



**HAL**  
open science

## Diabète de type 1 et puberté : étude en pratique clinique auprès de 43 jeunes filles

Anne Oberdoerffer Buessler

► **To cite this version:**

Anne Oberdoerffer Buessler. Diabète de type 1 et puberté : étude en pratique clinique auprès de 43 jeunes filles. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932132

**HAL Id: hal-01932132**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932132v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2016

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Pédiatrie  
par

**Anne OBERDOERFFER BUESSLER**

le 13 Octobre 2016

### **DIABETE DE TYPE 1 ET PUBERTE :**

Etude en pratique clinique auprès de 43 jeunes filles

Examineurs de la thèse :

M. B. LEHEUP

Professeur

Président

M. B. GUERCI

Professeur

Juge

M. C. SCHWEITZER

Professeur

Juge

Mme. S. JELLIMANN

Docteur en médecine

Directeur et juge



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY  
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE  
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD  
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN  
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE  
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU  
 Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
 Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
 Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ  
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET  
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT  
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Président de Thèse**  
**Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP**  
Professeur de Génétique et Officier des Palmes Académiques

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Nous avons eu la chance de bénéficier de la grande qualité de votre enseignement, notamment en participant à vos consultations durant l'internat.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Bruno GUERCI**

Professeur d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse et de l'intérêt que vous y avez porté.

Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles et pédagogiques au cours de notre stage d'interne.

Nous vous prions de bien vouloir recevoir l'expression de toute notre gratitude.

**A notre Maître et Juge**  
**Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER**  
Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions d'avoir honoré de votre attention ce travail en acceptant de participer à notre jury de thèse.

Nous avons été sensibles à votre sens de la pédagogie, votre écoute et votre disponibilité tout au long de notre internat.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

## **A notre Juge**

**Madame le Docteur Stéphanie JELLIMANN**

Docteur en Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de nous confier ce travail et de nous avoir accompagnés dans sa réalisation.

Nous vous sommes très reconnaissants de nous avoir fait découvrir le monde de la diabétologie pédiatrique. Cette formation à vos côtés a été très enrichissante, grâce à vos qualités humaines, professionnelles et votre grande gentillesse.

Veillez accepter toute notre reconnaissance et notre profond respect.

**A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail,**

**A toutes les personnes qui ont participé à ma formation, professeurs, praticiens hospitaliers et assistants,**

**Ainsi qu'aux équipes paramédicales rencontrées au cours de mon internat,**

**Merci !**

**A Aurélien,**

Tu me soutiens dans tous mes projets et tu me rassures lorsque je doute. Avec toi, j'ai le sentiment que tout est réalisable ! Merci d'être toujours là, dans les bons moments, comme dans les plus difficiles.

Je t'aime !

**A ma Maman,**

Rien ne serait possible sans ton amour, ton soutien et ta confiance. Tu m'as permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. Tu es toujours disponible pour m'écouter et me conseiller.

Je te remercie pour tout, je t'aime.

**A Mamie et Nonno,**

J'ai passé de si bons moments avec vous, en jardinant, en faisant la cuisine (hum... les bonnes pâtes maison !), en jouant aux cartes (surtout à la scopa !) Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi.

Nonno, j'aurais beaucoup aimé que tu sois là aujourd'hui, mais tu es toujours présent dans mon cœur.

**A Parrain,**

Merci pour ton soutien pendant toutes ces années !

**A Belle-maman et Beau-papa,**

Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille !

**A Thibaut, Nicolas et Marion,**

Vous êtes les frères et sœurs que j'ai toujours rêvé d'avoir !

**Aux amis de longue date**, Véro, Christiane, Sonia, Félix, Claudette, Evelyne,

Merci pour votre soutien durant toutes ces années !

**A mes amis depuis ces 10 longues années d'études**, Pauline (Voisine chérie !), Sonia, Julien, Matthieu (Fokounet !), P'tit Matthieu, Stef, Guillaume, Aude, Louis, Nico, Victor,

Nous avons traversé toutes ces années ensemble ! Malgré les kilomètres qui nous séparent, j'espère que l'on restera toujours aussi unis ! A bientôt pour le prochain mariage !

**A mes co-internes de pédiatrie**, Mathilde, Arnaud, Perrine, Stéphanie, Clémence, Isabelle, Aurélie, Isabelle, Maëlle, Karen, Tara, Emilie, Isis,

Merci pour ces 4 années d'internat à vos côtés !

**A mes co-internes de Thionville**, Aurélie, Meryem, Lucas,

Merci pour ce 1<sup>er</sup> semestre de pédiatrie à Thion-Thion !



# *SERMENT*

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Table des matières

ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION .....	18
CONTEXTE DE L'ETUDE .....	19
I) Influence de la puberté sur le diabète de type 1 .....	19
a. Altération de l'équilibre glycémique à la puberté .....	19
b. Insulino-résistance et augmentation des doses d'insuline .....	20
II) Influence du diabète de type 1 sur la puberté .....	21
a. Développement pubertaire et âge de la ménarche .....	21
b. Troubles du cycle menstruel.....	23
c. Hyperandrogénie et syndrome des ovaires polykystiques.....	25
d. Modifications des paramètres auxologiques à la puberté.....	32
ARTICLE.....	36
SYNTHESE ET PERSPECTIVES.....	57
I) Synthèse des résultats de l'étude .....	57
II) Difficultés et limites de l'étude .....	58
a. Effectifs .....	58
b. Données manquantes.....	59
c. Biais de mémoire.....	59
d. Score de Ferriman-Gallwey modifié .....	60
e. Diagnostic de SOPK.....	60
III) Complications induites par les particularités du développement pubertaire, du cycle menstruel et de l'hyperandrogénie .....	60
a. Risque cardiovasculaire.....	60
b. Risque d'ostéoporose .....	61
c. Evaluation de la fertilité ultérieure.....	61
IV) Traitement de l'hyperandrogénie et du SOPK dans le diabète de type 1 .....	62
a. Metformine.....	62
b. Contraception et traitement anti-androgènes.....	63
c. Mesures cosmétiques.....	63
V) Perspectives d'études .....	64
CONCLUSION .....	65
BIBLIOGRAPHIE.....	66
ANNEXES.....	76

## **ABREVIATIONS**

AAA : American Academy of Pediatrics

ADA : American Diabetes Association

AE-PCOS : Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DS : Déviation Standard

EBCT : Electron Beam Computed Tomography (tomographie axiale par faisceau d'électrons)

ET : Ecart-Type

FAI : Free Androgen Index (Index des Androgènes Libres)

FSH : Hormone de Stimulation Folliculaire

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1

IGFBP-1 : Insulin-like Growth Factor Binding-Protein 1

ISPAD: International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes

LH : Hormone Lutéinisante

NHANES: National Health and Nutrition Examination Surveys

NIH: National Institute of Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SDHEA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone

SHBG : Sex Hormone-Binding Globulin

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

## INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est une pathologie de plus en plus fréquente chez les enfants, notamment chez ceux de moins de 5 ans. En France, en 2004, son incidence était de 13 à 14 nouveaux cas pour 100 000 enfants par an et elle progresse chaque année de plus de 3% (1–3).

La puberté est une période de la vie importante, marquée par des bouleversements hormonaux, amenant à des modifications physiques, psychologiques, mais également sur le versant biologique. Son impact est encore plus important chez les patientes diabétiques de type 1, car elle a des effets sur leur équilibre glycémique (4). Il paraît donc primordial de connaître les conséquences de la puberté sur le diabète de type 1, de façon à les anticiper et à prévenir la survenue des complications.

D'autre part, cette maladie chronique peut influencer le développement pubertaire, avec notamment une ménarche plus tardive, l'existence de troubles du cycle ou de signes d'hyperandrogénie (5). Il est important de connaître ces éléments, de comprendre les facteurs influençant leur survenue, afin de mieux les diagnostiquer, les prendre en charge, mais aussi mieux les prévenir.

Les objectifs de cette thèse étaient donc de décrire chez des patientes diabétiques de type 1, âgées de 12 à 25 ans, au cours de leur suivi habituel, le déroulement de la puberté, les cycles menstruels, les signes cliniques d'hyperandrogénie et les données auxologiques. Les caractéristiques cliniques et biologiques des patientes étaient aussi comparées en fonction des troubles du cycle et de l'hyperandrogénie.

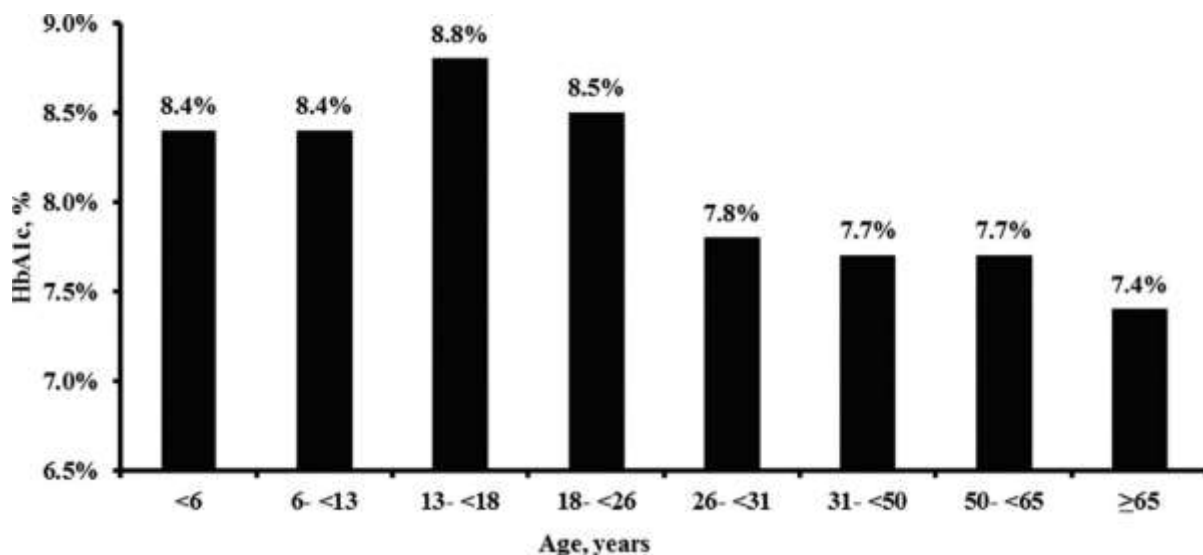
## CONTEXTE DE L'ETUDE

### I) Influence de la puberté sur le diabète de type 1

#### a. Altération de l'équilibre glycémique à la puberté

L'équilibre glycémique dans le diabète est jusqu'à présent évalué grâce à l'hémoglobine glyquée (ou HbA1c). Il s'agit du produit de la réaction entre l'hémoglobine A (au niveau des chaînes bêta) et le glucose. L'HbA1c est directement proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le sang et la molécule de glucose reste liée à l'hémoglobine pendant toute la durée de vie du globule rouge (3 mois). La mesure de l'HbA1c reflète donc la glycémie moyenne d'une personne au cours des 3 derniers mois. En France, d'après la HAS, l'objectif d'HbA1c recommandé dans le diabète de type 1 pour les adultes et les enfants est : < 7,5%. L'ISPAD (International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes) et l'ADA (American Diabetes Association) s'accordent sur cette valeur en pédiatrie (6,7).

A l'adolescence, au moment de la puberté, les études montrent une altération de l'équilibre glycémique (8–10). Clements et al. remarquent que l'HbA1c augmente à partir de l'âge de 10 ans jusque 16-17 ans, elle se stabilise ensuite, puis décroît progressivement (11). Beck et al. font la même constatation sur leurs 25 833 patients, avec une HbA1c qui varie selon la classe d'âge, est la plus haute chez les 13-18 ans (8.8%), puis diminue après l'âge de 26 ans (4).



