique est donc une priorité dans la programmation des grossesses ultérieures.

Sur le devenir à long terme, il est bien démontré que le diabète gestationnel expose à un risque accru de diabète de type II (77). Par ailleurs on note une augmentation de la fréquence du syndrome métabolique et de la survenue de maladies cardiovasculaires (24). Le diabète de type II peut apparaître rapidement dans le postpartum mais le sur-risque est durable, augmentant avec le temps et persistant au moins vingt-cinq ans. On estime que le risque est multiplié par sept et est majoré lorsque le diabète gestationnel a été diagnostiqué avant 24 SA, qu'il a nécessité une insulinothérapie ou lorsque les valeurs de l'HPGO étaient élevées (67). L'étude française DIAGEST 2 montre que 18 % des femmes ayant eu un diabète gestationnel développaient un diabète de type 2 versus 0.9% des femmes ayant eu une grossesse normale (78). On pourrait ainsi dire qu'un épisode de diabète gestationnel fournit une forme de dépistage naturel d'un futur diabète de type II. Compte tenu de ces données, il est recommandé de réaliser un dépistage du diabète de type II lors de la consultation post-natale, puis tous les un à trois ans selon les facteurs de risque. Le dépistage peut être réalisé par la glycémie à jeun mais la sensibilité de l'HPGO est supérieure. Le dosage de l'HbA1c n'est pas recommandé dans cette indication.

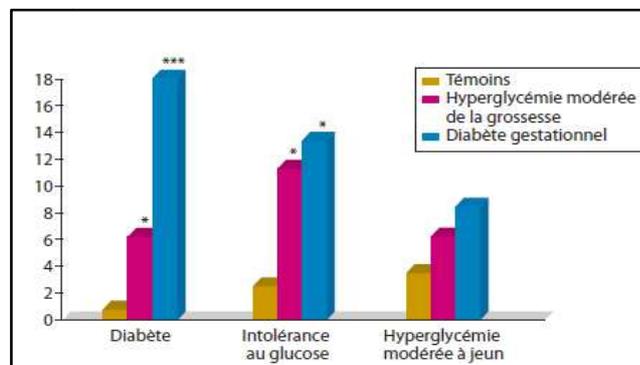


Illustration 9: Prévalence de DT2 à 6 ans chez des femmes ayant eu un DG dans l'étude DIAGEST 2

B. Conséquences pour l'enfant

Il existe un risque important de dystocie des épaules secondaire à la macrosomie. En effet le nouveau-né présente alors une augmentation du périmètre abdominal par excès de la masse grasse, une augmentation de la masse musculaire, une organomégalie sans augmentation de la taille des épaules. Lorsque le poids de naissance est supérieur à 4500 g le risque est trois fois plus élevé pour un nouveau-né de mère ayant un diabète gestationnel que pour un nouveau-né de mère non diabétique. Dans ce

contexte, il est rapporté une augmentation des traumatismes lors de l'accouchement avec des lésions du plexus brachial dans 0.2 à 3 % des cas. La macrosomie expose de façon indépendante à une augmentation du risque de césarienne, d'hypoxie néonatale et de complications postnatales (syndrome d'inhalation méconial) en particulier lorsque le poids de naissance est supérieur à 5000 g (79).

A ce jour, il reste difficile de conclure sur le risque de prématurité, de myocardiopathie, de détresse respiratoire, d'hypocalcémie, d'hyperbilirubinémie (80). Le risque d'hypoglycémie néonatale est accru lorsque le diabète gestationnel est traité par insulinothérapie.

Le risque de syndrome malformatif n'est pas augmenté chez les enfants de mère ayant eu un diabète gestationnel. Cependant en cas de diabète déséquilibré préexistant à la grossesse (diabète de type I ou type II), il est décrit une majoration de l'existence de malformations congénitales cardiaques, squelettiques et cérébrales (81).

Le rapport des Hautes Autorités de Santé établit que les données de la littérature sont insuffisantes pour affirmer un lien entre mortalité périnatale et diabète gestationnel, néanmoins quelques cas sont décrits et seraient associés à un diabète de type II méconnu préexistant avant la grossesse. Par ailleurs, la surcharge pondérale est un facteur de risque important de mortalité périnatale (82). Or il existe une proportion accrue de patientes obèses ou en surpoids dans la population souffrant d'un diabète gestationnel. De même en cas de diabète préexistant, il est rapporté une augmentation du nombre de morts fœtales in utéro.

Lorsque le diabète est déséquilibré, le retentissement fœtal est marqué par un défaut de croissance en particulier lorsqu'il existe des facteurs associés: conduites addictives, malformation chromosomique, infection virale (hépatite chronique, SIDA), pathologies hypertensives. Le retard de croissance intra-utérin résulterait d'une atteinte vasculaire utéro-placentaire. Selon le CNGOF, le fœtus hypotrophe présente un risque accru de mort fœtale in-utéro, d'hypoxie néonatale, d'altération du développement neurologique. Le retard de croissance intra-utérin chez les nouveau-nés de mères diabétiques serait un facteur de risque du développement ultérieur d'un diabète de type II, d'une dyslipidémie et d'une hypertension artérielle.

Le pronostic à long terme de l'enfant reste un sujet controversé. Les études ne montrent pas de profil métabolique différent chez les enfants de mères ayant eu un diabète gestationnel. Cependant il existe un risque accru de surpoids et d'obésité pour l'enfant (21).

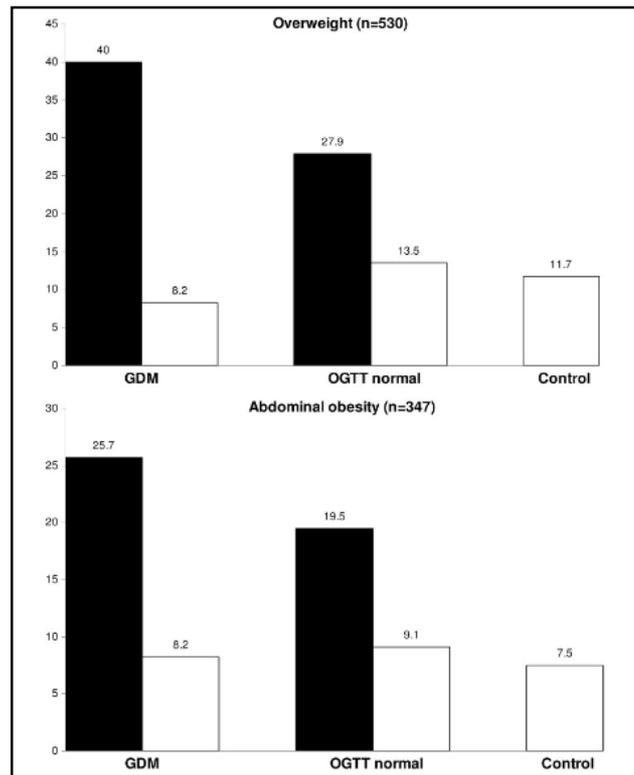


Illustration 10: Prévalence (%) du surpoids et de l'obésité des enfants à l'âge de 16 ans nés en 1986 en Finlande, en fonction de l'existence d'un diabète gestationnel ou d'un surpoids maternel.

2.5 Modalités de prise en charge du diabète gestationnel

Le traitement spécifique du diabète gestationnel: diététique, auto-surveillance, insulinothérapie réduit les complications périnatales sévères en particulier la macrosomie et la pré-éclampsie sans majoration des risques de césarienne.

La prise en charge optimale sur le plan thérapeutique est celle qui permet d'assurer les besoins nutritionnels nécessaires à la grossesse et qui permet d'être en situation d'équilibre glycémique. Pour le suivi, l'objectif glycémique est à jeun: une glycémie < 0,95 g/l et à 2 h en post prandial une glycémie < 1,20 g/l.

L'aspect diététique du traitement est la pierre angulaire d'autant que sur le plan médicamenteux les possibilités sont restreintes. En effet les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pour le diabète gestationnel et le traitement par insuline est contraignant pour les patientes.

Sur le plan nutritionnel, il n'existe pas de consensus précis. Cependant il semble logique de limiter la prise de poids chez toutes les patientes. On essayera par ailleurs d'éviter les excursions postprandiales (concentration maximale glycémique postprandiale) qui ont été associées aux traumatismes néonataux en lien avec la macrosomie (dystocie des épaules, plexus brachial...) (65).

L'American Diabetes Association recommande des apports comprenant 55% d'hydrates de carbone répartis de façon à éviter les excursions glycémiques soit 12.5 % au petit déjeuner et 28 %

lors des autres repas avec deux collations comprises. Les recommandations de la CNOF et de la SFD proposent un apport entre 25 et 30 kcal/kg/j avec une restriction calorique en cas d'obésité tout en restant supérieur à 1600 kcal/j.

Une activité physique régulière adaptée en l'absence de contre-indication obstétricale paraît utile dans le contrôle métabolique. Le bénéfice apparaît comme dans la prévention du diabète de type II pour une activité d'au moins trente minutes trois fois par semaine.

En cas d'impossibilité d'obtenir les objectifs glycémiques malgré une diététique bien conduite, une insulinothérapie doit être proposée. Les données concernant la sécurité et l'efficacité chez la femme enceinte sont rassurantes pour les analogues rapides de l'insuline LISPOR et ASPART, en effet elles améliorent l'HbA1c et le pic glycémique postprandiale sans passage placentaire (83). Concernant les analogues d'action lente, on dispose à ce jour d'études comparatives sur le Détémir et la NPH qui montrent une équivalence de ces insulines sur le bénéfice métabolique avec une sécurité d'emploi aux doses thérapeutiques utilisées (84,85). La Glargine paraît-elle aussi efficace cependant elle n'a pas l'AMM (86). Le schéma sera adapté au profil glycémique.

Les antidiabétiques oraux semblent une alternative séduisante en particulier la metformine qui induit une prise de poids moindre que l'insuline sans augmentation des complications materno-fœtales et avec une meilleure acceptabilité des patientes (87). En effet, le risque de développement d'un diabète de type II après un diabète gestationnel est nettement corrélé au poids des patientes au décours de l'accouchement. Néanmoins le traitement par metformine paraît insuffisant dans un certain nombre de cas conduisant à introduire une insulinothérapie dans un second temps. Des études complémentaires sont donc nécessaires avant d'envisager une utilisation en routine pendant la grossesse.

Les modalités de la prise en charge obstétricale et pédiatrique ne font pas l'objet de consensus faute d'études à niveau de preuve élevé.

Sur le plan obstétrical, en cas de diabète gestationnel bien équilibré, le suivi clinique reste identique à celui des autres grossesses et l'accouchement peut se faire par voie basse. Si le diabète est déséquilibré ou qu'il existe un retentissement fœtal, il est recommandé de provoquer l'accouchement à un terme correspondant à la meilleure balance bénéfice risque materno-fœtale possible. En présence de facteurs de risque surajoutés (hypertension artérielle chronique, obésité...), il paraît nécessaire de réaliser une surveillance materno-fœtale (examen clinique, recherche d'une protéinurie, enregistrement du rythme cardiaque fœtale) à un rythme plus rapproché compte tenu du risque accru de pré-éclampsie. Une échographie supplémentaire en fin de grossesse peut être proposée pour évaluer le poids fœtal. En effet l'augmentation du risque de dystocie des épaules et de paralysie du plexus brachial peut conduire à proposer une césarienne si le poids fœtal est estimé supérieur à 4500 g.

