

M.Azgal ^a(Mme), N.Bouhours-Nouet ^a(Dr), O.Camard ^c(Dr), I.ALLIX ^b(Dr), R.Coutant ^a(Pr).

a : Service d'endocrinologie pédiatrique CHU Angers; b: Service d'endocrinologie diabétologie nutrition CHU Angers; c: Service de pédiatrie Niort;

INTRODUCTION

L'insulinoresistance est le plus souvent retrouvée en cas de syndrome métabolique .

Cependant lorsqu'elle est d'origine génétique l'indice de masse corporelle est normal et elle peut être accompagnée d'un acanthosis nigricans, hyperandrogénie et hyperinsulinisme.

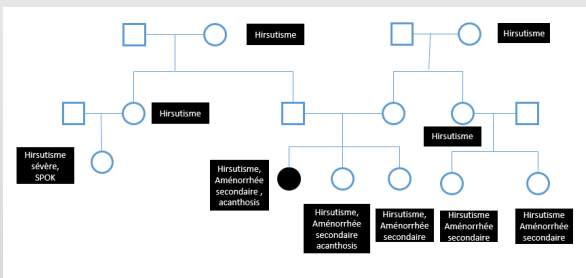
Nous rapportons le cas de deux familles chez qui l'histoire clinique et les examens biologiques ont fait suspecter une anomalie sur la voie de signalisation de l'insuline. L'insulinoresistance est un facteur aggravant le SOPK.

Case report 1

• Jeune fille de 16 ans et demi (née eutrophe) adressée pour aménorrhée secondaire, hyper androgénie clinique et acanthosis nigricans .

• Pas d'antécédent médico-chirurgical notable.

• Antécédents familiaux:



• **Clinique** : 44,7 kg, 158,8 cm soit un BMI à 17,7 kg/m², acanthosis nigricans axillaire et inguinal léger, acné minime, hirsutisme discret (score de Ferriman à 7), puberté A4P4S4, pas de lipodystrophies.

• **Biologie** :

• GAJ : 0,76 g/dl

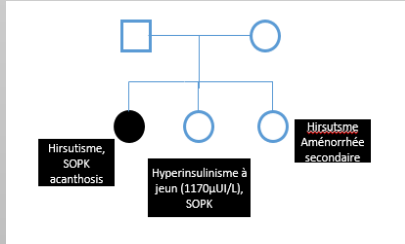
• Insulinémie à jeun: 170µU/L

• un Test HGPO est réalisé:

| HGPO | T0 | T30 | T60 | T90 | T120 |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| glycémie (g/L) | 0,72 | 1,51 | 1,13 | 1,15 | 1,04 |
| Insulinémie (µU/L) | 81 | 1000 | 1120 | 1080 | 1400 |

• Testostéronémie augmentée à 0,6ng/ml, AMH augmentée à 23,95 ng/ml, 17OHP normal

• **Echographie pelvienne** : ovaire droit à 9cm² et gauche à 8cm² : en faveur d'ovaires poly kystiques



Exploration des apparentés

Au total:
hyperinsulinisme sévère
avec BMI normal, SOPK
et tableau de SOPK
familial

Suspicion d'une anomalie sur la voie de signalisation de l'insuline : Analyse du gène du récepteur à l'insuline

Mutation heterozygote du gène INSR exon 17 (3164c>T)
Mutations décrites dans les syndromes d'insulinoresistance de type A

Traitement: **amélioration de l'insulinosensibilisation par Metformine, et de l'hirsutisme par androcur/provames**

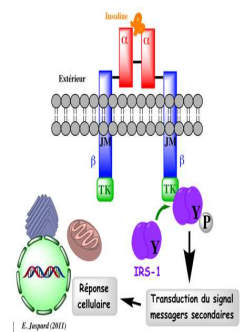
Discussion

Insulinoresistance est un facteur aggravant le SOPK:

plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises.

Dans les cas des syndromes d'insulinoresistance extrême, l'oligo-anovulation est plus sévère et donc les patientes sont plus à risque d'hyperplasie endométriale.

Traitement insulinosensibilisateur type Metformine Effets du myo-inositol(second messenger de l'insuline) 4g/j? meilleure tolérance que la metformine mais niveau de preuve encore faible. Pundiret al. BJOG 2017

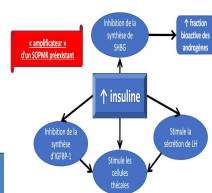


Le récepteur humain de l'insuline est composé de 4 peptides glycosylés reliés par des ponts disulfures:

-2sous unités alpha qui assurent la fixation de l'hormone aux tissus

-2 sous unités beta avec une activité TK

Les mutations décrites touchent la sous unités beta et sont dites dominantes négatives.



Noter et al. JEM 2006
Dard et al. Clin Res 1997
Ailhaud et al. Ann NY Acad Sci 1999
Pondre et al. Endocr Rev 2009

Case report 2

• Jeune fille de 13 ans adressée pour retard statural à -2,5 DS avec RCIU(44cm à terme), sans antécédents médico-chirurgicaux.

• **Clinique** : 33,6 kg, 142,5 cm soit un BMI à 17,2 kg/m², puberté A2P3S3, examen clinique normal.

• **Biologie** :

• IGF1 : 307 ng/ml

• Test hypoglycémie insulinique sur GH : Absence d'hypoglycémie avec nadir de glycémie à 0,68 g/dl, pic GH à 24 UI/L

• Elle consulte de nouveau à l'âge de 16 ans pour acanthosis nigricans axillaire et inguinal marqué, aménorrhée primaire sans hyperandrogénie clinique (score de Ferriman à 4), BMI normale ,pas de lipodystrophies.

Biologie :

• HBA1c normale, bilan lipidique normale

• Testostéronémie limite haute à 0,5 ng/ml, FSH 4,7 UI/L LH 11,8 UI/L SDHEA 4mg/L 17OHP 1,48µg/L

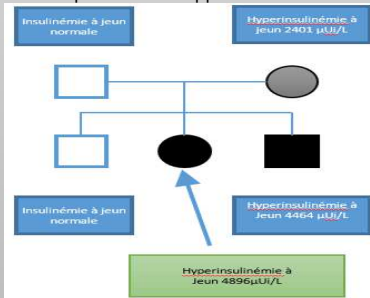
• Test HGPO :

| HGPO | T0 | T30 | T60 | T90 | T120 |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| glycémie (g/L) | 0,67 | 1,43 | 2,0 | 1,60 | 1,34 |
| Insulinémie (µU/L) | 102 | 3100 | 6500 | 7900 | 3100 |

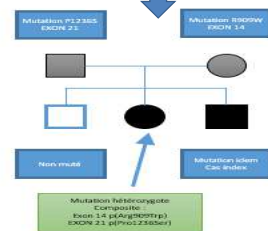
• **Echographie pelvienne**: ovaire Droit à 9,5cm² et

Gauche à 8cm² évoquant des ovaires poly kystiques.

Exploration des apparentés



Au total:
RCIU avec absence
d'hypoglycémie au test
hypoinsulinique,
hyperinsulinisme et SOPK
avec BMI normal



A RETENIR:

Absence d'hypoglycémie lors d'un test hypoinsulinique dans un contexte de RCIU sans rattrapage

SOPK avec BMI normal et tableau familial :
MESURE DE L'INSULINEMIE A JEUN: en cas de valeur élevée, explorer la voie de signalisation de l'insuline