*Figure 1 : HbA1c moyenne par classe d'âge*

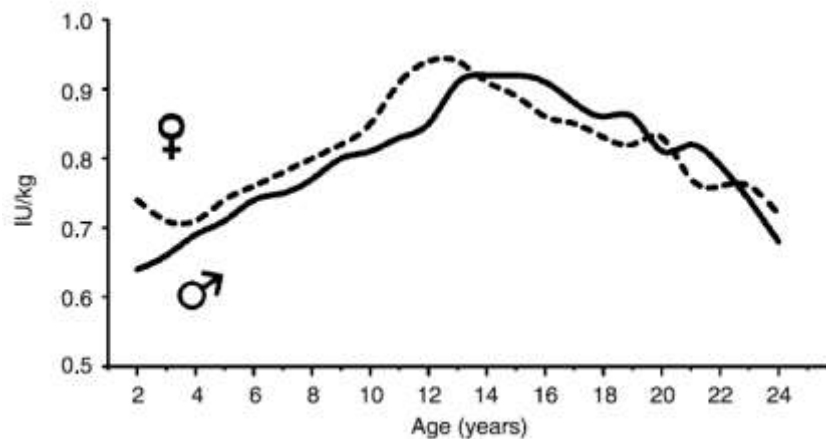
*D'après Beck et al., The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012*

D'après l'ISPAD, l'altération de l'équilibre du diabète peut s'expliquer par plusieurs facteurs (12):

- Le développement d'une insulino-résistance
- Des repas irréguliers, aléatoires
- Une mauvaise adhésion au traitement
- Des troubles du comportement alimentaire
- Des comportements à risque

b. Insulino-résistance et augmentation des doses d'insuline

Lors de la puberté, une insulino-résistance se développe, qui conduit les adolescents à augmenter les doses d'insuline (9,13). L'étude de Wiegand et al., portant sur 22 177 enfants et adolescents diabétiques de 3 à 23 ans, montre que la dose d'insuline en fonction du poids augmente de la petite enfance jusqu'à l'adolescence, puis décroît ensuite. La dose la plus haute est retrouvée à 12 ans chez les filles et à 14 ans chez les garçons.



*Figure 2 : Médiane de la quantité d'insuline (en UI/kg/j), pour les hommes (ligne continue) et les femmes (ligne discontinue)*

*D'après Wiegand et al., European Journal of Endocrinology 2008*

Dans cette même étude, la dose d'insuline est inférieure chez les patients traités par pompe à insuline par rapport aux multi-injections. Le sexe joue également un rôle avec une dose

supérieure chez les filles entre 3 et 13 ans, mais supérieure chez les garçons entre 14 et 18 ans (14).

Ces données sont confirmées dans une publication récente, portant sur des patients traités par pompe à insuline. Ils présentent une augmentation de leurs besoins en insuline à la puberté (0.69 UI/kg/jour avant 7 ans vs 0.90 UI/kg/jour pour les jeunes filles à la puberté) (15).

Reinehr et al. s'intéressent à une éventuelle relation entre l'insulino-résistance et le surpoids dans le diabète de type 1. Les enfants présentant une insulino-résistance (définie par une dose d'insuline  $\geq 1$  UI/kg/j), n'ont pas un IMC (en DS) significativement différent des enfants sans insulino-résistance. Par contre, la dose d'insuline/m<sup>2</sup> est plus élevée chez les enfants obèses (16).

## II) Influence du diabète de type 1 sur la puberté

### a. Développement pubertaire et âge de la ménarche

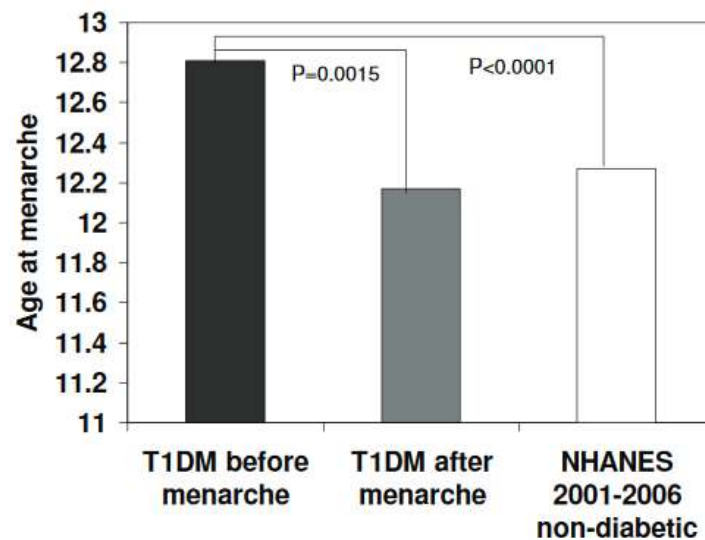
Une revue de la littérature de 2009 conclut que l'âge du début de la puberté chez les jeunes filles diabétiques de type 1 est dans les limites de la normale, mais qu'un retard peut être observé dans le cas d'un mauvais équilibre glycémique (5). Dans l'étude de Codner et al., les jeunes filles diabétiques débutent leur puberté au même âge que les autres ( $9.10 \pm 0.28$  ans chez les diabétiques vs  $8.89 \pm 0.11$  ans dans le groupe contrôle,  $p > 0.05$ ). En revanche, elles atteignent les stades 4 et 5 de Tanner significativement plus tard que le groupe contrôle (17).

D'après Rohrer et al., chez les jeunes filles diabétiques de type 1, l'âge moyen de la thélarche ( $11.4 \pm 1.2$  vs  $10.9 \pm 1.3$  ans,  $p < 0.001$ ), la pubarche ( $11.5 \pm 1.2$  vs  $11.4 \pm 1.1$  ans,  $p < 0.01$ ) et la ménarche ( $13.2 \pm 1.3$  vs  $12.7 \pm 1.1$  ans,  $p < 0.01$ ) est significativement retardé par rapport à la population générale. Cependant, la maturité sexuelle (stade 5 de Tanner) n'est pas retardée. Un taux élevé d'HbA1c et un IMC (en DS) faible sont significativement associés à un début de puberté retardé. Chaque augmentation de l'HbA1c de 1% est associée avec un retard de la ménarche de 0.07 ans, soit environ 25 jours. D'autre part, plus la durée d'évolution du diabète avant la ménarche est élevée, plus le délai d'apparition des premières règles est important. Enfin, dans cet article, les filles traitées avec des doses d'insuline plus importantes avaient leurs premières règles plus tôt (18).

Au cours des dernières années, l'âge de la ménarche a évolué. Les jeunes filles diagnostiquées dans les années 50 étaient réglées environ 2 ans après la population générale (19).

Aujourd'hui, grâce aux nouvelles thérapeutiques, le délai s'est réduit entre 2 et 9 mois en Europe et en Amérique (5,17,19). L'équilibre glycémique joue un rôle dans l'âge de survenue de la ménarche, avec un âge plus tardif lorsque l'HbA1c est élevée (20,21).

Plusieurs articles confirment que les premières règles sont retardées quand le diabète est diagnostiqué avant la ménarche, indépendamment de l'équilibre glycémique ( $12.81 \pm 0.09$  vs  $12.17 \pm 0.19$  ans,  $p = 0.0015$ , d'après Schweiger et al.), et l'âge de la ménarche est négativement corrélé à l'IMC (22–24). Cependant, le surpoids est également corrélé à une ménarche plus précoce dans la population générale (25).



NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys)

*Figure 3 : Age de la ménarche chez les patientes diabétiques de type 1 (selon le moment de la survenue du diabète) et chez les jeunes filles non diabétiques*

*D'après Schweiger et al., Reproductive Biology and Endocrinology 2011*

La ménarche tardive peut avoir des conséquences à long terme. Elle peut en effet être associée à des anomalies de la minéralisation osseuse, ainsi qu'à des troubles du cycle menstruel (5,19,26,27).



## b. Troubles du cycle menstruel

### 1. Définitions

Les troubles du cycle menstruel sont très divers. En ce qui concerne les jeunes filles diabétiques, 4 types de troubles sont plus fréquents ; il s'agit de l'aménorrhée, la polyménorrhée, l'oligoménorrhée et la ménorragie.

Traditionnellement, l'aménorrhée primaire est définie comme l'absence de règles à l'âge de 16 ans. Cependant, il est conseillé de réaliser un bilan en cas d'absence de règles à l'âge de 15 ans ou dans les 3 ans suivant la thélarche (28,29).

L'aménorrhée secondaire correspond classiquement à l'absence de règles depuis 6 mois. L'AAA (American Academy of Pediatrics) recommande néanmoins de considérer également les jeunes filles n'ayant pas leurs règles depuis 3 mois (28,29).

La durée habituelle du cycle menstruel diverge selon les études. Elle est classiquement comprise entre 25 et 45 jours (28–32). L'oligoménorrhée est alors définie par des cycles supérieurs à 45 jours, la polyménorrhée par des cycles inférieurs à 25 jours. Une durée des règles supérieure à 7 jours correspond à une ménorragie (29,33,34).

### 2. Etiologies des troubles du cycle dans la population générale

Les cycles menstruels irréguliers peuvent être expliqués par diverses causes, classées schématiquement en 4 catégories par l'AAA (29):

- La grossesse
- Les causes endocriniennes :
  - o Le diabète mal équilibré
  - o Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)
  - o La maladie de Cushing
  - o Les dysfonctions thyroïdiennes
  - o L'insuffisance ovarienne primitive
  - o Une hyperplasie congénitale des surrénales de découverte tardive
- Les conditions acquises : les médicaments, l'exercice physique en excès, les troubles du comportement alimentaire, le stress
- Les tumeurs (ovariennes, surrénaliennes, prolactinomes)

### 3. Troubles du cycle chez les patientes diabétiques de type 1

Les adolescentes et les jeunes femmes diabétiques de type 1 présentent plus de troubles du cycle menstruel que la population générale (5,19,22,31). L'analyse de Strotmeyer et al. montre que dans un diabète de type 1, le risque de développer un trouble du cycle est augmenté avant l'âge de 30 ans (pour les moins de 20 ans : OR 2.0, 95% IC (1.2-3.2)) et pour les 20-29 ans : OR 2.5, 95% IC (1.6-4.1)) (24).

L'oligoménorrhée est le trouble du cycle le plus fréquent chez les adolescentes diabétiques ; les saignements abondants et la polyménorrhée sont plus rarement décrits (19).

Dans l'étude de Gaete et al., s'intéressant aux patientes âgées de moins de 19 ans, 58.9% des diabétiques de type 1 ont présenté au moins un épisode d'oligoménorrhée pendant les 6 mois de suivi (vs 19.6% dans le groupe contrôle,  $p < 0.001$ , OR 5.9, 95% IC (2.5-13.7)) (31).

Les troubles du cycle chez les patientes diabétiques sont souvent associés à un mauvais équilibre glycémique. Ils augmentent notamment lorsque l'HbA1c dépasse 10% (5,35). L'analyse de Gaete et al. montre que pour chaque pourcentage de plus de l'HbA1c, la durée du cycle menstruel augmente de 5.1 jours. Cependant, dans cette étude, même les patientes avec un contrôle métabolique optimal (HbA1c  $< 7.6\%$ ) ont un risque augmenté d'oligoménorrhée (OR 4.7, 95% IC (1.4-15.7)) (31).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les effets du diabète sur le cycle menstruel.

Tout d'abord, un hypogonadisme hypogonadotrope peut exister chez les femmes dont le diabète est mal équilibré, avec des taux de gonadotrophines abaissés et une diminution du pic de LH. Les données actuelles suggèrent qu'en cas de déficit en insuline, il existe une diminution des stimuli de GnRH (5,36-38).

En dehors de l'hypogonadisme observé dans le cas d'un mauvais contrôle glycémique, l'hyperandrogénie peut également participer aux troubles du cycle. Elle s'explique par l'action de l'insuline exogène sur l'ovaire (cf paragraphe suivant). Récemment, une étude française a comparé des jeunes filles diabétiques avec et sans troubles du cycle. Leurs taux d'HbA1c étaient semblables. Par contre, celles présentant des troubles du cycle avaient une hyperandrogénie biologique, avec des taux de testostérone, androstènedione et FAI (Free Androgen Index) supérieurs (34).

L'hyperglycémie peut également affecter l'ovaire directement. Les modèles murins évoquent des follicules pré-ovulatoires plus petits, un retard dans la maturation des ovocytes et une apoptose augmentée (5,39).