La prise en charge néonatale peut avoir lieu dans la maternité de proximité sauf en cas de prématurité, de malformation grave ou d'anomalie de la croissance fœtale. La surveillance de la glycémie est indiquée lorsque le diabète gestationnel était traité par insuline et que le poids de naissance est inférieur au 10^{ème} percentile ou supérieure au 90^{ème} percentile. Dans ce cas, le nouveau-né doit être nourri le plus tôt possible après la naissance puis à fréquence régulière. En l'absence de signes cliniques, la première glycémie capillaire sera réalisée après la première tétée et juste avant la deuxième. Les indications de transfert des nouveau-nés de mère ayant un diabète gestationnel en unité de néonatalogie sont identiques à celles de tout nouveau-né.

III. Matériel et méthodes

3.1 Population de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, déclarative et descriptive unicentrique portant sur des patientes hospitalisées dans le service d'endocrinologie du groupement hospitalier Est à Lyon entre le 15 mars 2012 et le 31 septembre 2012 pour la prise en charge d'un diabète gestationnel. L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence du syndrome des ovaires polykystiques chez les patientes souffrant de diabète gestationnel. L'objectif secondaire, du fait de la résistance à l'insuline décrite au cours du SOPK est de savoir si le diagnostic rétrospectif de SOPK au cours du diabète gestationnel influence l'orientation du traitement, notamment le recours à l'insulinothérapie.

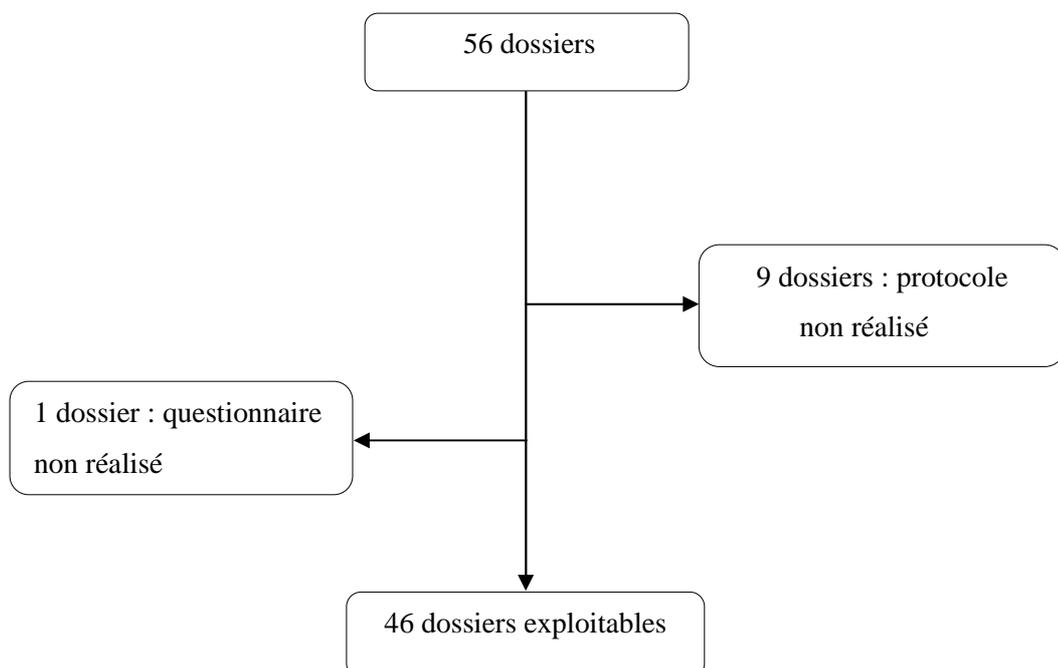
3.2 Méthodologie

Ces patientes étaient adressées soit par leur médecin traitant soit par l'équipe d'obstétrique (sage femme, obstétricien) d'emblée devant une glycémie > 2 g/l ou en cas d'échec des mesures diététiques en hôpital de jour ou en service traditionnel. En moyenne, dix femmes par mois sont hospitalisées dans ce contexte dans le service d'endocrinologie du groupement hospitalier Est.

Les critères d'inclusion de l'étude étaient:

- Grossesse évolutive confirmée
- Diabète gestationnel diagnostiqué selon les critères de l'OMS.

Les patientes recrutées étaient au nombre de 56, la population finale est constituée de 46 patientes. 10 patientes n'ont pas réalisé le questionnaire et/ ou n'ont pas eu de dosages hormonaux.



Une anamnèse et un examen clinique étaient effectués pour chaque patiente incluse par l'externe supervisé par l'interne ou le médecin du service.

Un questionnaire était remis à la patiente puis complété le médecin (cf. tableau 1 en annexe).

L'anamnèse portait sur les antécédents (ATCD) personnels des patientes concernant l'hyperandrogénie, la caractéristique des cycles menstruels, le poids de naissance et l'IMC avant la grossesse.

De cette manière, un ATCD de SOPK diagnostiqué ou suspecté était recherché.

Les caractéristiques de la grossesse en cours étaient précisées: délai de conception, ATCD de traitement inducteur de l'ovulation ou de FIV ou d'insémination artificielle intra-utérine. L'âge gestationnel était noté ainsi que la gestité et la parité.

Les caractéristiques des éléments du diagnostic de diabète gestationnel étaient rapportées: résultat du test HPGO, glycémie à jeun, HbA1c. La prise en charge thérapeutique était indiquée: indication et modalités de l'insulinothérapie. Une aide nutritionnelle par une diététicienne était proposée de façon systématique aux patientes.

Les éléments concernant l'accouchement, le terme et le nouveau-né étaient retrouvés à partir des comptes-rendus obstétricaux des maternités.

Un prélèvement sanguin était réalisé pour le dosage de la testostérone plasmatique totale, la SHBG, la DHAS et l'androstènedione ($\Delta 4$ -A) après l'obtention de leur accord. Les prélèvements étaient exploités par le Centre de biologie pathologie Est et de Biochimie-Biologie moléculaire du Groupement Hospitalier Est de Lyon. Il s'agissait de dosages radio-immunologiques pour la DHAS et après extraction, séparation chromatographique pour la testostérone, l'androstènedione ($\Delta 4$ -A) plasmatique. Pour la SHBG, le dosage était immuno-radiométrique avec la trousse SHBG-RIACT du *CIS bio international*.

3.3 Analyses

L'objectif principal de cette étude était de rechercher un potentiel SOPK chez les patientes ayant un diabète gestationnel. En effet, le diagnostic ne peut pas être établi définitivement compte tenu de la grossesse en cours. Il s'agit donc plutôt d'un diagnostic d'une clinique SOPK. On parlera de SOPK apparenté (SOPK-like), terme utilisé dans les études pour les patientes présentant un tableau évocateur en particulier chez les patientes obèses quand elles développent les symptômes du SOPK avec l'augmentation de leur résistance à l'insuline.

Le diagnostic de SOPK apparenté a été établi à partir des critères de Rotterdam et adapté à la situation de grossesse des patientes.

Les critères de diagnostic échographiques d'ovaires polykystiques n'étant pas recherchés compte tenu de la grossesse en cours, la présomption d'un syndrome des ovaires polykystiques ne pouvait donc pas reposer sur les critères de Rotterdam stricto sensu. Nous avons retenue des formes partielles qui pourraient correspondre à un SOPK si l'échographie montrait un aspect échographique d'ovaires polykystiques.

A partir des données recueillies, nous avons défini trois cliniques évocatrices de SOPK:

-une forme sévère associant un ATCD personnels d'hypofertilité ou de troubles menstruels (oligo-aménorrhée ou règles irrégulières) et un ATCD personnel d'hyperandrogénie clinique ou une hyperandrogénie biologique.

-une forme mineure hyperandrogénique définie par un ATCD personnel d'hyperandrogénie clinique et une hyperandrogénie biologique.

-une forme mineure gynécologique définie par un ATCD d'hypofertilité avec une oligo-aménorrhée.

L'hyperandrogénie biologique a été définie en tenant compte des modifications des taux hormonaux dans le contexte de la grossesse. Deux études, nous ont permis de définir des seuils. La première est une étude prospective australienne de 1991 portant sur cent huit patientes enceintes qui évoque une hyperandrogénie pour une élévation de la testostérone > 10 nmol/l, et/ ou de la dehydroépiandrostérone sulfate DHAS > 7800 nmol/l et/ou de l'androstènedione ($\Delta 4$ -A) > 24 nmol/L (88). La seconde est une méta-analyse néerlandaise de 2013 qui retient les valeurs suivantes: testostérone > 7.36 nmol/l, DHAS > 4826 nmol/l et ($\Delta 4$ -A) > 16.65 nmol/L, ce qui donne une limite supérieure avec des valeurs moins hautes (89). En faisant l'analyse de notre population avec les deux types de données, nous n'avons pas trouvé de différence dans le nombre de patientes présentant une hyperandrogénie biologique.

Nous avons décrits la population sans réaliser de tests statistiques puisque nous ne disposions pas de groupe contrôle.

IV. Résultats

Population	Valeur pour n=46	Pourcentage
Age moyen	31.7 (22-41)	
Age > 35 ans	16	34 %
Parité	1.18 (0-6)	
Gestité	3 (1-7)	
Primigeste	13	28 %
Grande multipare (>5)	2	4.3 %
Insulinothérapie	16	34 %
Rapide	10	62.5 %
Rapide + lente	6	37.5 %
Recours à la PMA	11	22 %
FIV	5	
Clomifène	5	
IA	2	
IMC moyen	29.27 (19-46)	
Obésité	18	39 %
Glycémie pathologique au test OMS	41	89 %
T0	23	56 %
T1	23	56 %
T2	32	78 %
1 seule valeur pathologique	14	35 %
GAJ T1 pathologique	6	13 %
HbA1c pathologique	7	15.2 %
Accouchement	46	
Terme moyen	38 (24-41)	
Eutocique	29	63 %
Déclenchement pour DG	3	6.5 %
Césarienne	10	21.7 %
MFIU	1	
Nouveau nés vivants	45	
Prématurité (terme < 37SA)	5	11.1 %
Poids moyen	3477 (1480-4310)	
Macrosomie fœtale (PN ≥ 4000)	7	15.5 %

Illustration 11: Caractéristiques de la population de l'étude.