La présence d'un taux élevé d'auto-anticorps ovariens chez les jeunes filles diabétiques de type 1 peut également favoriser la survenue de troubles du cycle. Snajderova et al. retrouvent ces auto-anticorps chez 67.8% des patientes diabétiques contre 4.8% du groupe contrôle (40).

Enfin, les causes rencontrées dans la population générale, comme les troubles du comportement alimentaire ou la dépression, peuvent également favoriser la survenue de troubles du cycle menstruel chez les jeunes femmes diabétiques (29).

A côté des différentes causes décrites précédemment, certaines études trouvent une association entre les troubles du cycle et un IMC plus élevé, une découverte de diabète avant la puberté et une ménarche tardive (22,26,41).

### c. Hyperandrogénie et syndrome des ovaires polykystiques

La puberté est une période de la vie importante, durant laquelle interviennent de multiples bouleversements hormonaux. Les ovaires se mettent à fonctionner, avec la synthèse d'hormones (notamment d'androgènes) d'une part et la folliculogénèse d'autre part. Cette période de la vie est également marquée par une insulino-résistance avec une augmentation des doses d'insuline. L'ensemble de ces modifications peut conduire au développement d'une hyperandrogénie, voire d'un SOPK, avec de multiples conséquences, notamment des troubles du cycle menstruel.

#### 1. Définitions

##### Hyperandrogénie

Les particularités cliniques et biologiques de l'hyperandrogénie chez les patientes diabétiques seront développées dans le chapitre suivant.

Les signes cliniques d'hyperandrogénie comprennent (30):

- Un hirsutisme : il s'agit de la présence de poils dans des régions du corps où normalement seul l'homme en possède. Le score de Ferriman-Gallwey modifié (annexe 4) permet d'en apprécier la sévérité. La pilosité est cotée de 0 (absence de poils) à 4 (pilosité majeure) dans 9 territoires différents (lèvre supérieure, menton, thorax, partie haute du dos, région lombo-sacrée, abdomen supérieur et inférieur, bras, cuisses). Un score supérieur ou égal à 8 définit l'hirsutisme (42,43).
- Une séborrhée et/ou un acné
- Une alopécie
- Une virilisation (musculature masculine, hypertrophie clitoridienne, voix plus grave)
- Des troubles du cycle menstruel (aménorrhée, oligoménorrhée, polyménorrhée)

Les signes biologiques d'hyperandrogénie comprennent classiquement une hausse de (30):

- La testostérone libre et totale : la testostérone circule associée à la SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) et à d'autres protéines comme l'albumine. La mesure de la testostérone libre est plus sensible pour le diagnostic d'hyperandrogénie que la testostérone totale, qui peut être sous-estimée en cas d'obésité ou d'hyperinsulinisme.
- La delta 4-androstènedione
- La déhydroépiandrostérone (DHEA) et le SDHEA (Sulfate de DHEA) (le taux de DHEA a un intérêt limité)

En connaissant la valeur de la testostérone totale, la SHBG permet également de calculer le FAI (Free Androgen Index ou Index des androgènes libres), grâce à la formule :  $(\text{testostérone totale} / \text{SHBG}) \times 100$ , qui permet de mieux apprécier l'imprégnation androgénique.

## Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

La définition du SOPK a évolué à travers le temps. On distingue 3 définitions (30,44):

- La définition de la NIH (National Institute of Health), 1990 :
  - o 1) Une hyperandrogénie clinique et/ou biologique
  - o 2) Une anovulation chronique
  - o 3) A l'exclusion des autres étiologies pouvant expliquer ces troubles, comme les dysfonctions thyroïdiennes ou surrénaliennes
  
- Les critères de Rotterdam, 2003 (45) : présence de 2 des 3 critères suivants :
  - o 1) Oligo- ou anovulation
  - o 2) Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
  - o 3) Ovaires polykystiques (dans au moins un ovaire : présence de  $\geq 12$  follicules, mesurant 2-9 mm de diamètre et/ou volume ovarien augmenté ( $> 10$  mL))
  - o A l'exclusion des autres étiologies (hyperplasie congénitale des surrénales, tumeurs sécrétrices d'androgènes, syndrome de Cushing)

Suite à l'utilisation de ces critères plus larges, par rapport aux critères stricts du NIH, il y a eu une augmentation du nombre de diagnostics de SOPK.

- Ainsi, en 2006, la AE-PCOS (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society) a établi de nouveaux critères (30,46):
  - o 1) Hirsutisme et/ou hyperandrogénie biologique
  - o 2) Dysfonction ovarienne : oligo-anovulation et/ou ovaires polykystiques
  - o 3) A l'exclusion des autres étiologies d'hyperandrogénie et troubles associés (hyperplasie congénitale des surrénales, tumeurs sécrétrices d'androgènes, médicaments à effet androgénique, syndrome de Cushing, syndromes d'insulino-résistance sévère, troubles thyroïdiens, hyperprolactinémie)

## Particularités du diagnostic de SOPK chez l'adolescente

Chez l'adolescente, le diagnostic de SOPK est plus difficile à poser car les caractéristiques de la puberté normale peuvent se superposer aux symptômes de SOPK.

En effet, c'est à cette période de la vie qu'interviennent la synthèse des androgènes par les glandes surrénales et les ovaires. La pilosité se développe, parallèlement à l'acné (44).

D'autre part, les premiers cycles menstruels ne sont pas toujours ovulatoires et sont souvent irréguliers (47). Le diagnostic échographique des ovaires polykystiques est également complexe car l'apparence et le volume ovariens varient au cours de l'adolescence, avec parfois des kystes qui disparaissent spontanément (48). L'échographie est réalisée par voie abdominale et non par voie endovaginale, ce qui rend l'interprétation difficile pour les jeunes filles en surpoids (44).

Les critères diagnostiques à utiliser divergent selon les études. Certaines publications conseillent d'utiliser les critères de Rotterdam, à condition que les 3 points soient validés (49). D'autres préfèrent les critères de la AE-PCOS (44). Dans tous les cas, lorsque le diagnostic est douteux, il est conseillé de surveiller les symptômes et de répéter l'évaluation dans les 6 à 12 mois (44).

### 2. Particularités de l'hyperandrogénie et du SOPK chez les jeunes filles diabétiques de type 1

#### Physiopathologie

Des récepteurs à l'insuline sont présents dans tous les compartiments de l'ovaire. L'insuline stimule la sécrétion des stéroïdes. En effet, la réponse des cellules thécales est augmentée lorsqu'elles sont simultanément exposées à la LH et à l'insuline. Celle-ci agit donc comme une co-gonadotrophine (5,19,50–52). Elle a également des récepteurs au niveau de la granulosa et a un effet sur la folliculogénèse, en permettant le recrutement et la croissance des follicules pré-ovulatoires, en diminuant l'apoptose des follicules ovariens et en stimulant le passage du follicule primordial au follicule primaire (5,19,53).

Ainsi, l'hyperinsulinisme, qu'il soit endogène ou exogène, peut également favoriser la survenue d'une hyperandrogénie et d'un SOPK. Actuellement, les patientes diabétiques de

type 1 sont traitées par une insulinothérapie intensive pour obtenir un contrôle métabolique optimal (54). Cela peut entraîner l'administration de doses supra-physiologiques d'insuline. De plus, l'insuline administrée par voie sous-cutanée n'a pas de premier passage hépatique, ce qui conduit à des taux d'insuline dans la circulation systémique supérieurs. Les ovaires sont alors exposés à des taux plus élevés d'insuline, favorisant donc leur synthèse d'androgènes (5,52).

L'exposition des ovaires à l'insuline exogène augmente encore en cas d'insulino-résistance, qu'elle soit physiologique (puberté) ou pathologique, en cas par exemple d'obésité associée au diabète de type 1 ou de déséquilibre glycémique avec les phénomènes de glucotoxicité (13,19).

D'après Escobar-Morreale, le moment où le diabète est diagnostiqué est important, puisque la découverte de diabète avant la ménarche semble être associée à la survenue du SOPK. Les auteurs ont donc supposé que l'existence d'un hyperinsulinisme exogène lorsque les ovaires commencent à fonctionner au début de la puberté reprogramme la fonction ovarienne, entraînant une hyperandrogénie et un SOPK plus tard dans la vie (55).

### Epidémiologie

En 2000, en Espagne, une étude retrouve une hyperandrogénie chez 38.8% des femmes diabétiques de type 1, âgées de 22.7 ans en moyenne. Le taux de SOPK selon les critères NIH est alors de 18.8% et le taux d'hirsutisme sans troubles du cycle est évalué à 20%. La durée du diabète, l'âge au diagnostic, les doses d'insuline et le contrôle métabolique sont semblables chez les patientes présentant une hyperandrogénie et le groupe témoin (55). (Une étude réalisée la même année en Espagne, auprès de 154 femmes non diabétiques montre un taux de SOPK de 6.5% et d'hirsutisme de 7.1% (56).)

Par la suite, Codner et al. comparent 42 femmes diabétiques de type 1 avec un groupe contrôle de 38 femmes et trouvent un taux d'hirsutisme de 28.6% chez les diabétiques (vs 0% dans le groupe contrôle,  $p < 0.001$ ). En utilisant les critères de Rotterdam, la fréquence du SOPK est de 40.5% chez les femmes diabétiques contre 2.6% dans le groupe contrôle (risque relatif 15.4, 95% IC (2.2-110.2),  $p < 0.0001$ ). L'insulinothérapie intensive (au moins 3 injections d'insuline par jour) est significativement associée au SOPK. Par contre, l'IMC, le rapport tour de taille/tour de hanche, la dose d'insuline, l'HbA1c et le début du diabète avant

la ménarche ne sont pas associés au développement d'un SOPK. Concernant plus spécifiquement la présence d'ovaires polykystiques sur l'échographie, ils sont présents chez 54.8% des diabétiques vs 13.2% du groupe contrôle ( $p < 0.001$ ) (57).

Plus récemment, une revue de la littérature de 2007 décrit une prévalence de SOPK de 31% parmi les femmes chiliennes diabétiques de type 1, en utilisant les critères plus récents de la AE-PCOS (52). Ce chiffre est de 36.9% dans une étude de 2013, en utilisant ces mêmes critères (58).

Une étude française de 2012 portant sur des adolescentes diabétiques de type 1, retrouve un taux d'hirsutisme de 21%. Les jeunes filles hirsutes ont un tour de taille et une durée de diabète supérieurs aux diabétiques sans hirsutisme. Il n'y a pas de différence concernant l'âge de la ménarche, la prévalence de troubles du cycle ou l'IMC entre les 2 groupes (34).

### Particularités cliniques

Chez les patientes diabétiques de type 1, la sévérité de l'hirsutisme est parfois moins importante que chez les femmes non diabétiques présentant une hyperandrogénie (59). Ce signe peut donc être difficile à surveiller au cours du suivi du diabète. L'hyperandrogénie biologique et les ovaires polykystiques peuvent alors être sous-diagnostiqués si seule l'évaluation clinique est réalisée (19). Contrairement à l'étude précédente, Codner et al. trouvent un score de Ferriman-Gallwey semblable parmi les femmes ayant un SOPK, qu'elles soient diabétiques ou non (60). Chez les adolescentes diabétiques de type 1, les signes d'hyperandrogénie sont plutôt discrets durant la puberté et semblent se développer plus tardivement (5,60).

La comparaison de femmes diabétiques et non diabétiques présentant un SOPK, montre un taux d'oligoménorrhée plus important dans le groupe non diabétique (60).

En ce qui concerne l'acné, elle n'est pas augmentée chez les patientes diabétiques (57).



## Particularités biologiques

### Profil hormonal général

Le profil hormonal des patientes diabétiques de type 1 diffère par rapport aux non diabétiques. Les taux de testostérone, d'androstènedione et de 17-OH progestérone sont augmentés dans les 2 cas. Cependant, la SHBG, le SDHA, les gonadotrophines (et le rapport LH/FSH), l'oestradiol, l'inhibine B et l'AMH (hormone antimüllérienne) sont dans les seuils habituels (55,57,58,60,61). Les signes biologiques d'hyperandrogénie se développent préférentiellement en fin de puberté (62,63).

Bizzari et al. comparent des jeunes filles diabétiques à un groupe contrôle. Ils notent un taux d'androgènes (testostérone, delta 4-androstènedione et FAI) supérieur dans le groupe de patientes diabétiques. L'analyse multivariée montre que les taux de testostérone et de delta 4-androstènedione sont positivement influencés par l'âge et l'IMC, mais négativement influencés par le poids de naissance (61).

### Particularités de la SHBG

La comparaison de femmes diabétiques et non diabétiques présentant un SOPK montre une SHBG normale chez les femmes diabétiques de type 1, alors qu'elle est diminuée chez les patientes non diabétiques (19). Cela conduit donc parfois à un FAI (Free Androgen Index) normal chez les diabétiques mais élevé dans le second groupe (64). Ainsi, chez les patientes diabétiques de type 1, le marqueur d'hyperandrogénie biologique le plus sensible est la testostérone totale, et non la testostérone libre ou le FAI, comme c'est le cas chez les autres femmes (52).

Une étude française de 2012 compare des adolescentes obèses et des adolescentes diabétiques de type 1. Dans les 2 groupes, l'hirsutisme est associé à une hyperandrogénie biologique avec une augmentation du FAI. Cependant, l'augmentation du FAI est due à une SHBG diminuée chez les jeunes filles obèses, à la différence des diabétiques (34).

Les taux normaux de SHBG chez les diabétiques peuvent expliquer la discrétion des signes cliniques d'hyperandrogénie (comme l'hirsutisme) au sein des patientes diabétiques de type 1, les stéroïdes sexuels se liant à la SHBG. Les concentrations en insuline au niveau de la veine porte constituent le principal régulateur de la SHBG. Les patientes ayant un SOPK sans diabète de type 1, du fait de l'insulinorésistance, ont des concentrations en insuline élevées au

niveau de la veine porte, entraînant alors une diminution de la synthèse de la SHBG. Dans le cas du diabète de type 1, l'insuline est administrée par voie sous-cutanée et elle n'atteint donc pas des taux suffisamment élevés au niveau de la veine porte pour avoir cette action sur la SHBG (52).

### Particularités de l'AMH

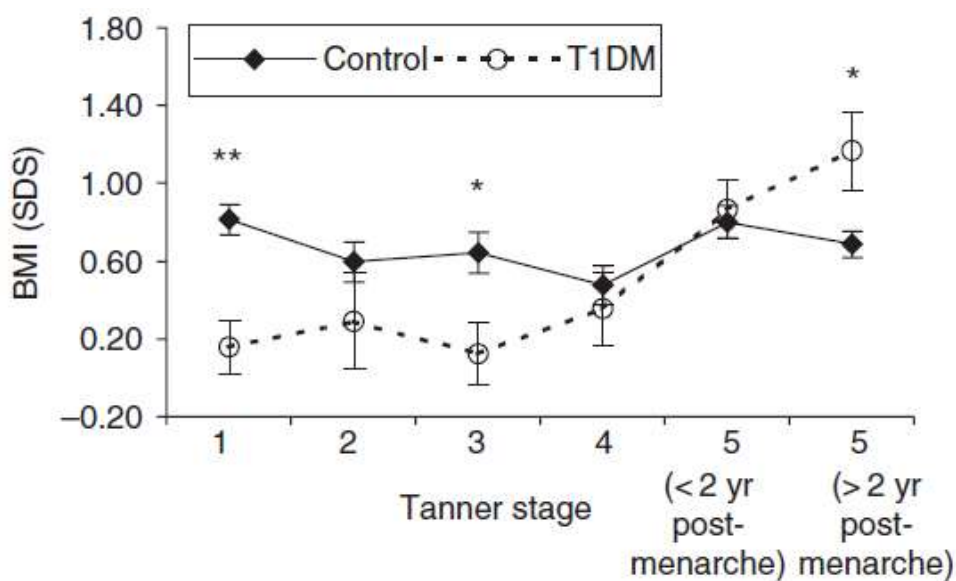
L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa des petits follicules ovariens. Elle est d'abord fabriquée dans les follicules primaires, une fois qu'ils se développent à partir du stade primordial du follicule. Son expression est majeure pour les follicules antraux et les petits follicules pré-antraux (< 4 mm) et elle diminue graduellement aux stades suivants du développement folliculaire. Elle joue un rôle clef dans la régulation du développement folliculaire. L'AMH est corrélée au nombre de follicules antraux et par extension, elle reflète la taille du pool de follicules primordiaux (65).

L'AMH n'est pas modifiée dans le groupe de patientes diabétiques ; par contre, elle est élevée dans le groupe de patientes ayant un SOPK sans diabète de type 1. L'insuline a un effet sur la folliculogénèse et agit comme co-gonadotrophine favorisant la maturation de larges follicules ovariens (5). L'hypothèse évoquée est que les follicules ovariens observés en échographie chez les diabétiques de type 1 correspondent surtout à des follicules > 5 mm, produisant donc des quantités limitées d'AMH et expliquant cette absence d'augmentation de l'AMH (60).

#### d. Modifications des paramètres auxologiques à la puberté

##### 1. Impact du diabète sur l'IMC

Codner et al. montrent que les jeunes filles diabétiques de type 1 présentent une augmentation de leur IMC (en DS) au cours de la puberté, contrairement aux autres jeunes filles. Leur IMC est plus faible aux stades 1 et 3 de Tanner, mais plus élevé au stade 5 par rapport aux filles non diabétiques. L'IMC n'est pas corrélé à l'HbA1c, ni aux doses d'insuline (17).



\* :  $p < 0.05$  et \*\* :  $p < 0.01$

Figure 4 : IMC (en DS) selon le stade de Tanner dans le groupe de patientes diabétiques de type 1 et le groupe contrôle

D'après Codner et al., Pediatric Diabetes 2004

D'autres études montrent également une augmentation du surpoids au moment de la puberté chez les patientes diabétiques (66–69). La fréquence des injections d'insuline est associée à un surpoids chez les adolescentes diabétiques (67,70).

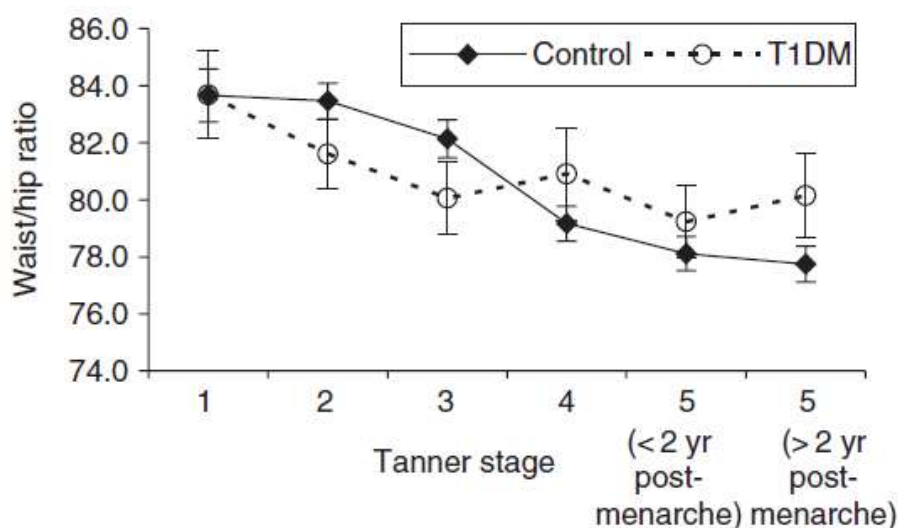
Une étude rétrospective de 2003 étudie 451 enfants et adolescents diabétiques diagnostiqués entre 1974 et 1995. L'IMC (en DS) est calculé au diagnostic, à 5 ans, puis à 10 ans de suivi. Il augmente de façon significative après 10 ans d'évolution dans le groupe diagnostiqué entre 1974 et 1990, mais pas dans les groupes diagnostiqués plus tardivement. Cette augmentation de l'IMC est associée à une HbA1c plus basse et à un âge au diagnostic plus élevé (71).

En 2013, une étude constate que l'IMC (en DS) augmente chez les enfants diabétiques avant même le début de la puberté. Dans ce cas, cette augmentation est positivement corrélée à la durée du diabète et négativement influencée par l'HbA1c (72).

Cette augmentation de l'IMC chez les jeunes filles diabétiques reflète une augmentation de la masse grasse corporelle. Un hyperinsulinisme et un taux de leptine augmenté sont associés à ce gain de masse grasse au cours de la puberté (66).

## 2. Impact du diabète sur le rapport tour de taille/ tour de hanche

Le diabète a également une influence sur le rapport tour de taille/ tour de hanche au moment de la puberté. Codner et al. montrent que ce rapport reste stable aux différents stades de Tanner chez les patientes diabétiques, tandis qu'il décroît progressivement dans le groupe contrôle. Les auteurs supposent que ce résultat peut être en lien avec l'accentuation de l'insulino-résistance développée à la puberté chez les jeunes filles diabétiques de type 1. Pour calculer ce rapport, ils mesurent le tour de taille comme la circonférence la plus étroite entre le rebord costal inférieur et la crête iliaque, en position debout. Le tour de hanche est mesuré comme la circonférence maximale au niveau des trochanters fémoraux. Dans cette étude, le rapport tour de taille/tour de hanche n'est pas corrélé à l'HbA1c ni aux doses d'insuline (17).



*Figure 5 : Rapport tour de taille/tour de hanche selon le stade de Tanner dans le groupe de patientes diabétiques de type 1 et le groupe contrôle*

*D'après Codner et al., Pediatric Diabetes 2004*

D'autres études avec des jeunes filles non diabétiques confirment la diminution du rapport tour de taille/tour de hanche au cours de la puberté (73).

Une étude française montre que les adolescentes diabétiques ont un rapport tour de taille/tour de hanche supérieur aux autres adolescentes. Elles présentent par ailleurs un taux de masse grasse et un taux de leptine supérieurs, évoquant un risque plus élevé d'insulino-résistance (74). L'analyse évoque également que les doses d'insuline lente sont positivement corrélées au rapport tour de taille/tour de hanche (74).

Ces données supposent un risque majoré de pathologies cardiovasculaires et d'athérosclérose en fin de puberté chez les adolescentes diabétiques de type 1 (74).

### 3. Impact du diabète sur la taille

L'insuline a un effet sur la croissance, notamment en stimulant la production de l'IGF1 (72,75). Les enfants diabétiques de type 1 ont un taux d'IGF1 diminué et ce taux est négativement corrélé à l'HbA1c (76,77). Des concentrations suffisantes en insuline au niveau de la veine porte sont nécessaires afin d'obtenir des taux normaux d'IGF1 et permettre la croissance. Cependant, dans le cas du diabète, l'insuline est administrée par voie sous-cutanée et n'atteint alors pas des taux suffisamment élevés au niveau de la veine porte, contrairement à l'insuline endogène (72). Cela explique probablement que le taux de peptide C, qui reflète le taux de cellules bêta résiduelles fonctionnelles, a un impact positif sur la croissance, indépendamment du contrôle glycémique (72). Par ailleurs, l'insuline module négativement l'IGFBP-1 (elle-même ayant un rôle régulateur négatif de l'IGF1) (72). Des taux supérieurs d'IGFBP-1 ont été documentés chez les enfants diabétiques (72,76) ; ils sont positivement corrélés à l'HbA1c (77).

Les effets du diabète sur la taille diffèrent selon les études. Les études plus anciennes montrent une réduction de la croissance staturale chez les diabétiques. Les enfants traités après 1991 ont une meilleure croissance que les enfants traités plus tôt (71). Dans une étude de 1995, la taille finale est réduite chez les jeunes filles diabétiques de type 1, en raison d'un mauvais pic de croissance pubertaire (68).

Des études françaises constatent un ralentissement progressif de la croissance staturale jusqu'à la fin de la puberté. Ce ralentissement est d'autant plus important que le diabète a débuté avant la puberté et que celui-ci est déséquilibré. La réduction du pic de croissance est associée à une dose d'insuline insuffisante et à un surpoids (78,79).