4.1 Caractéristiques maternelles

A. Gestité

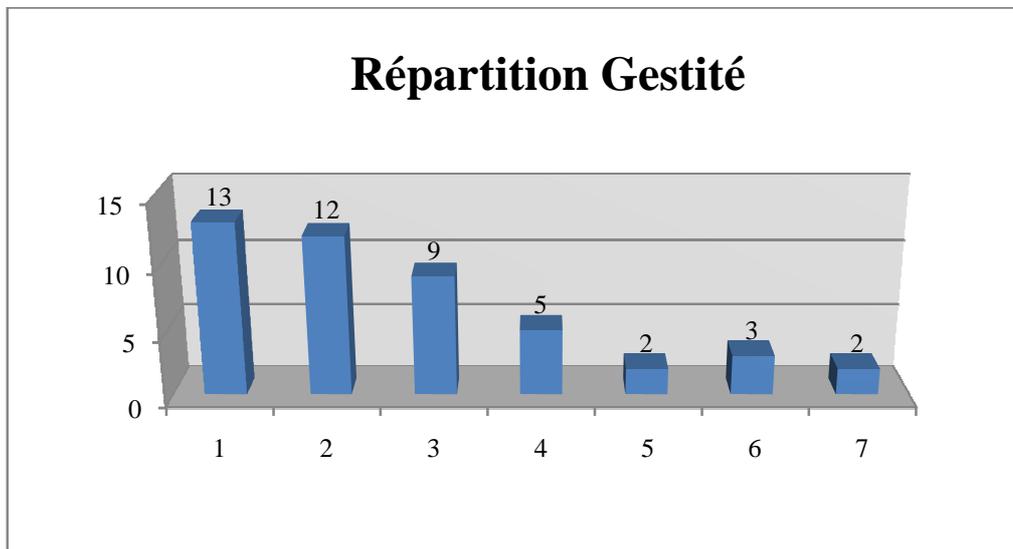


Illustration 12: Répartition des patientes en fonction de la gestité.

La gestité moyenne est de 3 grossesses par femme avec une valeur maximale de 7. Le taux de primigeste est de 28%, leur âge moyen est de 32.8 ans.

B. Parité

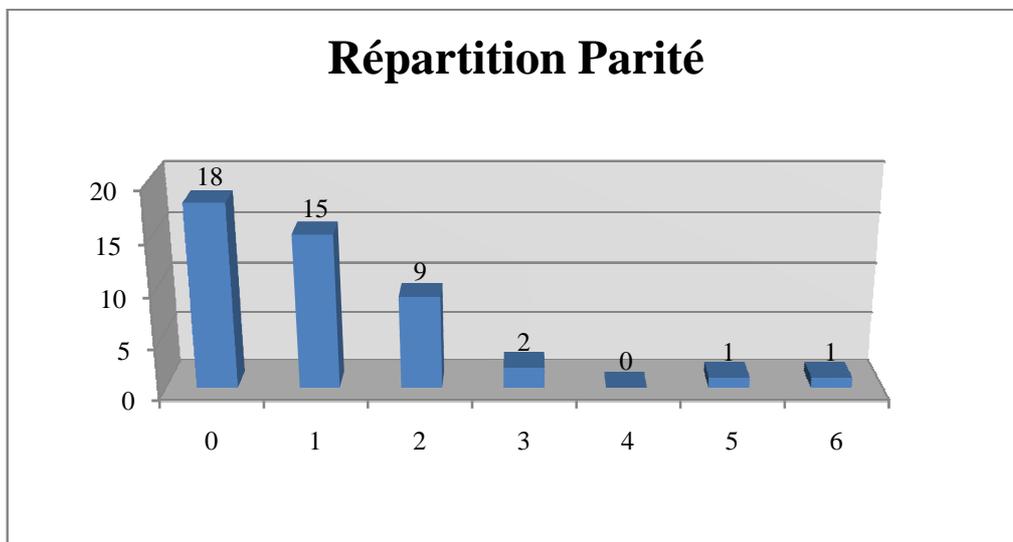


Illustration 13: Répartition des patientes en fonction de la parité.

La parité moyenne est de 1.18 enfants par femme avec une valeur maximale de 6. Le taux de primipares est de 39 %. L'âge moyen des femmes primipares est 32.8 ans.

C. Recours à la Procréation Médicale Assistée (PMA)

22% des patientes avec diabète gestationnel ont eu recours à la PMA. 12 % des patientes ont bénéficiées d'une FIV et 12% d'une induction de l'ovulation par CLOMID. 4% des patientes ont été enceintes suite à une insémination artificielle dont une après induction par CLOMIDE en préparation. 37 % des patientes avaient un délai de conception pour la grossesse en cours de plus d'un an.

4.2 Facteurs de risque de diabète gestationnel

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont l'âge maternel, le surpoids et l'obésité et dans une moindre mesure les antécédents de nouveau-né avec un poids de naissance (PN) > 4000g.

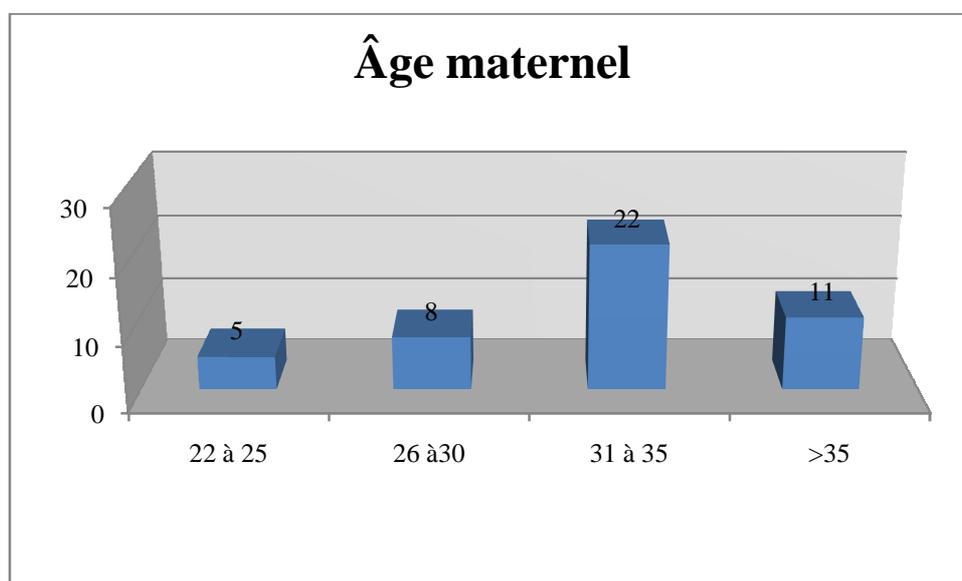


Illustration 14: Répartition des patientes en fonction de l'âge maternel.

L'âge moyen des est de 31.7 ans avec des extrêmes de 22 et 41 ans. Le pourcentage de femmes de plus de 35 ans est de 34%. L'âge moyen des patientes sous insuline est de 33 ans.

L'IMC moyen avant la grossesse des femmes est de 29.3 avec des extrêmes allant de 19 à 46.

76 % des femmes présentent une surcharge pondérale (IMC ≥ 25 kg/m², selon les critères de l'OMS) Le pourcentage de femmes obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) est de 39 %. Parmi les femmes obèses, on relève 10.8 % d'obésité morbide. Aucune des patientes ne présente de maigreur. L'IMC moyen des patientes traitées par insuline est de 29.2 versus 26.6 pour celles sous régime seul.

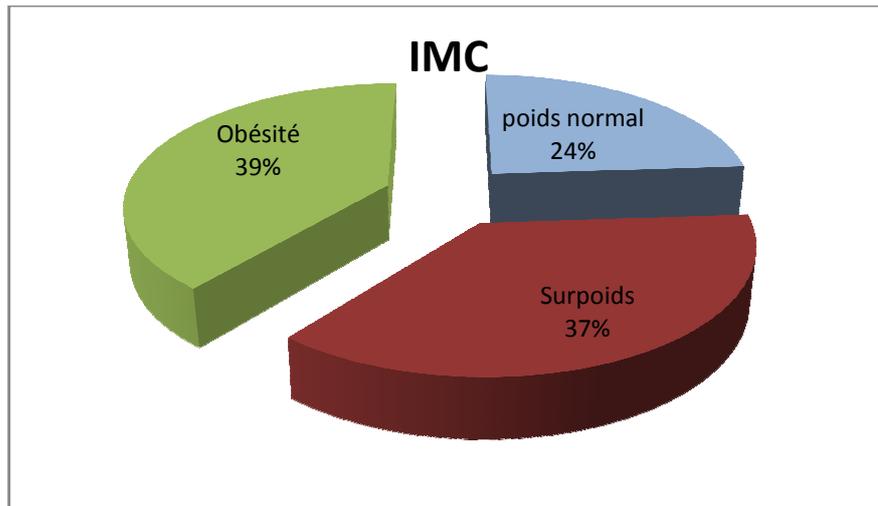


Illustration 15: Répartition des patientes en fonction de l'Indice de Masse Corporelle.

Le poids moyen *de naissance de nos patientes* est de 3325 g avec des extrêmes de 2300 et 4500 g. Le poids moyen est identique en sélectionnant uniquement les patientes obèses. Cependant seules 24 patientes connaissent leur poids de naissance soit seulement 52.2 % de la population de l'étude.

Le poids moyen *des nouveaux nés* est de 3477g. Le poids maximum est de 4310g. 15.5% des enfants sont macrosomes. Un nouveau né est hypotrophe. Il est intéressant de noter que la mère de cet enfant présentait plusieurs facteurs de risque de retard de croissance puisqu'elle était prise en charge pour une infection à VIH par trithérapie et pour une hépatite B chronique. Son diabète gestationnel est resté équilibré toute la grossesse et n'a pas nécessité d'insulinothérapie.

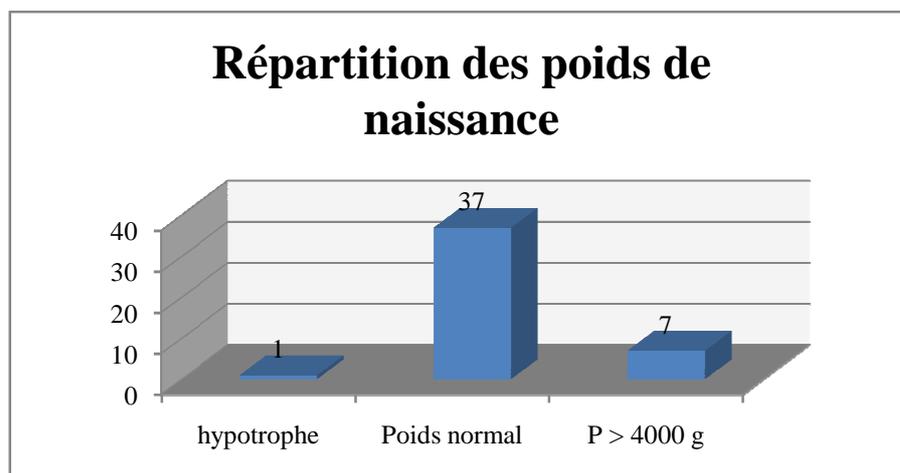


Illustration 16: Répartition des naissances vivantes (n=45) en fonction du poids de l'enfant.