Les études les plus récentes ne s'accordent pas sur la taille. En effet, d'après Codner et al., la taille (en DS) n'est pas modifiée au cours de la puberté et la taille finale est semblable à celle des filles non diabétiques. Toutefois, dans cette étude, la taille est négativement corrélée aux taux d'HbA1c et à la durée du diabète (17). Cependant, en 2014, Marcovecchio et al. retrouvent une altération de la croissance pendant la puberté chez les diabétiques de type 1 (80).

**ARTICLE**

**Diabète de type 1 et puberté : étude en pratique clinique auprès de 43 jeunes filles**

**Type 1 diabetes mellitus and puberty : clinical practice study with 43 young girls**

**Anne Oberdoerffer <sup>1</sup>**

**Dr Stéphanie Jellimann <sup>1</sup>**

**Dr Kossar Hosseini <sup>2</sup>**

**Pr Bruno Leheup <sup>3</sup>**

**<sup>1</sup> Service de médecine infantile, hôpital Brabois enfants, CHRU de Nancy, Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy**

**<sup>2</sup> Unité de méthodologie et statistique ESPRI-BioBase, Plateforme d'aide à la recherche clinique PARC, Bâtiment Recherche, site de Brabois, CHRU de Nancy**

**<sup>3</sup> Service de génétique clinique, CHRU de Nancy**

**Soumission aux Annales d'Endocrinologie le 15 Septembre 2016**

## **Résumé**

*Objectifs* : Décrire, chez des patientes diabétiques de type 1 âgées de 12 à 25 ans, au cours de leur suivi habituel, le déroulement de la puberté, les cycles menstruels, les signes d'hyperandrogénie et les données auxologiques. Comparer les caractéristiques des patientes selon la présence de troubles du cycle et d'une hyperandrogénie.

*Méthodes* : Etude transversale, prospective, observationnelle. Les jeunes filles diabétiques de type 1, âgées de 12 à 25 ans, réglées et dont le diagnostic de diabète datait de plus de 1 an ont été incluses dans l'étude. Les données ont été recueillies par le biais de questionnaires et à partir des dossiers médicaux.

*Résultats* : 43 patientes diabétiques de type 1 ont participé à l'étude. L'âge moyen du début de la puberté était de  $11.5 \pm 1.6$  ans, celui de la ménarche était de  $12.9 \pm 1.4$  ans. L'HbA1c et les besoins en insuline étaient les plus élevés dans le groupe des 15-20 ans. Plus de 30% des patientes présentaient un surpoids après l'âge de 15 ans. Le rapport tour de taille/tour de hanche était significativement plus élevé chez les 12-14 ans ( $p = 0.0114$ ). Les troubles du cycle concernaient 56.3% des jeunes filles et le trouble le plus fréquent était l'oligoménorrhée (16.1%). Parmi les 55.8% de patientes sans contraception, 34.8% présentaient un hirsutisme, le plus souvent léger.

*Conclusions* : Chez les jeunes filles et jeunes femmes diabétiques de type 1, le début de puberté est retardé par rapport à la population générale, contrairement à la ménarche. Les troubles du cycle et l'hyperandrogénie sont fréquents. Ces particularités méritent d'être connues et recherchées au cours d'un interrogatoire et d'un examen clinique rigoureux, afin de mieux les prendre en charge.

**Mots-clefs** : diabète de type 1, puberté, cycle menstruel, hyperandrogénie, hirsutisme

## **Abstract**

*Objectives:* To describe, in regular clinical practice, girls with type 1 diabetes mellitus, aged 12 to 25, regarding the pubertal development, menstrual cycles, signs of hyperandrogenism and auxological data. To compare patients' characteristics according to the presence of menstrual disorders and hyperandrogenism.

*Methods:* Cross-sectional prospective observational study. Girls with type 1 diabetes mellitus, aged 12 to 25, menstruating, whose diabetes follow-up was greater than 1 year were included in the study. Data were collected through questionnaires and from the medical records.

*Results:* 43 patients with type 1 diabetes mellitus participated in the study. Mean age at onset of puberty was  $11.5 \pm 1.6$  years and at onset of menarche was  $12.9 \pm 1.4$  years. HbA1c and insulin requirements were highest among the 15-20 year-old girls. More than 30% of patients were overweight after 15 years old. The waist-to-hip ratio was significantly higher in the 12-14 year-old group ( $p = 0.0114$ ). 56.3% of girls were concerned with menstrual disorders and the most frequent disorder was oligomenorrhea (16.1%). Among the 55.8% patients without contraception, 34.8% had hirsutism, mostly mild.

*Conclusions:* In girls and young women with type 1 diabetes mellitus, the onset of puberty is delayed compared to the general population, contrary to age at menarche. Menstrual disorders and hyperandrogenism are frequent. These characteristics need to be known and investigated during a specific clinical examination in order to be better managed.

**Keywords:** Type 1 diabetes mellitus, puberty, menstrual cycle, hyperandrogenism, hirsutism



## 1) Introduction

La puberté est un passage délicat dans la prise en charge des jeunes patientes qui ont un diabète de type 1. Elle est souvent marquée par une altération de l'équilibre glycémique (1–3), facilitée par le développement d'une insulino-résistance physiologique conduisant les adolescentes à augmenter leurs doses d'insuline (2,4). L'insuline est une hormone qui a de multiples actions en sus de la régulation de la glycémie. Elle intervient notamment sur la synthèse des gonadotrophines (5,6). Elle agit également au niveau de l'ovaire sur la folliculogénèse et sur la production d'androgènes (5,7,8). Les conséquences du déclenchement de la puberté sur la situation métabolique des jeunes patientes qui ont un diabète de type 1 sont bien connues, mais il est important de tenir compte également de l'influence du diabète de type 1 sur le déroulement de la puberté de ces jeunes femmes. Certaines études montrent une modification des paramètres auxologiques au cours de la puberté, avec une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) et une absence de diminution du rapport tour de taille/tour de hanche (9–11). D'autres études décrivent une ménarche plus tardive et des troubles du cycle menstruel (12–14). Ces derniers peuvent être la conséquence d'un équilibre glycémique insuffisant (15), mais ils peuvent aussi être associés au développement d'une hyperandrogénie, voire d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (16,17).

Lors de la prise en charge de ces jeunes patientes, l'attention est souvent focalisée sur la situation métabolique et il paraissait important de réaliser un état des lieux concernant la puberté et les troubles du cycle dans la pratique clinique courante, afin de mieux définir le parcours du patient.

L'objectif de cette étude est donc de décrire chez des patientes diabétiques de type 1, âgées de 12 à 25 ans, au cours de leur suivi habituel, le déroulement de la puberté, les cycles

menstruels, les signes d'hyperandrogénie et les données auxologiques. Il s'agit d'évaluer si les particularités décrites dans la littérature sont retrouvées parmi ces jeunes filles. Les caractéristiques cliniques et biologiques des patientes sont aussi comparées en fonction des troubles du cycle et de l'hyperandrogénie.

## **2) Patients et méthodes**

Il s'agissait d'une étude transversale, observationnelle et monocentrique, menée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy, de Mars à Août 2016.

Ont été incluses dans l'étude, les jeunes filles diabétiques de type 1, âgées de 12 à 25 ans, réglées, suivies au CHRU de Nancy et dont le diagnostic de diabète datait de plus de 1 an. Le diagnostic était posé devant la présence d'auto-anticorps dirigés contre les cellules bêta des îlots de Langerhans. Les jeunes filles ayant d'autres types de diabète ont été exclues.

La consultation avait lieu dans le cadre du suivi habituel du diabète. Lors de celle-ci, les patientes ont reçu une information orale et écrite et l'accord oral a été recueilli. Les patientes mineures étaient accompagnées d'un de leurs parents lors de la consultation.

Les jeunes filles ont reçu un questionnaire permettant de recueillir les informations suivantes : date de naissance, antécédents familiaux (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré) de diabète de type 2, surpoids ou hirsutisme, âge du début de puberté (début de la thélarche), âge de la ménarche, durée du cycle menstruel, durée des règles, pathologies et traitements associés. Concernant le cycle menstruel, les jeunes filles sous contraception hormonale étaient interrogées sur la régularité de leurs cycles avant de débiter leur moyen contraceptif.

A l'issue de la consultation avec un médecin sénior, les données cliniques étaient recueillies. L'IMC était calculé, exprimé en déviations standard (DS) jusqu'à l'âge de 19 ans. Le surpoids

était défini (d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)) par un IMC  $\geq 25$  après 19 ans, ou  $> 1DS$  avant 19 ans. L'examen recherchait également les signes cliniques d'hyperandrogénie, notamment l'hirsutisme. Ce dernier était coté en utilisant le score de Ferriman-Gallwey modifié. Un score  $\geq 8$  était considéré comme positif (18). La présence ou non d'acné était également notée. La date de diagnostic de diabète, le type de traitement (pompe à insuline ou multi-injections) et la dose d'insuline (en UI/kg/jour) étaient renseignés. L'HbA1c par prélèvement capillaire était dosée en début de consultation. L'analyse des dossiers médicaux a permis de calculer l'HbA1c moyenne de la dernière année.

Concernant les cycles menstruels, les données ont été analysées pour les patientes réglées depuis au moins 2 ans. Un cycle de 25 à 45 jours était considéré comme normal (18–20). L'aménorrhée secondaire a été définie comme l'absence de règles depuis au moins 3 mois (20). L'oligoménorrhée correspondait à des cycles supérieurs à 45 jours et la polyménorrhée à des cycles inférieurs à 25 jours. Une durée des règles supérieure à 7 jours correspondait à une ménorragie (20). Les troubles du cycle ont été définis par l'existence d'une aménorrhée, d'une oligoménorrhée, d'une polyménorrhée ou d'une ménorragie.

Le jour de la consultation, certaines jeunes filles avaient un bilan sanguin programmé au CHRU dans le cadre de leur surveillance. Les androgènes (sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA), delta 4-androstènedione, testostérone et sex hormone-binding globulin (SHBG)) ont été dosés chez les patientes sans contraception. La même technique de dosage a été utilisée pour chaque patiente (radioimmunologique pour la delta 4-androstènedione et la testostérone, immunoenzymologie pour le SDHA et Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) pour la SHBG).

Les données des variables quantitatives sont présentées en moyennes  $\pm$  écart-type (ET) ; celles des variables qualitatives sont en pourcentages. Le test exact de Fisher a été utilisé pour

les variables qualitatives, le test de Kruskal-Wallis et le test de Wilcoxon ont été réalisés pour les variables quantitatives. Des comparaisons par sous-groupes ont été réalisées ; selon trois classes d'âge (12-14 ans, 15-20 ans, 21- 25 ans), puis les groupes de patientes avec et sans troubles du cycle. Enfin, les jeunes filles n'ayant pas de contraception hormonale ont été comparées en deux sous-groupes, selon la présence ou non d'un hirsutisme. L'analyse statistique a été effectuée par la plateforme d'aide à la recherche clinique du CHRU de Nancy (unité de méthodologie et statistique ESPRI-BioBase). Le logiciel SAS v9.4 a été utilisé pour la réalisation des analyses, et un seuil de significativité de  $p = 0,05$  a été retenu pour l'interprétation des résultats.

### **3) Résultats**

Au total, 43 patientes ont participé à l'étude, avec un âge moyen ( $\pm$  ET) de  $18.9 \pm 3.5$  ans (tableau 1). L'HbA1c moyenne lors de la consultation ( $\pm$  ET) était de  $8.9 \pm 1.6$  %. L'HbA1c moyenne de la dernière année était semblable à celle de la consultation et n'est donc pas détaillée. Plus de 30% des patientes présentaient un surpoids après l'âge de 15 ans. Le rapport tour de taille/tour de hanche était significativement plus élevé chez les 12-14 ans (tableau 2).

La puberté débutait en moyenne ( $\pm$  ET) à  $11.5 \pm 1.6$  ans. L'âge moyen de la ménarche était de  $12.9 \pm 1.4$  ans, avec un intervalle moyen de  $1.5 \pm 1.2$  ans entre le début de la puberté et la ménarche. 19 jeunes filles (44.2%) avaient une contraception hormonale (16.3% avaient une pilule oestroprogestative, 23.3% une pilule microprogestative et 4.7% un implant sous-cutané).