4.3 Caractéristiques de l'accouchement

Dans notre étude, 22.2 % des naissances vivantes ont fait suite à une césarienne dont 50 % ont été programmées avant le travail (n=5)

20 % ont été réalisées en urgence avant le travail (n=2)

30% ont été réalisées en urgence pendant le travail (n=3).

13 % des patientes ont bénéficiées d'un déclenchement de l'accouchement dont

50 % pour diabète gestationnel déséquilibré (n=3)

16.6 % pour hypertension gravidique (n=1)

16.6 % pour dépassement de terme (n=1)

16.6% pour cholestase gravidique (n=1).

Sur le plan malformatif, dans notre étude un nouveau né présentait une agénésie de l'avant bras. Il s'agissait d'un enfant d'une mère diabétique en surpoids sous régime uniquement.

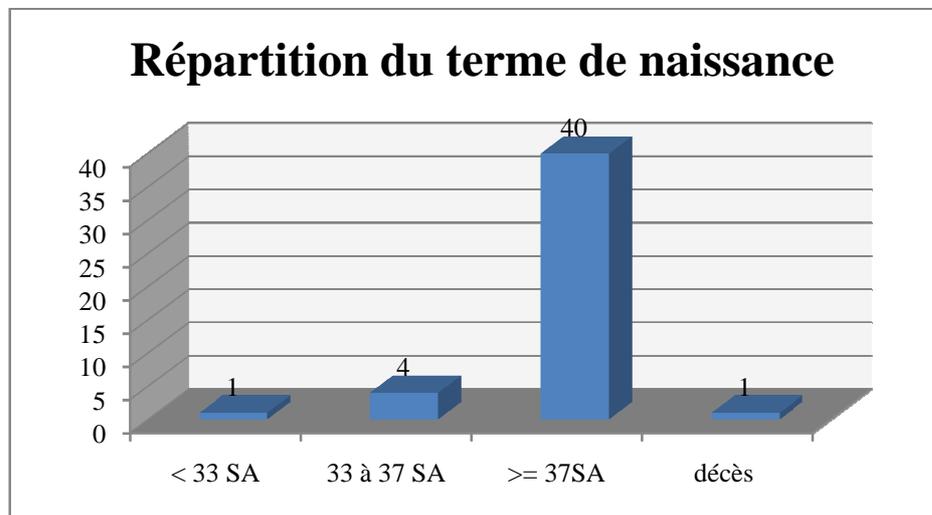


Illustration 17: Répartition des naissances (n=46) en fonction du terme de l'accouchement.

Dans notre étude, 11.1% des naissances vivantes sont prématurés (n=5) dont 80 % de prématurité moyenne. Il s'agit dans trois cas d'une situation de pathologie maternelle: hypertension gravidique, diabète gestationnel déséquilibré sous insuline et cholestase gravidique, dans un cas d'un accouchement spontané à 34 SA.

Un nouveau né est un grand prématuré à 29 SA mais son poids est correct par rapport à l'âge gestationnel. Il s'agit d'un accouchement par césarienne pour pré-éclampsie dans un contexte de traitement par insuline rapide pour le diabète gestationnel.

Un décès est survenu à 24 SA chez une patiente sous insuline obèse suite à une rupture prématuré des membranes.

4.4 Diagnostic du diabète gestationnel

Le terme moyen de diagnostic du diabète gestationnel dans notre étude est de 26 SA

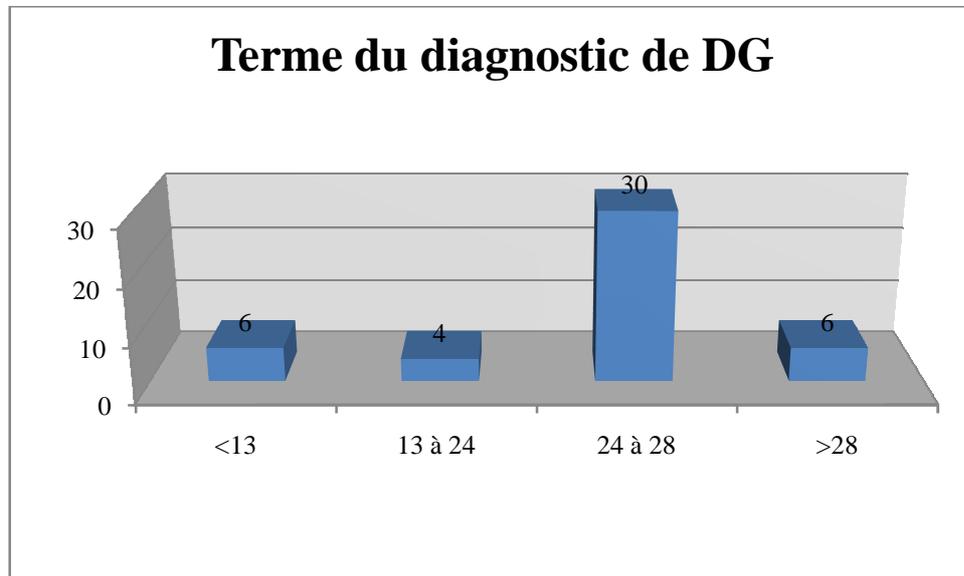


Illustration 18: Répartition des patientes en fonction du terme du diagnostic du diabète gestationnel.

Les patientes dépistées dès le premier trimestre ont un IMC moyen de 29.4 (21-46) et sont sous insuline dans 1/3 des cas.

Le diagnostic de diabète gestationnel a été porté :

- au premier trimestre dans 13% des cas (n=6)
- entre 13 et 24 SA, dans 8.7 % des cas (n=4)
- entre 24 et 28 SA, dans 65.2 % des cas (n=30)
- après 28 SA, dans 13 % des cas (n=6).

	HPGO	HPGO + GAJ t1	GAJ t1 seul
< 12 SA		1	5
13-24 SA	4		
24-28 SA	30	1	
>28 SA	6		

Illustration 19 : Mode de diagnostic du DG en fonction du terme.

A. Caractéristiques des tests de charge (HGPO)

Dans notre étude, 41 patientes sur 46 ont bénéficié d'un test de charge type HGPO, soit 89 % des patientes. Parmi ces tests de charge, un seul aurait pu être évité du fait d'une glycémie à jeun pathologique au premier trimestre. Dans 21.7 % des cas ce test n'était pas réalisé dans la période recommandé entre 24 et 28 SA.

HGPO n=41	1 valeur n=14			2 valeurs n= 17			3 valeurs n=10
	T0	T1	T2	T0+T1	T0+T2	T1+T2	
13-24 SA					1		3
24-28 SA	5	1	6	2	3	7	7
>28 SA			1		1	3	

Illustration 20 : Répartition des HPGO en fonction du nombre de valeurs pathologiques et du terme du diagnostic.

Sur l'HPGO, le diagnostic est porté suite à :

- une seule valeur pathologique dans 34.1 % des cas
- deux valeurs pathologiques dans 41.5 % des cas
- trois valeurs pathologiques dans 24.4 % des cas

4 tests soit 9.7% sont composés uniquement du T0 et du T2 comme dans les recommandations.

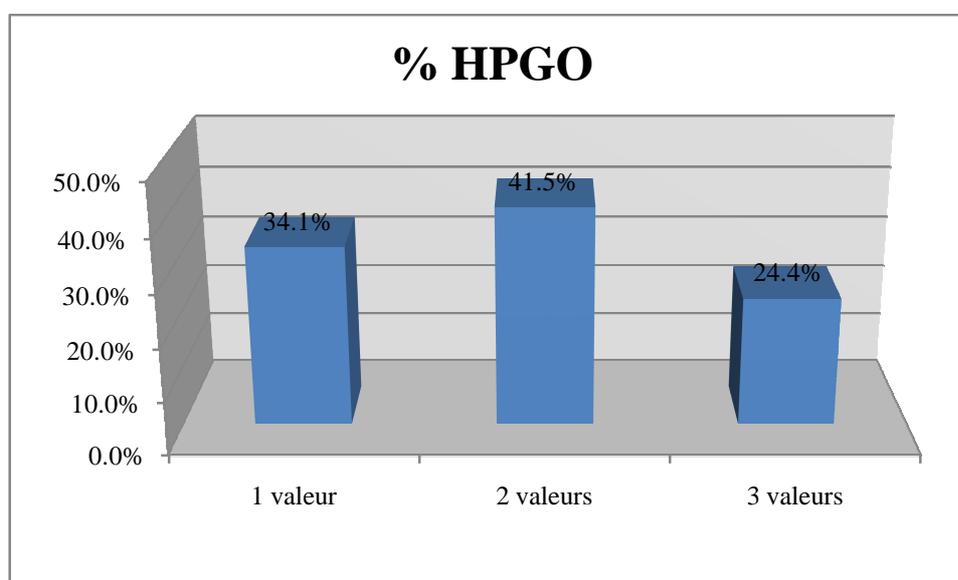


Illustration 21: Répartition des tests HPGO en fonction du nombre de valeurs glycémiques pathologiques.

L'HbA1c a servi d'élément d'orientation diagnostique chez 7 patientes soit 15.2 % des cas. 6 des 7 patientes ayant une HbA1c pathologique ont nécessité une insulinothérapie.

B. Insulinothérapie

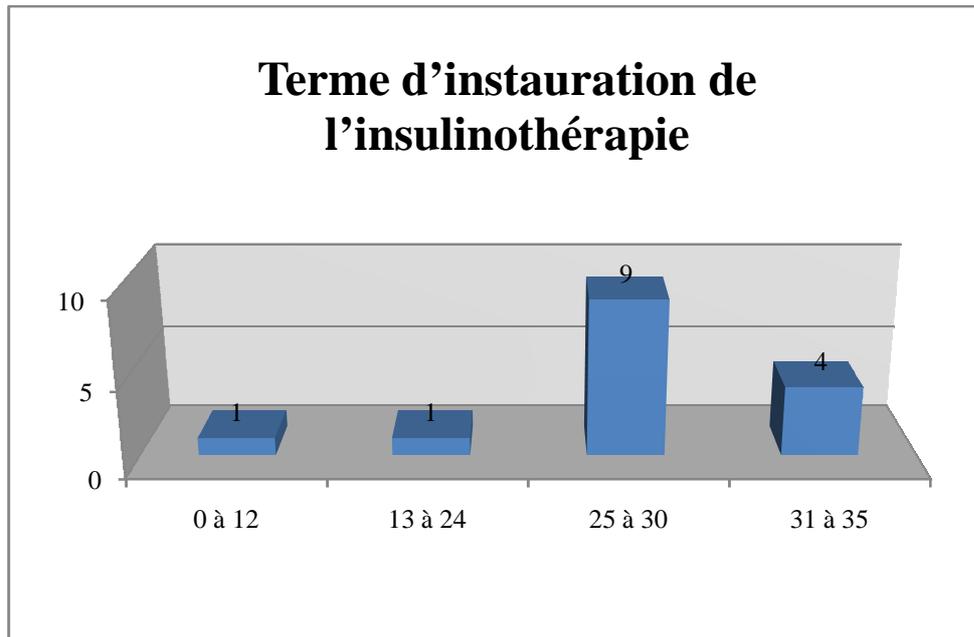


Illustration 22: Répartition des patientes sous insuline (n=16) en fonction du terme de l'instauration.