Concernant l'analyse des cycles menstruels, seules les 33 patientes réglées depuis au moins 2 ans (76.7%) ont été prises en compte. Plus de la moitié d'entre elles (56.3%) décrivait des troubles du cycle actuels ou avant la prise de la contraception hormonale. Les troubles les plus

souvent décrits étaient une oligoménorrhée et une ménorragie (tableau 3). Les patientes réglées depuis au moins 2 ans ont été comparées selon la présence ou non de troubles du cycle menstruel (tableau 4). L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative entre ces 2 groupes, notamment en ce qui concernait l'âge au diagnostic de diabète ou l'âge de la ménarche. En considérant les jeunes filles réglées depuis au moins 2 ans, ne prenant pas de contraception hormonale, un hirsutisme était présent chez 50% de celles ayant des troubles du cycle.

Sur les 43 patientes ayant participé à l'étude, 13 présentaient un hirsutisme (31%). Ces dernières avaient un score de Ferriman-Gallwey moyen de  $9.9 \pm 2.2$ . Une seule avait un score supérieur à 15. Le taux d'hirsutisme était le plus élevé dans le groupe des 15-20 ans (36.4%).

La comparaison des patientes selon la présence d'un hirsutisme ne concernait que celles sans contraception (tableau 5). Parmi celles-ci, 34.8% présentaient un hirsutisme, 37.5% avaient une acné et 4.2% avaient une alopécie. L'âge moyen au diagnostic de diabète était de  $7.8 \pm 3.1$  ans dans le groupe des jeunes filles hirsutes vs  $10.2 \pm 3.0$  ans dans l'autre groupe ( $p = 0.0814$ ).

#### **4) Discussion**

##### **a. Début de la puberté**

Dans cette étude, l'âge moyen du début de la puberté était de  $11.5 \pm 1.6$  ans, avec un intervalle moyen entre le début de la puberté et la ménarche de  $1.5 \pm 1.2$  ans. En 2007, Rohrer et al. retrouvent un âge moyen de la thélarche significativement plus élevé chez les jeunes filles diabétiques par rapport au groupe contrôle ( $11.4 \pm 1.2$  vs  $10.9 \pm 1.3$  ans,  $p < 0.001$ ) (14). La ménarche apparaît typiquement 2 à 3 ans après la thélarche (19,20). Mais plus la puberté commence tôt, plus l'intervalle jusqu'à la ménarche est long, et inversement (21). Ceci peut

expliquer l'intervalle de 1.5 ans rencontré chez les jeunes filles étudiées ; il est également possible que les patientes se souviennent mieux de l'âge de leurs premières règles que de l'âge du début de leur puberté. L'âge moyen de la ménarche était de  $12.9 \pm 1.4$  ans. C'est à peine plus élevé que celui de la moyenne française, qui est de 12.8 ans (22). Toutefois, selon plusieurs études européennes et américaines, la ménarche est retardée chez les patientes diabétiques et survient entre 2 et 9 mois plus tard (12,14). La littérature évoque des 1<sup>ères</sup> règles retardées lorsque le diabète est diagnostiqué avant la ménarche (23). Le diabète a été diagnostiqué avant la puberté chez 69% des jeunes filles étudiées.

#### b. Conséquences métaboliques de la puberté

Concernant l'HbA1c, elle était la plus élevée dans le groupe des 15-20 ans ( $9.1 \pm 1.9\%$ ). En revanche, elle était la plus faible chez les 21-25 ans ( $8.3 \pm 1.2\%$ ). Elle suivait donc la tendance décrite dans la littérature, avec une augmentation durant la puberté, jusqu'à un maximum vers l'âge de 17 ans, une stabilisation puis une décroissance progressive (24,25). Malgré ces variations, l'HbA1c de chaque classe d'âge restait supérieure aux objectifs (26).

La quantité d'insuline journalière était la plus importante dans le groupe des 15-20 ans. Toutefois, la dose moyenne d'insuline semble inférieure aux quantités retrouvées habituellement chez les adolescentes (4,11). Il pourrait s'agir d'un sous-dosage en insuline qui expliquerait le mauvais équilibre glycémique des patientes. D'autre part, la dose d'insuline commençant habituellement à décroître avant 20 ans, la définition de la classe d'âge des 15-20 ans est peut-être trop large pour évaluer ce critère (27).

D'après notre analyse, la proportion de jeunes filles en surpoids avait tendance à augmenter avec l'âge, bien que la différence ne soit pas significative (11.1% à 12-14 ans, 31.8% à 15-20 ans et 33.3% à 21-25 ans,  $p = 0.6023$ ). La littérature confirme l'augmentation du surpoids au moment de la puberté chez les patientes diabétiques (10). Cependant, le rapport tour de

taille/tour de hanche était significativement plus élevé chez les 12-14 ans puis diminuait chez les plus de 15 ans ( $0.83 \pm 0.09$  à 12-14 ans ;  $0.74 \pm 0.05$  à 15-20 ans ;  $0.75 \pm 0.04$  à 21-25 ans,  $p = 0.0114$ ). Dans l'étude de Codner et al., ce rapport reste stable au cours de la puberté chez les patientes diabétiques, tandis qu'il diminue progressivement dans le groupe contrôle, du stade 1 de Tanner au stade 5 ( $\geq 2$  ans après la ménarche) (11). D'autres publications confirment la diminution de ce rapport au cours de la puberté chez les jeunes filles non diabétiques (28).

### c. Troubles du cycle menstruel

Les troubles du cycle menstruel étaient fréquents et concernaient plus de la moitié des patientes (56.3%). 16.1% des jeunes femmes étudiées présentaient une oligoménorrhée. C'est le trouble le plus souvent décrit chez les adolescentes diabétiques (12). En France, Samara-Boustani et al. retrouvent un taux de 44% de troubles du cycle chez les jeunes filles diabétiques, essentiellement une oligoménorrhée (29). Pour Gaete et al., 58.9% des diabétiques ont présenté au moins un épisode d'oligoménorrhée pendant les 6 mois de suivi, versus 19.6% dans le groupe contrôle ( $p < 0.001$ ) (13). Dans notre étude, les 2 groupes de patientes avec et sans troubles du cycle n'avaient pas de différence significative concernant l'âge au diagnostic ou la durée d'évolution du diabète. La survenue du diabète avant la puberté ne semblait pas non plus avoir une influence, contrairement aux données de Kjaer et al. qui retrouvent une association entre les troubles du cycle et la découverte du diabète avant la puberté (30). L'âge de la ménarche semblait légèrement supérieur chez les patientes sans troubles du cycle. Cependant, dans plusieurs études, les troubles du cycle sont associés à une ménarche tardive (12). Les caractéristiques des jeunes filles étudiées ne nous ont pas permis d'analyser le lien avec l'équilibre métabolique ou les doses d'insuline. Dans notre étude, 50% des jeunes femmes présentant des troubles du cycle avaient un hirsutisme. Ces résultats laissent supposer qu'une éventuelle hyperandrogénie participe aux troubles du cycle chez ces

patientes. Samara-Boustani et al. montrent des taux de testostérone et d'androstènedione plus élevés chez les adolescentes diabétiques ayant des troubles du cycle, sans augmentation de l'HbA1c associée (29).

#### d. Hyperandrogénie

Parmi les patientes n'ayant pas de contraception, 34.8% présentaient un hirsutisme. Ce taux est supérieur à celui retrouvé par Codner et al. au Chili (28.6%) (17) et à celui d'une récente étude française (21%) (29). Il est très nettement supérieur à celui des jeunes femmes non diabétiques (7.1%) (31). Néanmoins, ces jeunes filles avaient le plus souvent un hirsutisme léger avec un score de Ferriman-Gallwey moyen de  $9.9 \pm 2.2$  (32). Le score maximal rencontré était de 16 chez une jeune fille et c'était la seule qui avait un score supérieur à 15. De plus, le score de Ferriman-Gallwey est parfois difficile à coter et il a pu être légèrement surestimé, notamment à l'interrogatoire des femmes épilées. D'autre part, il est possible que ce soit les filles les plus gênées par leur pilosité qui aient accepté de remplir le questionnaire. C'était parmi les 15-20 ans que la proportion de jeunes filles hirsutes était la plus importante (36.4% vs 25% chez les 12-14 ans et les 21-25 ans). Cependant, 83.3% des jeunes filles du groupe des 21-25 ans avaient une contraception, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats par classe d'âge. Dans la littérature, les signes cliniques d'hyperandrogénie sont habituellement plutôt discrets durant la puberté et se développent plus tardivement (5). De plus, de nombreuses patientes s'épilent, ce qui risque de fausser l'examen clinique. L'interrogatoire a donc également une place importante dans la recherche des signes d'hyperandrogénie. Parmi les jeunes filles avec et sans hirsutisme, il n'y avait pas de différence concernant le surpoids. L'HbA1c semblait par contre plus élevée dans le groupe des jeunes filles hirsutes ( $9.3 \pm 1.6$  vs  $8.6 \pm 1.4\%$ ,  $p = 0.2865$ ). Ces données sont en accord avec la littérature (29).



Bien que les différences ne soient pas significatives, les patientes hirsutes présentaient un SDHA, une delta 4-androstènedione et une testostérone augmentés, avec parallèlement une SHBG diminuée par rapport aux patientes sans hirsutisme. Habituellement, les patientes diabétiques ayant un hirsutisme ou un SOPK ont plutôt une SHBG normale, contrairement aux femmes non diabétiques avec un SOPK (5). Dans l'étude de Samara-Boustani et al., les patientes diabétiques hirsutes ont des taux d'androstènedione et de SDHA supérieurs aux jeunes filles diabétiques non hirsutes. Par contre, leurs taux de testostérone et SHBG sont semblables (29). Codner et al. montrent que l'insuline agit comme une co-gonadotrophine au niveau de l'ovaire, en stimulant la synthèse des androgènes et la folliculogénèse (5,12). De plus, comme vu précédemment, au moment de la puberté, les jeunes filles présentent une insulino-résistance et augmentent donc leurs doses d'insuline. Cette insuline, administrée par voie sous-cutanée, n'a pas de premier passage hépatique, ce qui conduit à des taux d'insuline dans la circulation systémique supérieurs, et expose donc les ovaires à de plus fortes doses d'insuline (5). Paradoxalement, dans notre étude, les jeunes filles hirsutes semblaient avoir des doses d'insuline plus faibles ( $0.75 \pm 0.20$  vs  $0.83 \pm 0.17$  UI/kg/ jour,  $p = 0.4378$ ). Cependant, l'analyse ne portant que sur les patientes sans contraception, les effectifs étaient réduits. D'autre part, il ne faut pas négliger l'imprécision des doses d'insuline déclarées. Dans notre analyse, les patientes présentant un hirsutisme semblaient, de façon non significative, avoir un diabète depuis plus longtemps et débuté plus précocement (avant la puberté). D'après Escobar-Morreale et al., la découverte du diabète avant la ménarche semble être associée à la survenue du SOPK. Ils supposent alors que l'existence d'un hyperinsulinisme exogène au début de la puberté reprogramme la fonction ovarienne, favorisant l'apparition d'une hyperandrogénie, puis d'un SOPK (16).

## **5) Conclusions**

Notre étude a permis de mettre en évidence des particularités durant la puberté chez les jeunes filles diabétiques de type 1. Le début de la puberté était retardé par rapport à la population générale. L'HbA1c et les besoins en insuline semblaient majeurs dans le groupe d'âge des 15-20 ans. Plus de 30% des patientes présentaient un surpoids après l'âge de 15 ans. Les troubles du cycle concernaient plus de la moitié des patientes (56.3%) et il s'agissait principalement d'une oligoménorrhée. L'hirsutisme était retrouvé chez 34.8% des jeunes filles diabétiques sans contraception, ces dernières ayant un score de Ferriman-Gallwey moyen de  $9.9 \pm 2.2$ .