16 patientes soit 34% de la population de l'étude ont bénéficié d'une insulinothérapie introduite en moyenne à 28 SA avec des extrêmes de 8 SA et de 35 SA.

Dans 62.5 % des cas, une insuline rapide seule a suffi. Le protocole utilisé était en général une injection au moment du repas trois fois par jour de Novorapid (insuline Asparte) ou Humalog (insuline Lispro). L'Humalog a été prescrite pour 3 patientes et la Novorapid pour 7 patientes.

Pour 37.5 % des patientes, le médecin a eu recours à une insuline lente Insulatard (insuline NPH) ou Levemir (insuline détémir). Une seule patiente a été traitée par une insuline mélangée NOVOMIX (insuline Asparte d'action rapide et intermédiaire) mais de façon transitoire puisqu'elle a ensuite été relayée par Insulatard et Novorapid devant son insuffisance d'efficacité.

Les schémas utilisés étaient :

- Pour 2 patientes soit 12.5% : NPH et Asparte
- Pour 3 patientes soit 18.7%: Détémir et Asparte
- Pour 1 patiente soit 6.2%: Détémir et Lispro

Trois patientes soit 18.7 % des personnes sous insulinothérapie ont dû avoir l'ajout d'une insuline lente dans un deuxième temps. Une patiente soit 6.25 % des personnes sous insulinothérapie a bénéficié d'un traitement initial par insuline lente seule puis l'ajout d'une rapide. Celle-ci est l'unique cas traitée par insuline dès le premier trimestre, il s'agit d'un probable diabète de type II méconnu puisque son HbA1c à 8SA est de 9.6% et qu'elle avait déjà été suivie pour un diabète gestationnel lors de sa première grossesse.

4.5 Diagnostic du SOPK

	Répartition du phénotype SOPK	Taux moyen de testostérone nmol/l	Taux moyen de SHBG nmol/l
Total	18 (39.1 %)	2.87 (0.92-10.86)	360 (81-688)
Forme mineure (sans hyperandrogénie)	10 (21.2 %)	2.37 (1.57-4.7)	419.8 (244-688)
Forme sévère de SOPK	8 (17.9%)	3.5 (0.92-10.86)	285.5 (81-568)

Illustration 23: Répartition des patientes SOPK apparenté en fonction du phénotype.

18 patientes soit 39.1% de notre étude présentent un tableau évocateur d'un SOPK toutes formes confondues. En tenant compte uniquement des formes complètes, la fréquence des patientes SOPK apparenté dans notre population est de 17.9% (n=8).

Aucune patiente ne présente d'hyperandrogénie isolée. Une seule patiente présente une hyperandrogénie biologique, il s'agit d'une forme sévère avec l'ensemble du tableau clinique. Le diagnostic avait été posé avant la grossesse pour cette patiente. Deux patientes connaissaient leur diagnostic et une patiente avait une suspicion de SOPK avant la grossesse.

IMC moyen	30.3 (19-46)
PMA	11 (61.1%)
Poids de naissance moyen	3062 (1500-3720)
Glycémie à jeun pathologique dans le service	9 (50%)
HbA1c pathologique	4 (22.2%)
HPGO pathologique	16
GAJ T1 pathologique	2 (11.1%)
Valeur moyenne DHAS en nmol/l	1957.3 (564-4345)
Valeur moyenne (Δ 4-A) en nmol/l	7.67 (1.27-29.6)
P moyen de naissance des enfants vivants (n=17)	3356
Accouchement eutocique	9 (50%)
Césarienne	4 (22.2%)
prématurité	3 (16.6%)
Déclenchement pour DG	2 (11.1%)

Illustration 24: Caractéristiques des patientes SOPK apparenté (n=18).

Au sein de cette population, on note :

-Un poids de naissance moyen de 3062g sachant que seule 10 patientes sur les 18 connaissaient cette donnée soit 55.5%.

-61.1% des patientes ont eu recours à la PMA. Cinq patientes ont bénéficié d'une FIV soit 45.5%. Cinq patientes ont reçu un traitement par CLOMID uniquement soit 45.5%. Deux grossesses ont eu lieu après insémination artificielle.

-88.9% des patientes avaient une HPGO pathologique (n=16). Neuf des HPGO avaient deux valeurs pathologiques soit 56.2 %, 4 avaient trois valeurs pathologiques soit 25% et 3 avaient une seule valeur pathologique soit 18.75 %.

Concernant les valeurs des dosages hormonaux, on remarque que la moyenne de 7.67 nmol/l pour l'androstènedione (Δ^4 -A) est comprise dans les normes en dehors de la grossesse 1.57 nmol/l à 8.3 nmol/l. La moyenne de DHAS est légèrement diminuée 1957.3 nmol/l pour des normes de 2449 à 8100 nmol/l. La testostérone paraît augmentée avec une moyenne à 2.87 nmol/l pour des normes de 0.42 à 1.49 nmol/l mais celle-ci se fait parallèlement à l'augmentation de la SHBG en moyenne à 360 nmol/l pour des normes de 27 à 65 nmol/l en dehors de la grossesse. L'augmentation de la SHBG lors de la grossesse est physiologique car elle est liée au contexte d'hyperinsulinémie. La testostérone plasmatique circulante contient 44% de testostérone liée spécifiquement à la SHBG, 50% de testostérone non spécifique liée à l'albumine, 3,5% de testostérone liée à la transcortine (Cortisol Binding Globulin) et entre 2 à 3% de testostérone libre ou non liée. La testostérone biodisponible est la testostérone libre et la testostérone liée à l'albumine.

Nous avons donc utilisé l'équation de Morris qui adopte une approche de modélisation-régression ne nécessitant que les taux de testostérone total et de SHBG pour obtenir le taux de testostérone biodisponible. Il s'agit d'une analyse de régression linéaire multiple pondérée par des coefficients significativement associée aux vraies valeurs de testostérone biodisponible. L'équation a été étudiée de façon prospective confirmant un haut niveau de corrélation entre les valeurs calculées et les valeurs mesurées de la testostérone biodisponible.(90,91) Nous n'avons pas pu utiliser l'équation de Vermeulen car nous ne disposions pas des taux d'albumine des patientes nécessaires au calcul.

L'équation est la suivante: $BT = e^{(-0.266 + 0.955 \cdot \ln(TT) - 0.228 \cdot \ln(SHBG))}$

Ln correspond à la fonction mathématique logarithme népérien.

e correspond à la fonction mathématique exponentielle.

BT correspond à la testostérone biodisponible plasmatique en nmol/l.

TT correspond à la testostérone totale plasmatique en nmol/l.

SHBG correspond au taux de SHBG plasmatique en nmol/l.

Cependant l'illustration 25 montre clairement que la testostérone biodisponible est au dessus des valeurs de référence en dehors de la grossesse de la même manière que la testostérone totale. Le taux moyen de testostérone biodisponible est de 0.56 nmol/l pour des normes hautes à 0.20 nmol/l en dehors de la grossesse. Les valeurs sont réparties autour des valeurs normales sauf chez une patiente. De façon intéressante, cette patiente présentait une forme très sévère d'hyperandrogénie nécessitant un traitement par clomifène pour le démarrage de sa grossesse. A la franche élévation de la testostérone biodisponible calculée à 1.99 nmol/l s'associait l'augmentation de l'androstènedione ($\Delta 4\text{-A}$) à 29 nmol/l contrairement à toutes les autres patientes de cette étude.

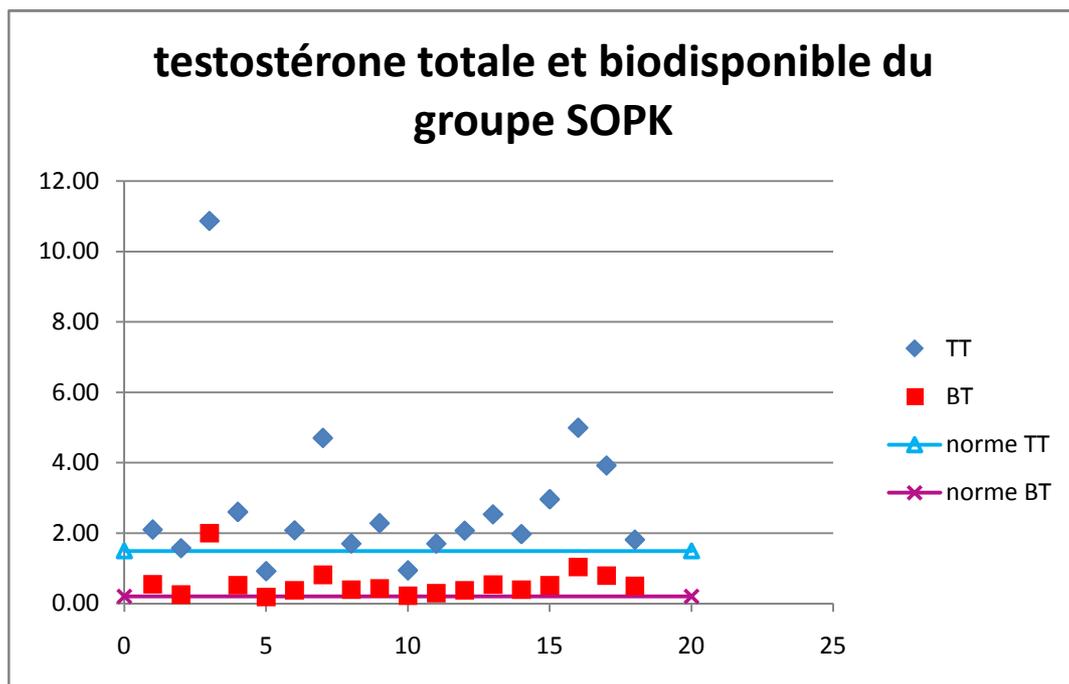


Illustration 24: Comparaison des valeurs de la testostérone plasmatique totale et biodisponible calculée chez les patientes SOPK apparenté.

Par ailleurs on note des variations relatives du taux moyen de testostérone totale puisqu'il est de 3.5 nmol/l dans la forme complète versus 2.31 nmol/l dans le groupe non SOPK ainsi que du taux de testostérone biodisponible avec 0.70 nmol/l dans le groupe SOPK apparenté versus 0.44 nmol/l dans le groupe non SOPK. De même, le taux moyen de SHBG est abaissé pour le groupe SOPK apparenté dans sa forme complète par rapport au groupe non SOPK avec des valeurs de 285.5 nmol/l versus 395 nmol/l. Après réalisation du test de Student T hétéroscédastique (variance inégale) avec distribution bilatérale, nous obtenons que ces différences ne sont pas significatives. Ainsi, pour la testostérone totale $p=0.36$, pour la testostérone biodisponible $p=0.27$ et pour la SHBG $p= 0.43$.

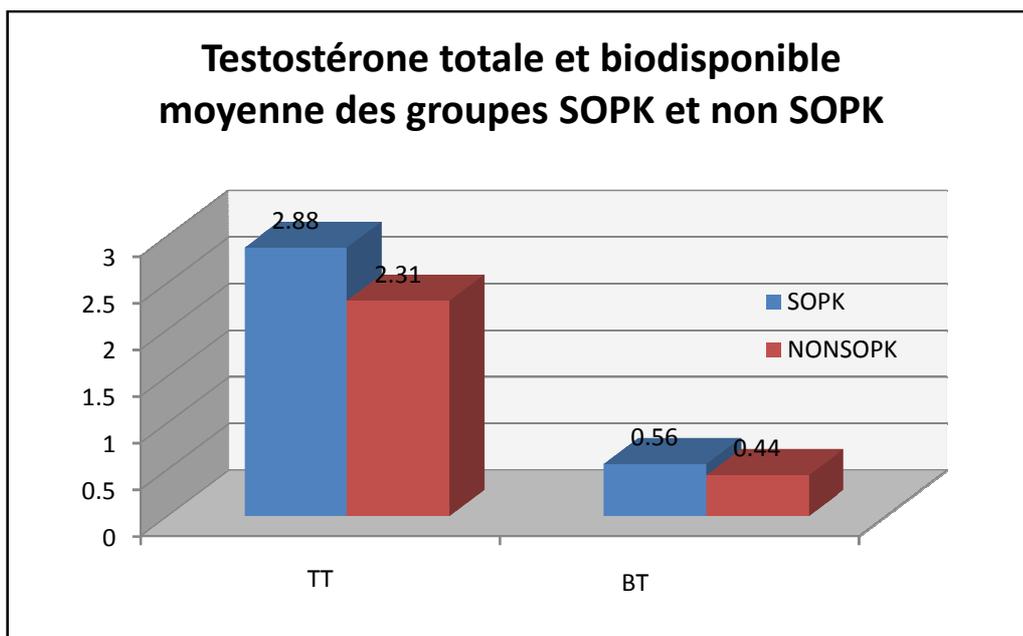


Illustration 25: Comparaison des valeurs moyennes de la testostérone plasmatique totale et biodisponible calculée chez les patientes SOPK apparenté et non SOPK.

Analyse selon l'IMC

	SOPK apparenté n=18	Non SOPK n=28	Insulinothérapie n=16	Régime seul n=30	PMA n=11
IMC physiologique	5 (27.8%)	10 (35.7%)	4 (25%)	11 (36.7%)	4 (36.5%)
Surpoids	5 (27.8%)	8 (28.6%)	1 (6.3%)	12 (40%)	2 (18.1%)
Obésité	8 (44.4%)	10 (35.7%)	11 (68.7%)	7 (23.3%)	5 (45.4%)
IMC moyen	30.3	27.9	29.2	26.6	29.18

Illustration 27: Répartition de la population en sous groupes selon l'IMC.

La population obèse de notre étude est répartie également dans les groupes SOPK apparenté et non SOPK (44.4 % vs 35.7%) mais ont eu recours en majorité à une insulinothérapie (68.7%) plutôt qu'un régime seul (23.3%). Le taux de patiente ayant eu une PMA est identique pour les patientes obèses et non obèses (45.4% vs 54.6%).

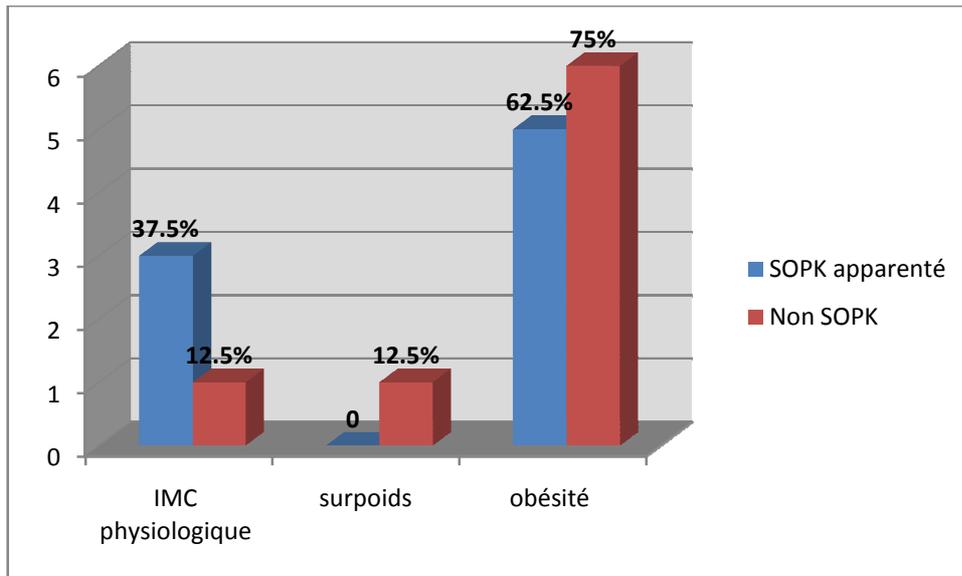


Illustration 28: Répartition des populations SOPK apparenté (n=8) et non SOPK (n=8) sous insuline selon l'IMC.

44.4 % de patientes SOPK apparenté ont été traitées par une insulinothérapie (n=8). Dans le groupe non SOPK, 28.6% des patientes ont eu une insulinothérapie (n= 8). Il paraît intéressant de noter que parmi les quatre patientes de poids normal sous insuline soit 25% de cette population, trois présentent des signes de SOPK soit 18.8%. Ces trois patientes sont enceintes suite à une PMA. L'IMC médian dans le groupe SOPK est de 28 versus 27.5 kg/m² dans le groupe non SOPK. L'IMC moyen dans le groupe SOPK est de 30.3 versus 29.9 kg/m² dans le groupe non SOPK.

V. Discussion

5.1 Contexte

Cette population d'étude est particulière puisqu'il s'agit d'un recrutement essentiellement à travers le service d'obstétrique de l'Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon. Par ailleurs une grande partie des femmes sont d'origine maghrébine, or le Proche Orient et l'Europe du Sud constitue des zones de forte prévalence de diabète et de surpoids/ d'obésité (65). De même notre population est globalement de faible niveau socio-économique ce qui est bien identifié comme facteur de risque de diabète gestationnel et de surpoids/ obésité (16).

Notre travail se déroule dans une situation particulière au sein du service d'endocrinologie de Lyon Est car l'assistante chef de clinique au moment du recrutement était très investie dans la prise en charge du diabète gestationnel ce qui a favorisé ce partenariat de soin des patientes souffrant de diabète gestationnel au sein de l'hôpital de jour.

5.2 Forces et limites

Notre étude est le reflet d'une pratique sur une courte période au sein du service d'endocrinologie du groupement hospitalier Est ce qui rend les données homogènes. Elle permet de réaliser une analyse des pratiques professionnelles et une caractérisation d'une partie de l'activité de ce service.

Notre étude comporte certaines limites:

A. Recueil des données

L'essentiel des données étaient anamnestiques ce qui est responsable de plusieurs problèmes.

D'une part, le recueil dépendait de la compétence du médecin qui faisait l'interrogatoire. Pour une grande partie des questionnaires, il s'agissait d'un entretien mené par un externe qui parfois manquait d'expérience pour savoir faire préciser aux patientes les caractéristiques de leur cycles ou de l'acné, l'existence d'un hirsutisme.

D'autre part, l'hospitalisation était centrée sur le diabète gestationnel, l'examineur n'était pas dans une position de recherche mais de soignant. Les données utiles à notre thèse pouvaient paraître nécessaires dans la tenue du dossier aux yeux de praticiens et à d'autres non.

Enfin le SOPK est une maladie dont le diagnostic reste complexe et souvent méconnu des patientes ce qui pouvait entraîner une perte de données. L'absence de recherche des ATCD d'ovaires polykystiques à l'échographie représente une donnée manquante pourtant essentielle au diagnostic. Nous avons donc de ce fait probablement sous estimé le nombre de cas de SOPK apparenté dans notre population.

Nous avons pu regretter au moment de l'interprétation des données certaines informations non interrogées qui auraient été intéressantes dans la connaissance de notre population : ATCD familiaux de diabète, ATCD personnels de diabète gestationnel, origine géographique et niveau d'étude des patientes, déroulement de l'accouchement (extraction instrumentale, hémorragie de la délivrance, dystocie des épaules, plexus brachial...), déroulement de la grossesse (HTA gravidique , nombre d'hospitalisation, MAP...).

B. Représentativité de l'échantillon

La durée courte de réalisation du questionnaire au sein du service a limité le nombre de cas et donc la représentativité de la population incluse.

Du fait du recrutement hospitalier, les patientes ont toutes pour caractéristiques, un échec de prise en charge ambulatoire de leur diabète gestationnel

Il ne s'agit donc pas d'un échantillon représentatif de la population de femmes souffrant d'un diabète gestationnel mais plutôt de celle ayant un diabète gestationnel ayant nécessité une prise en charge hospitalière. Pour éviter ce biais, il aurait fallu constituer un échantillon à partir de patientes vues en consultation d'obstétrique.

C. Analyse

Il s'agit d'une étude descriptive, il n'existe donc pas de groupe contrôle ce qui limite la validité de la prévalence du SOPK obtenue.

De plus, on note un biais potentiel lié aux dosages hormonaux. En effet, il existe une variabilité des seuils en fonction de l'âge gestationnel de la grossesse et du sexe du fœtus ce dont nous n'avons pas tenu compte (89).

5.3 Prévalence du SOPK

La prévalence du SOPK dans notre population serait de 39.5% si nous tenons compte de toutes les formes ce qui surestime probablement cette valeur à cause de la forme gynécologique. En effet, en l'absence de données échographiques ovariennes, nous avons certainement inclus dans les patientes

ayant une forme mineure de SOPK apparenté, des troubles de la fertilité d'autres origines. La prévalence du SOPK chez les patientes ayant un diabète gestationnel est de 17.9 % en ne prenant en compte que la forme sévère ce qui paraît plus fiable. La valeur réelle de la prévalence se trouve donc probablement entre ces deux bornes: 17.9% et 39.5%. La prévalence est alors 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale soit une prévalence de SOPK de 6 à 12 % en Europe.

La fréquence du SOPK au sein d'une population de femmes présentant un diabète gestationnel a été évaluée à 44% dans une étude turque et 34 % dans une étude chinoise. L'étude chinoise ne retrouve pas de différence significative avec le groupe contrôle. Il s'agirait donc d'une estimation identique à celle de la population générale. Dans l'étude turque la fréquence dans le groupe diabète gestationnel est 1.5 fois supérieure à celle du groupe contrôle (25.9%) alors même que l'IMC moyen est de 25.6 kg/m². Ils concluent que le SOPK est un facteur de risque indépendant de diabète gestationnel (11,92).