Les troubles de la puberté, du cycle et les signes cliniques d'hyperandrogénie méritent donc toute notre attention en pratique courante. La collaboration avec les gynécologues, en ayant conscience des particularités liées au diabète de type 1, est importante, en particulier concernant le diagnostic du SOPK. En effet, chez les patientes diabétiques de type 1, la sévérité de l'hirsutisme est peut-être minorée du fait du taux normal de SHBG (12). L'hyperandrogénie biologique et les ovaires polykystiques peuvent alors être sous-diagnostiqués si seule l'évaluation clinique est réalisée (5).

D'autre part, les particularités du développement pubertaire et la survenue de troubles du cycle menstruel peuvent avoir des conséquences à long terme chez ces jeunes filles. Il existe notamment un risque de troubles de la minéralisation osseuse, ainsi que de pathologies cardiovasculaires (33,34). Il est donc essentiel de rechercher l'existence de troubles du cycle menstruel et d'hyperandrogénie au cours de la consultation de suivi de diabétologie, afin de mieux les prendre en charge et de prévenir les complications à long terme.

### **Liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, Dost A, Rosenbauer J, et al. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *J Pediatr.* nov 2014;165(5):956-961-2.
2. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* sept 1998;15(9):752-9.
3. Gerstl E-M, Rabl W, Rosenbauer J, Gröbe H, Hofer SE, Krause U, et al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr.* avr 2008;167(4):447-53.
4. Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, Bodalska-Lipińska J, Keenan HA, Toporowska-Kowalska E, et al. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mars 2008;25(3):282-8.
5. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* janv 2009;71(1):12-21.
6. Sherman LD, Rogers DG, Gabbay KH, Elkind-Hirsch KE. Pulsatility of luteinizing hormone during puberty is dependent on recent glycemic control. *Adolesc Pediatr Gynecol.* 1991;4(2):87-92.
7. Kezele PR, Nilsson EE, Skinner MK. Insulin but not insulin-like growth factor-1 promotes the primordial to primary follicle transition. *Mol Cell Endocrinol.* 28 juin 2002;192(1-2):37-43.
8. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev.* mai 1987;8(2):132-41.
9. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2001;86(3):1188-93.
10. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E, Debatin KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia.* mai 1998;41(5):542-7.
11. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* déc 2004;5(4):182-9.
12. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update.* oct 2012;18(5):568-85.

13. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. oct 2010;94(5):1822-6.
14. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. nov 2007;157(5):647-53.
15. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, Foster MB. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med*. janv 2000;45(1):1-5.
16. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2000;85(11):4182-7.
17. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2006;91(6):2250-6.
18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. févr 2009;91(2):456-88.
19. Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what do we know? And what do we do with the information? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. déc 2014;27(6):309-19.
20. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. nov 2006;118(5):2245-50.
21. Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr*. oct 1997;131(4):618-21.
22. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. [Age at onset of menarche: Results from the French Health Behaviour in School-aged Children study]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. juin 2010;38(6):385-7.
23. Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2011;9:61.
24. Clements MA, Foster NC, Maahs DM, Schatz DA, Olson BA, Tsalikian E, et al. Hemoglobin A1c (HbA1c) changes over time among adolescent and young adult participants in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. août 2016;17(5):327-36.

25. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA, et al. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2012;97(12):4383-9.
26. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* juill 2014;37(7):2034-54.
27. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, Hofer S, Näke A, Rabl W, et al. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* avr 2008;158(4):543-9.
28. de Ridder CM, de Boer RW, Seidell JC, Nieuwenhoff CM, Jensen JA, Bakker CJ, et al. Body fat distribution in pubertal girls quantified by magnetic resonance imaging. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* juin 1992;16(6):443-9.
29. Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V, et al. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* févr 2012;166(2):307-16.
30. Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, Eshøj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1992;75(2):524-9.
31. 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):2434-8.
32. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. *Am Fam Physician.* 15 févr 2012;85(4):373-80.
33. Anai T, Miyazaki F, Tomiyasu T, Matsuo T. Risk of irregular menstrual cycles and low peak bone mass during early adulthood associated with age at menarche. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* oct 2001;43(5):483-8.
34. Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, Ehrlich J, et al. Reproductive history and hormonal birth control use are associated with coronary calcium progression in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2008;93(6):2142-8.

*Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population étudiée*

*Table 1 : Characteristics of population*

	Pourcentage ou moyenne $\pm$ écart-type
Age (ans) (n = 43)	18.9 $\pm$ 3.5
Diagnostic de diabète avant la puberté	29 (69%)
Durée du diabète (ans) (n = 43)	10.3 $\pm$ 5.6
Age au diagnostic de diabète (n = 43)	8.6 $\pm$ 3.8
Type de traitement :	
- Pompe	19 (44.2%)
- Multi-injections	24 (55.8%)
Pathologies associées :	
- Anticorps anti-thyroïdiens positifs avec euthyroïdie	4 (9.5%)
- Thyroïdite de Hashimoto avec hypothyroïdie traitée	2 (4.8%)
- Maladie de Basedow	1 (2.4%)
- Epilepsie	2 (4.8%)
- Maladie coeliaque	1 (2.4%)
Hirsutisme	13 (31%)
Score de Ferriman-Gallwey (n = 23)	4.4 $\pm$ 4.2
Acné, séborrhée	14 (32.6%)

*Tableau 2 : Caractéristiques cliniques selon l'âge (n = 43)*

*Table 2 : Clinical characteristics according to age (n = 43)*

	12-14 ans (n = 9)	15-20 ans (n = 22)	21-25 ans (n = 12)	p
HbA1c à la consultation (%)	8.9 ± 1.6	9.1 ± 1.9	8.3 ± 1.2	0.2973
Dose d'insuline (UI/kg/jour)	0.79 ± 0.25	0.81 ± 0.18	0.75 ± 0.25	0.7261
Surpoids/Obésité	1 (11.1%)	7 (31.8%)	4 (33.3%)	0.6023
Rapport tour de taille/tour de hanche (RTH)	0.83 ± 0.09	0.74 ± 0.05	0.75 ± 0.04	0.0114
Hirsutisme	2 (25%)	8 (36.4%)	3 (25%)	0.7740
Contraception hormonale	0 (0%)	9 (40.9%)	10 (83.3%)	NA

Tableau 3 : Caractéristiques des cycles menstruels des patientes réglées depuis au moins 2 ans (n = 32)

Table 3 : Menstrual characteristics of girls with gynaecological age  $\geq 2$  years (n = 32)

Caractéristiques en lien avec les cycles menstruels	Pourcentage ou moyenne $\pm$ écart-type
Troubles du cycle menstruel	18 (56.3%)
Durée du cycle menstruel :	
- 25-45 jours	19 (61.3%)
- < 25 jours (polyménorrhée)	3 (9.7%)
- > 45 jours (oligoménorrhée)	5 (16.1%)
- Aménorrhée > 3 mois	2 (6.5%)
- Cycles anarchiques (parfois < 25 jours, parfois > 45 jours)	2 (6.5%)
Durée des règles > 7 jours (ménorragie)	8 (25%)



Tableau 4 : Comparaison des patientes (régées depuis au moins 2 ans) avec et sans troubles du cycle (n = 32)

Table 4 : Comparison between patients (with gynaecological age  $\geq$  2 years) with vs without menstrual disorders (n = 32)

	Patientes sans troubles du cycle (n = 14)	Patientes avec des troubles du cycle (n = 18)	p
Diagnostic de diabète avant la puberté	9 (64.3%)	12 (66.7%)	1.0000
Durée du diabète (ans)	11.3 $\pm$ 5.5	11.4 $\pm$ 5.2	0.8494
Age au diagnostic de diabète (ans)	8.7 $\pm$ 4.6	8.6 $\pm$ 3.5	0.8197
Age de la ménarche (ans)	13.3 $\pm$ 1.8	12.4 $\pm$ 1.2	0.1616
Pathologies associées :			1.0000
- Aucune	12 (85.7%)	12 (66.7%)	
- Anticorps anti-thyroïdiens positifs avec euthyroïdie	1 (7.1%)	2 (11.1%)	
- Thyroïdite de Hashimoto avec hypothyroïdie traitée	0 (0%)	1 (5.6%)	
- Epilepsie	1 (7.1%)	1 (5.6%)	
- Maladie coeliaque	0 (0%)	1 (5.6%)	
- Maladie de Basedow	0 (0%)	1 (5.6%)	

Tableau 5 : Comparaison des patientes (sans contraception hormonale) avec et sans hirsutisme (n = 23)

Table 5 : Comparison between patients with vs without hirsutism (excluding patients with hormonal contraception) (n = 23)

	Absence d'hirsutisme (n = 15)	Hirsutisme (n = 8)	p
Diagnostic de diabète avant la puberté	9 (60%)	6 (75%)	0.6570
Durée du diabète (ans)	6.7 ± 4.0	9.8 ± 5.0	0.1752
Age au diagnostic de diabète (ans)	10.2 ± 3.0	7.8 ± 3.1	0.0814
Surpoids/Obésité	5 (33.3%)	3 (37.5%)	1.0000
Rapport tour de taille/tour de hanche	0.78 ± 0.09	0.77 ± 0.06	0.8973
Age de la ménarche (ans)	13.0 ± 1.3	12.7 ± 1.2	0.5499
HbA1c à la consultation (%)	8.6 ± 1.4	9.3 ± 1.6	0.2865
Dose d'insuline (UI/kg/jour)	0.83 ± 0.17	0.75 ± 0.20	0.4378
Antécédent familial de :			
- Diabète de type 2	8 (53.3%)	4 (57.1%)	1.0000
- Surpoids	8 (53.3%)	4 (50%)	1.0000
- Hirsutisme	0 (0%)	1 (12.5%)	0.3478
- SOPK	2 (13.3%)	1 (14.3%)	1.0000
SDHA (µg/dL)	167.4 ± 68.0	235.5 ± 189.5	0.7963
Delta 4-androstènedione (ng/100mL)	141.2 ± 61.2	241.3 ± 171.3	0.4386
Testostérone (ng/mL)	0.6 ± 0.3	0.8 ± 0.5	0.7963
SHBG (nmol/L)	52.7 ± 27.4	39.9 ± 16.5	0.6434

## SYNTHESE ET PERSPECTIVES

### I) Synthèse des résultats de l'étude

Cette étude a été menée auprès de 43 jeunes filles âgées de 12 à 25 ans, ayant consulté en diabétologie au CHRU de Nancy, entre le 01/03/16 et le 04/08/16. L'objectif principal était de décrire l'évolution de la puberté, les cycles menstruels, les signes cliniques d'hyperandrogénie et les données auxologiques et d'évaluer si les particularités décrites dans la littérature étaient retrouvées dans cette population.

Le début de la puberté paraissait retardé par rapport à la population générale, avec un intervalle réduit entre le début de la puberté et la ménarche. L'âge moyen de la ménarche était de  $12.9 \pm 1.4$  ans ; il était donc proche de celui retrouvé dans la population française (12.8 ans) (25,81). Le surpoids augmentait au cours de la puberté, avec environ 1/3 des jeunes filles concernées par le surpoids ou l'obésité à partir de 15 ans. Ce taux est supérieur à celui rencontré dans la population générale. En France, en 2007, une étude montre que 16.7% des filles âgées de 3 à 14 ans sont en surpoids ou obèses (82). Une autre publication retrouve un taux de surpoids en France chez les femmes âgées de 18 à 35 ans évalué à 16.3% en 2012 (83). Chez les jeunes filles diabétiques de type 1, Codner et al. évoquent une majoration de l'IMC (en DS) au cours de la puberté ; au stade 5 de Tanner, ce dernier est supérieur chez les jeunes filles diabétiques par rapport aux non diabétiques (17).

L'équilibre glycémique était le meilleur dans le groupe des 21-25 ans et l'HbA1c était la plus haute chez les 15-20 ans, conformément à la description faite dans la 1<sup>ère</sup> partie. Néanmoins, dans les 3 classes d'âge, l'HbA1c moyenne était supérieure à l'objectif recommandé par la HAS, l'ISPAD et l'ADA, qui conseillent une HbA1c < 7.5% (6,7).