Les dosages hormonaux n'ont pas été contributifs pour le diagnostic ce qui est bien décrit dans la littérature (30). L'augmentation de la testostérone plasmatique paraît le reflet de l'augmentation de la SHBG lors de la grossesse. En calculant la testostérone biodisponible, les taux restent au dessus les valeurs en dehors de la grossesse. Il aurait été intéressant d'avoir un groupe contrôle en particulier pour comparer les valeurs de la testostérone afin de définir des seuils pathologiques lors de la grossesse. Par ailleurs chez cette patiente, on note une franche hyperandrogénie associant à l'augmentation de la testostérone biodisponible une nette élévation de l'androstènedione ($\Delta 4\text{-A}$) contrairement à toutes les autres patientes de cette étude. Cette patiente devra être revue en consultation pour éliminer une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase.

Le taux de SHBG paraît abaissé dans le groupe SOPK apparenté dans sa forme complète par rapport au groupe SOPK mais bien supérieur aux valeurs en dehors de la grossesse. De même les taux de testostérone totale et biodisponible moyenne sont augmentées dans la forme complète par rapport aux patients non SOPK. Même si cette différence ne paraît pas significative, il est difficile de conclure car nous avons un petit nombre de cas. Ces variations ont été retrouvées dans l'étude chinoise. Dans une étude norvégienne sur 273 femmes ayant un SOPK documenté et un diabète gestationnel, les taux moyens de SHBG sont de 213 nmol/L et ceux de testostérone plasmatique de 4.4 nmol/(12). En dehors de la grossesse, un taux faible de SHBG est associé à une augmentation du diabète de type II, il serait peut être utile dans l'évaluation du sur-risque d'évolution précoce vers un diabète de type II en post-partum pour nos patientes. Cette hypothèse justifie à elle seule d'un travail de recherche ultérieur.

Dans notre étude, les patientes du groupe SOPK apparenté n'ont pas été diagnostiquées plus précocement pour leur diabète gestationnel. Cependant nous ne connaissons que le résultat de six patientes au dépistage du premier trimestre alors que 76 % de notre population a dû en bénéficier selon les recommandations puisque leur IMC était supérieur à 25 kg/m². Il serait intéressant de dépister nos patientes SOPK apparenté lors de leur prochaine grossesse par une glycémie à jeun au premier trimestre.

5.4 IMC

Dans notre étude, 39% des patientes étaient obèses avant leur grossesse ce qui est une proportion trois fois plus élevée que dans la population générale française. En effet d'après l'étude ObEpi 2012, on note 11.1% de femmes obèses entre 25 et 34 ans. Une étude américaine retrouve un taux d'obésité de 30% dans un groupe de 4830 femmes souffrant d'un diabète gestationnel (93). Il semble donc que dans notre étude, il existe un taux obésité bien supérieur à celui de la population générale même dans le groupe spécifique des femmes présentant un diabète gestationnel. La population obèse de notre étude ont eu recours en majorité à une insulinothérapie.

L'IMC moyen de la population SOPK apparenté est augmenté par rapport à celui de la population non SOPK (30.3 vs 27. Kg/m²) ce qui repose la question de l'interaction entre SOPK et obésité. Cependant on note que les patientes SOPK apparenté de poids normal sont plus traitées par insuline que dans la population non SOPK. Le SOPK paraît donc une explication de cette résistance à l'insuline marquée chez des patientes sans surpoids dont la marge nutritionnelle est souvent faible. Ainsi le SOPK semble être un facteur de risque de diabète gestationnel indépendant du poids. Néanmoins du fait du petit nombre de cas dans notre étude, aucune conclusion ne paraît valable pour des sous-groupes. Une autre difficulté d'interprétation est secondaire au fait de retenir une forme purement gynécologique. De ce fait toutes les patientes ayant bénéficié d'une PMA sont réparties dans le groupe SOPK apparenté. Ainsi une des patientes sur les trois de poids normal sous insuline a bénéficié d'une FIV ce qui augmente sa résistance à l'insuline donc probablement la sévérité de son diabète gestationnel.

Une question reste ouverte est celle du devenir des enfants sur le plan métabolique nés dans ce contexte de résistance à l'insuline. En effet, la littérature évoque une augmentation de l'obésité chez les enfants des patientes ayant présenté une obésité antérieure à la grossesse même sans contexte de diabète gestationnel (21). Au sein de notre population ayant pu renseigner cette information, les mères obèses avant la grossesse avaient un poids de naissance physiologique avec un poids moyen de 3317.5g. L'impact serait à réévaluer à l'adolescence afin de voir si au moment de la puberté, il pourrait s'exprimer une prédisposition au SOPK, à l'obésité ou dyslipidémie en lien avec cette exposition.

VI. Conclusion

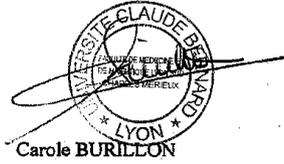
Dans le contexte actuel d'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type II, il paraît un enjeu majeur de comprendre l'implication de la résistance à l'insuline dans ses différentes expressions cliniques. Nous avons recherché dans ce travail de thèse la prévalence du Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) dans une population de femmes consultant en endocrinologie pour prise en charge d'un diabète gestationnel. En effet la résistance à l'insuline est associée aux anomalies métaboliques du SOPK et induit un risque potentiel de développer un diabète gestationnel dont on sait qu'il augmente la morbidité néonatale.

Dans notre étude, de 46 patientes présentant un diabète gestationnel nous avons retenu sur les antécédents déclaratifs des patientes 18 cas de SOPK dont 8 avec une forme sévère associant signes d'hyperandrogénie, cycles menstruels irréguliers et recours à la Procréation Médicale Associée (PMA). Si la prévalence du SOPK a été évaluée en Europe de 6 et 12 % de la population normale, nous retrouvons une prévalence beaucoup plus élevée de SOPK dans la population de diabète gestationnel. De façon intéressante, le recours à l'insulinothérapie chez les patientes de poids normal a été observé chez 4 patientes dont 3 avec une forme sévère de SOPK ce qui pourrait traduire dans ces cas la gravité de la résistance à l'insuline. Ainsi, le contexte clinique de SOPK au cours du diabète gestationnel incite à recommander un suivi métabolique rapproché.

Le lien entre résistance et SOPK nécessite encore des recherches pour mieux comprendre leurs intrications mutuelles dans la physiopathologie du SOPK et les conséquences à long terme des anomalies métaboliques pour les patientes, notamment dans le risque de développer un diabète ou une maladie cardiovasculaire. L'hyperandrogénie joue un rôle essentiel dans le SOPK mais il reste de diagnostic difficile que ce soit sur les signes cliniques ou l'identification biologique par le dosage de la testostérone. Pour la grossesse, il paraît essentiel de définir les limites normales de la testostérone afin d'apporter un élément complémentaire au diagnostic étiologique du diabète gestationnel.

La reconnaissance des populations à risque de développer un diabète gestationnel est une aide à la mise en place de mesures hygiéno-diététiques de prévention qui visent à réduire les complications. Nous intéresser à ces pathologies, les dépister et accompagner les patientes dans les modifications des habitudes de vie qu'elles impliquent rentre ainsi exactement dans notre mission de prévention.

Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Maïeutique
Lyon-Sud Charles Mérieux



Le Président de la Thèse
Pr Michel PUGEAT

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 21 05 2014

Vu, le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Unités Médicales



THESE SOUTENUE par Mme Marianne CROS née le 08/02/1984.

VII. Bibliographie

1. Kahn R. Metabolic syndrome—what is the clinical usefulness? *The Lancet*. 13 juin 2008;371(9628):1892–1893.
2. Borrell LN, Samuel L. Body Mass Index Categories and Mortality Risk in US Adults: The Effect of Overweight and Obesity on Advancing Death. *Am J Public Health*. mars 2014;104(3):512–519.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. EXecutive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii). *JAMA*. 16 mai 2001;285(19):2486–2497.
4. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2005;90(4):1929–1935.
5. Rabasa-Lhoret R, Bastard J-P, Jan V, Ducluzeau P-H, Andreelli F, Guebre F, et al. Modified Quantitative Insulin Sensitivity Check Index Is Better Correlated to Hyperinsulinemic Glucose Clamp than Other Fasting-Based Index of Insulin Sensitivity in Different Insulin-Resistant States. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2003;88(10):4917–4923.
6. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2004;89(9):4588–4593.
7. group TREP consensus workshop. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 1 janv 2004;19(1):41–47.
8. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 24 mars 2005;352(12):1223–1236.
9. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 31 août 2007;370(9588):685–697.
10. Physiopathologie du diabète gestationnel [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/114603/article/physiopathologie-du-diabete-gestationnel>
11. Anttila L, Karjala K, Penttilä RA, Ruutiainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. juill 1998;92(1):13–16.
12. Helseth R, Vanky E, Salvesen Ø, Carlsen SM. Gestational diabetes mellitus among Norwegian women with polycystic ovary syndrome: prevalence and risk factors according to the WHO and the modified IADPSG criteria. *Eur J Endocrinol*. 7 janv 2013;169(1):65–72.
13. Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyapalan T. Pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):37–43.
14. Wang Y, Zhao X, Zhao H, Ding H, Tan J, Chen J, et al. Risks for Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy-Induced Hypertension Are Increased in Polycystic Ovary Syndrome. *BioMed Res Int* [Internet]. 25 nov 2013 [cité 21 févr 2014];2013. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/182582/abs/>

15. Vanky E, Stridsklev S, Skogøy K, Kleggetveit O, Hjelle S, Brandis PV, et al. PCOS – what matters in early pregnancy?– data from a cross-sectional, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(4):398–404.
16. Le diabète gestationnel, texte des recommandations. *Journal de Gynécologie Obstétrique : Biologie de la Reproduction.* 2010;S338–S342.
17. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2578–2588.
18. Decanter c. Le syndrome des ovaires polykystiques : quels protocoles en FIV et hors-FIV ? *Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction. Service de Gynécologie endocrinienne et médecine de la Reproduction, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille; juin 2005;196–203.*
19. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary Composition in Restoring Reproductive and Metabolic Physiology in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2003;88(2):812–819.
20. Legro RS. Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment. *Semin Reprod Med.* déc 2012;30(6):496–506.
21. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen A-L, Laitinen J, Järvelin M-R, et al. Risks of Overweight and Abdominal Obesity at Age 16 Years Associated With Prenatal Exposures to Maternal Prepregnancy Overweight and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 5 janv 2010;33(5):1115–1121.
22. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ [Internet].* 2010 [cité 21 févr 2014];340. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848718/>
23. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Esmailzadeh A. The effect of DASH diet on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 15 janv 2014;
24. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased Risk of Cardiovascular Disease in Young Women Following Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* août 2008;31(8):1668–1669.
25. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* juill 2003;52(7):908–915.
26. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4546–4556.
27. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2004;89(6):2745–2749.
28. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2000;85(7):2434–2438.
29. Balen AH, Laven JSE, Tan S-L, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 11 janv 2003;9(6):505–514.

30. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* juin 2005;83(6):1717-1723.
31. Mehrabian F, Rezae M. Sex hormone binding globulin measurement before conception as a predictor of gestational diabetes in women with polycystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* août 2013;18(8):637-640.
32. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [Internet]. [cité 3 mars 2014]. Disponible sur: <http://eipf.bas.roche.com/fmfiles/re7199006/obepi2012/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6>
33. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* oct 2012;33(5):812-841.
34. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Alvero R, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril.* janv 2014;101(1):258-269.e8.
35. Bruyneel A, Catteau-Jonard S, Decanter C, Clouqueur E, Tomaszewski C, Subtil D, et al. Syndrome des ovaires polymicrokystiques : une pathologie à risque obstétrical ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2014;42(2):104-111.
36. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril.* oct 2010;94(5):1805-1811.
37. INSERM. Les troubles de la fertilité : Etat des connaissances et pistes pour la recherche. Agence de la Biomédecine; 2011.
38. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* 12 janv 2001;16(12):2606-2609.
39. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 11 janv 2006;12(6):673-683.
40. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2011;204(6):558.e1-6.
41. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2 janv 2001;16(2):226-229.
42. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update.* 11 janv 2001;7(6):522-525.
43. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *The Lancet.* 24 mai 2003;361(9371):1810-1812.
44. Li X, Shao R. PCOS and obesity: insulin resistance might be a common etiology for the development of type I endometrial carcinoma. *Am J Cancer Res.* 15 janv 2014;4(1):73-79.

45. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *The Lancet*. 13 juin 2008;371(9628):1927-1935.
46. Kent SC, Legro RS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Adolesc Med Phila Pa*. févr 2002;13(1):73-88, vi.
47. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women¹. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 1999;84(1):165-169.
48. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an Association between Metabolic Cardiovascular Syndrome and Coronary and Aortic Calcification among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2004;89(11):5454-5461.
49. Mm O, Rg S, Gg G, Ba M, Lb L, Ns G, et al. Role of 24-hour monitoring in assessing blood pressure changes in polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)*. déc 2002;45(3):21-25.
50. Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod*. 3 janv 2001;16(3):556-560.
51. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol*. sept 2007;47(3):412-417.
52. Karoli R, Fatima J, Chandra A, Gupta U, Islam F, Singh G. Prevalence of hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2013;6(1):9-14.
53. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness: Role of Insulin Resistance¹. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2001;86(2):517-520.
54. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*. sept 2002;3(5):401-404.
55. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A Modern Medical Quandary: Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Oral Contraceptive Pills. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2003;88(5):1927-1932.
56. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. févr 1996;51(2):188-215.
57. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of Spironolactone, Flutamide, and Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial¹. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2000;85(1):89-94.
58. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal Androgen Excess in the Polycystic Ovary Syndrome: Sensitivity and Responsivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis¹. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 1998;83(7):2317-2323.

59. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* mars 2004;81(3):630-637.
60. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cité 21 mars 2014]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003053.pub5/abstract>
61. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1996;81(9):3299-3306.
62. O'SULLIVAN JB, MAHAN CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.* juin 1964;13:278-285.
63. Murgia C, Berria R, Minerba L, Mallocci B, Daniele C, Zedda P, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Sardinia Results from an early, universal screening procedure. *Diabetes Care.* 7 janv 2006;29(7):1713-1714.
64. Ignell C, Claesson R, Anderberg E, Berntorp K. Trends in the prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Sweden, 2003-2012. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;n/a-n/a.
65. Vambergue A. Le diabète gestationnel. *Médecine clinique, Endocrinologie Diabète.* févr 2011;26-32.
66. Panel IA of D and PSGC. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* 3 janv 2010;33(3):676-682.
67. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2002;186(4):751-756.
68. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
69. Long H, Cundy T. Establishing Consensus in the Diagnosis of Gestational Diabetes Following HAPO: Where Do We Stand? *Curr Diab Rep.* 1 févr 2013;13(1):43-50.
70. Weinert LS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy Comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care.* 7 janv 2010;33(7):e97-e97.
71. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-2486.
72. Georgia S, Bhushan A. Pregnancy hormones boost beta cells via serotonin. *Nat Med.* juill 2010;16(7):756-757.
73. Piva I, Erle G, Thiella M, Lora L, Strazzabosco M, Siculo N, et al. A study on the hyperinsulinism of late pregnancy. *J Endocrinol Invest.* nov 1991;14(10):807-814.

74. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*. nov 1997;20(11):1717-1723.
75. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Complications maternelles du diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2010;39(8, Supplement 2):S171-S188.
76. Khambalia AZ, Ford JB, Nassar N, Shand AW, McElduff A, Roberts CL. Occurrence and recurrence of diabetes in pregnancy. *Diabet Med*. 2013;30(4):452-6.
77. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 29 mai 2009;373(9677):1773-1779.
78. Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjou MC, Biauxque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med*. 2008;25(1):58-64.
79. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2008;198(5):517.e1-517.e6.
80. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab*. déc 2010;36(6 Pt 2):617-627.
81. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ*. 2 août 1997;315(7103):275-278.
82. Heude B, Thiebaugeorges O, Goua V, Forhan A, Kaminski M, Foliguet B, et al. Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J*. févr 2012;16(2):355-363.
83. Torlone E, Cianni GD, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. *Acta Diabetol*. 1 sept 2009;46(3):163-172.
84. Hod M, Mathiesen ER, Jovanovic L, McCance DR, Ivanisevic M, Duran-Garcia S, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. janv 2014;27(1):7-13.
85. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al. Maternal Efficacy and Safety Outcomes in a Randomized, Controlled Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin in 310 Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. oct 2012;35(10):2012-2017.
86. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, Bonomo M, Di Benedetto A, Napoli A, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med*. août 2008;25(8):993-996.
87. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-2015.
88. O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem*. 5 janv 1991;37(5):667-672.

89. Kuijper E a. M, Ket JCF, Caanen MR, Lambalk CB. Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 1 juill 2013;27(1):33-63.
90. Morris PD, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. A mathematical comparison of techniques to predict biologically available testosterone in a cohort of 1072 men. *Eur J Endocrinol*. 8 janv 2004;151(2):241-249.
91. Ronde W de, Schouw YT van der, Pols HAP, Gooren LJG, Muller M, Grobbee DE, et al. Calculation of Bioavailable and Free Testosterone in Men: A Comparison of 5 Published Algorithms. *Clin Chem*. 9 janv 2006;52(9):1777-1784.
92. Chan CCW, Ng EHY, Tang O-S, Lee C-P, Ho P-C. The prevalence of polycystic ovaries in Chinese women with a history of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 1 janv 2006;22(9):516-520.
93. Yogev Y, Langer O. Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2008;137(1):21-26.

ANNEXE

PROTOCOLE DIABETE GESTATIONNEL ET SOPK Questionnaire médical à remplir par le médecin

Evaluation de la fréquence du SOPK parmi les patientes présentant un diabète gestationnel

NOM
PRENOM
DDN

Date d'hospitalisation

SOPK identifié avant la grossesse : OUI NON

Poids de naissance de la patiente : g

A terme

Née avant terme, préciser : SA

Non connu

Age des premières règles :

Cycles menstruels avant la prescription et à l'arrêt de la pilule

Réguliers

Irréguliers

Oligoménorrhée

Aménorrhée

ATCD d'hyperandrogénie

-Hirsutisme : OUI NON

-Acné récidivante : OUI NON

IMC avant la grossesse :

Poids avant la grossesse :

Taille :

Gestité : Parité :

Délai de conception de la grossesse en cours :

ATCD d'infertilité :

Délai de conception > 1 an pour les grossesses antérieures : OUI NON

Stimulation, induction de l'ovulation, CLOMIDE : OUI NON

IUI ou FIV : OUI NON

Résultats des dosages biologiques :

Testostérone totale : SHBG :

Androstènedione ($\Delta 4$ -A): DHAS :

CROS Marianne: Prévalence du Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) chez les patientes souffrant d'un diabète gestationnel: étude descriptive dans le service d'endocrinologie du Groupement Hospitalier Lyon Est de mars à septembre 2012.

Nbr f. ill. tab. Th.Med : Lyon 2014 n°

Résumé:

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence du syndrome des ovaires polykystiques chez les patientes souffrant de diabète gestationnel. L'objectif secondaire, du fait de la résistance à l'insuline décrite au cours du SOPK est de savoir si le diagnostic rétrospectif de SOPK au cours du diabète gestationnel influence l'orientation du traitement, notamment le recours à l'insulinothérapie.

Il s'agit d'une étude prospective, déclarative et descriptive unicentrique portant sur 46 patientes ayant un diabète gestationnel. Les patientes recrutées étaient évaluées par un questionnaire et de dosages hormonaux des androgènes (testostérone, DHEAS, $\Delta 4$ -A) et de la SHBG, protéine de transport de la testostérone. Le diagnostic de SOPK apparenté a été établi à partir des deux critères de Rotterdam à l'exception de l'aspect échographique des ovaires. Une patiente a été classée SOPK si ses cycles menstruels étaient irréguliers (moins de 6-8 menstruations annuels) et si elle présentait des signes cliniques d'hyperandrogénie (hirsutisme) ou une élévation des androgènes. Les antécédents de recours à la Procréation Médicale Assistée ont été retenus comme une cause potentielle de SOPK.

Dans cette population, 18 patientes soit 39.1% de notre étude présentent un tableau évocateur d'un SOPK toutes formes confondues. 16 patientes soit 34% de la population de l'étude ont bénéficié d'une insulinothérapie introduite en moyenne à 28 SA. De façon intéressante, le recours à l'insulinothérapie chez les patientes de poids normal a été observé chez 4 patientes dont 3 avec une forme sévère de SOPK. Le pourcentage de femmes obèses est de 39 %.

Si la prévalence du SOPK a été évaluée en Europe de 6 et 12 % de la population normale, nous retrouvons une prévalence beaucoup plus élevée de SOPK dans la population de diabète gestationnel. Ainsi, le contexte clinique de SOPK au cours du diabète gestationnel incite à recommander un suivi métabolique rapproché.

Mots clefs: Diabète gestationnel/ gestational diabete mellitus, SOPK/ PCOS

Jury: Mr le Pr Michel PUGEAT (Président) U.F.R. Médecine LYON EST

Mme le Pr Martine LAVILLE UFR Médecine LYON SUD

Mr le Pr Olivier DUPUIS UFR Médecine LYON SUD

Mme le Dr Laetitia GARBY (directrice de thèse) UFR Médecine LYON EST

Date de soutenance: le 24 juin 2014 **Adresse de l'auteur:** malicros@gmail.com