Comme détaillé dans la 1<sup>ère</sup> partie, l'augmentation des doses d'insuline au moment de la puberté expose les ovaires à de plus fortes doses d'insuline, ce qui favorise leur synthèse d'androgènes (5). C'est également dans la classe d'âge des 15-20 ans qu'il y avait le taux le plus élevé d'hirsutisme (36.4%). Cependant, beaucoup de jeunes filles avaient une contraception hormonale (83.3% des jeunes filles âgées de 21 à 25 ans) et la comparaison par classe d'âge est donc plus difficile. Les jeunes filles semblent alors sensibilisées aux risques d'une grossesse non programmée dans le cadre d'un diabète de type 1. Il est en effet préférable de prévoir la grossesse à l'avance, afin d'avoir un équilibre glycémique optimal durant la période pré-conceptionnelle et durant toute la grossesse (84,85).

Toutes classes d'âge confondues, l'hirsutisme était retrouvé chez 34.8% des jeunes filles sans contraception. Il semblait associé, de façon non significative, à un diabète de survenue précoce avant la puberté et à une HbA1c plus élevée. Il semblait également corrélé aux dosages des androgènes, avec une augmentation de la SDHA, de la delta 4-androstènedione et de la testostérone. La SHBG était par contre diminuée, ce qui diffère par rapport à la littérature, décrite dans la 1<sup>ère</sup> partie de ce travail, qui retrouve une SHBG normale chez les patientes diabétiques (34,52).

Les troubles du cycle concernaient plus de la moitié des patientes (56.3%) et il s'agissait essentiellement d'une oligoménorrhée. D'autre part, les jeunes filles ayant des troubles du cycle présentaient un taux de pathologies thyroïdiennes (thyroïdite de Hashimoto traitée ou anticorps anti-thyroïdiens positifs avec euthyroïdie) supérieur (16.7 vs 7.1%). Il est connu que l'hypothyroïdie favorise les troubles du cycle (86); par contre peu de données existent pour l'hypothyroïdie infraclinique ou l'euthyroïdie avec auto-anticorps anti-thyroïdiens positifs. D'après certaines études, la présence de ces anticorps pourrait favoriser les fausses-couches, mais leur effet sur les troubles du cycle n'est pas encore démontré (86–88).

Ainsi, malgré l'absence de significativité, la majorité des résultats de cette étude, portant sur des jeunes filles diabétiques de type 1, semble confirmer les données de la littérature présentées dans la 1<sup>ère</sup> partie de ce travail et insiste sur la nécessité de rechercher les troubles du cycle et les signes d'hyperandrogénie en pratique courante, afin de proposer une prise en charge adaptée.

## II) Difficultés et limites de l'étude

### a. Effectifs

La contraception influence le dosage des androgènes. En effet, la contraception oestroprogestative entraîne classiquement une diminution des taux de stéroïdes (SDHA, testostérone, androstènedione), et augmente le taux de SHBG (89–91). Par ailleurs, certains progestatifs contenus dans ces pilules peuvent se lier à la SHBG et augmenter la fraction libre des androgènes circulants. Ainsi, selon le progestatif utilisé, la contraception oestroprogestative peut avoir un rôle anti-androgénique ou androgénique (92). La contraception progestative seule, notamment l'implant, peut également perturber les dosages, avec une diminution de la testostérone et de la SHBG (93).

83.3% des jeunes femmes âgées de 21 à 25 ans avaient une contraception et 25% d'entre elles présentaient un hirsutisme, le plus souvent léger. Compte-tenu des effets androgéniques ou anti-androgéniques des différents types de contraception, il serait intéressant de rediscuter du moyen contraceptif de ces patientes, en fonction de leurs signes d'hyperandrogénie clinique.

L'analyse de l'hyperandrogénie biologique n'a été réalisée que chez les jeunes filles sans contraception, soit 55.8% des jeunes filles incluses. Les spécificités du dosage des androgènes chez les patientes diabétiques, décrites dans la 1<sup>ère</sup> partie, n'ont pas été retrouvées dans cette étude, probablement en raison d'un effectif trop faible.

#### b. Données manquantes

L'étude était prospective et un questionnaire était remis aux jeunes filles au début de la consultation. Cependant, certaines patientes n'ont pas répondu à toutes les questions ou ont mal compris quelques questions, d'où des données manquantes dans l'analyse.

#### c. Biais de mémoire

Les patientes étaient interrogées sur l'âge du début de leur puberté (correspondant au début de la thélarche dans l'étude), sur l'âge de leur ménarche et l'âge de la ménarche de leur mère. Si les jeunes filles se souviennent le plus souvent de l'âge de leur ménarche, il peut y avoir un biais concernant l'âge du début de leur puberté ou l'âge de la ménarche maternelle. En effet, il existe une différence notable entre la ménarche de la mère ( $13.2 \pm 1.9$  ans) et la ménarche des patientes ( $12.9 \pm 1.4$  ans). Il pourrait s'agir d'une tendance à la diminution de l'âge des premières règles ; cependant, d'après la littérature, si celui-ci a diminué des années 1800 jusque dans les années 1950, il est resté stable durant les 40-50 dernières années (29).

D'autre part, concernant l'analyse des troubles du cycle, les jeunes filles sous contraception étaient interrogées sur la régularité de leurs cycles avant de débiter leur moyen contraceptif. Ainsi, les données pourraient être moins fiables que pour les autres jeunes filles et le lien entre les troubles du cycle et l'équilibre métabolique n'a pas pu être évalué dans l'étude.

#### d. Score de Ferriman-Gallwey modifié

Ce score est la référence pour diagnostiquer l'hirsutisme et il est également utilisé dans le cadre du diagnostic de SOPK (30). Cependant, il peut parfois être difficile à coter car les jeunes filles s'épilent souvent, surtout lorsqu'elles ont une pilosité majeure. L'interrogatoire tient donc une place importante dans la recherche des signes d'hyperandrogénie.

Parmi les patientes n'ayant pas de contraception, 34.8% présentaient un hirsutisme. Ce taux est supérieur à celui retrouvé dans la littérature (34,57) et il est très nettement supérieur à celui des jeunes femmes non diabétiques (7.1%) (56). Néanmoins, les jeunes filles hirsutes avaient un hirsutisme léger avec un score de Ferriman-Gallwey moyen de  $9.9 \pm 2.2$  et un score maximal de 16 (42). Le score de Ferriman-Gallwey a aussi pu être légèrement surestimé au moment de l'examen clinique. D'autre part, il est possible que ce soit les filles les plus gênées par leur pilosité qui aient accepté de remplir le questionnaire.

#### e. Diagnostic de SOPK

Il serait intéressant de connaître le taux de SOPK dans cette population de jeunes filles diabétiques. Cependant, le diagnostic de SOPK nécessite la réalisation d'une échographie ovarienne (30). Celle-ci est plus fiable en début de cycle. Comme les jeunes filles n'étaient pas convoquées en consultation puisqu'il s'agissait du suivi habituel du diabète, la réalisation de l'échographie n'était pas envisageable.

De même, la réalisation d'un bilan sanguin dans l'exploration des troubles du cycle, avec le dosage des gonadotrophines, a lieu de préférence en début de cycle. Ce bilan n'était donc pas faisable dans ce contexte.

### III) Complications induites par les particularités du développement pubertaire, du cycle menstruel et de l'hyperandrogénie

#### a. Risque cardiovasculaire

L'augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires liée à l'équilibre métabolique insuffisant peut encore être aggravée par la ménarche tardive, l'aménorrhée et les troubles du cycle (19).

Dans l'étude de Snell-Bergeon et al., chez des patientes diabétiques de type 1, les troubles du cycle sont associés à une progression plus importante de la calcification des coronaires, évaluée par tomographie axiale par faisceau d'électrons (EBCT) (94).

D'autre part, une étude française retrouve une masse grasse, un LDL cholestérol, un rapport tour de taille/tour de hanche et des taux de leptine supérieurs chez les adolescentes diabétiques par rapport au groupe contrôle. Ces éléments supposent un risque cardiovasculaire majoré chez ces patientes (74). L'altération du profil métabolique est associée à une sédentarité et à une activité physique moindre (74).

#### b. Risque d'ostéoporose

L'âge de la ménarche influence le pic de masse osseuse et une ménarche tardive ( $\geq 13$  ans) est associée à des anomalies de la minéralisation osseuse (27,95). D'après Anai et al., l'OR de faible pic de masse osseuse (défini par un T-score  $< -1$  DS) est de 3.4 (95% IC (1.1-10.3)) chez les jeunes filles réglées à l'âge de 14 ans (27).

D'autre part, dans l'étude de Soto et al., la densité minérale osseuse est plus basse chez les adolescentes et adultes diabétiques de type 1 (96). Parmi les adolescentes étudiées, la ménarche survient plus tardivement chez les patientes diabétiques. La densité minérale osseuse n'est pas corrélée aux taux d'oestradiol, testostérone, SHBG ou HbA1c (96).

#### c. Evaluation de la fertilité ultérieure

La fertilité des femmes diabétiques de type 1 s'est améliorée au fil des années grâce à la meilleure prise en charge des patientes, permettant un contrôle glycémique plus strict. En effet, celle-ci semble s'être normalisée chez les patientes diagnostiquées il y a moins de 20 ans et présentant un diabète non compliqué. Par contre, le taux de malformations congénitales, bien qu'ayant diminué, reste supérieur à celui de la population générale (97).

Une étude de 2011 montre une proportion de cycles ovulatoires similaire entre les femmes diabétiques et le groupe contrôle. Elle ne retrouve pas d'effet significatif du diabète sur le taux d'ovulation, mais les patientes diabétiques avec un contrôle glycémique optimal ( $HbA1c < 7.5\%$ ) semblent avoir un taux d'ovulation plus élevé (98). En effet, un meilleur contrôle glycémique améliore la fertilité (99).

Strotmeyer et al. obtiennent un taux d'infertilité de 16.9% chez les diabétiques, semblable au groupe contrôle ; mais montrent parallèlement une diminution du nombre de grossesses et un nombre d'enfants mort-nés plus important (24). Un diagnostic de diabète à l'âge adulte est associé à un meilleur potentiel de fertilité avec un nombre plus important de naissances (100,101).

Le diabète est néanmoins une cause rare de consultation en PMA (Procréation Médicalement Assistée) (19).

#### IV) Traitement de l'hyperandrogénie et du SOPK dans le diabète de type 1

Il existe peu de publications concernant le traitement de l'hyperandrogénie des jeunes femmes diabétiques de type 1 et la meilleure stratégie thérapeutique n'est pas encore réellement définie. L'association d'une contraception orale à visée anti-androgénique et/ou de la metformine à l'insulinothérapie pourrait améliorer les symptômes de ces jeunes femmes (19).

Le choix d'un schéma thérapeutique est d'autant plus difficile que les effets de ces traitements semblent différents chez les femmes ayant un diabète de type 1.

##### a. Metformine

L'association d'un traitement par metformine à l'insulinothérapie chez les adolescents ayant un diabète de type 1 déséquilibré, est étudiée dans plusieurs publications. Mais son effet sur l'équilibre glycémique est inconstant. Ainsi, si la metformine paraît améliorer l'HbA1c dans certaines études (102,103), elle est sans effet sur le contrôle glycémique dans d'autres analyses (104,105). Elle permettrait néanmoins une diminution des besoins en insuline, de l'IMC, du tour de taille et du cholestérol total (102,103,105), et améliorerait ainsi le risque cardiovasculaire (106). Cependant, elle peut entraîner des troubles gastro-intestinaux invalidants, devant être pris en compte dans la décision d'initiation de ce traitement (104).

L'effet de la metformine sur l'hyperandrogénie dans le diabète de type 1 est peu analysé.

Une récente étude de 2013 porte sur 24 jeunes filles diabétiques de type 1, âgées de moins de 21 ans, présentant une hyperandrogénie clinique et/ou biologique. La metformine, administrée pendant 9 mois, entraîne une diminution du taux d'androgènes, avec notamment une baisse du taux de testostérone de 22% et du FAI de près de 60%. Sur le plan clinique, elle améliore



l'acné, sans avoir d'effet sur l'hirsutisme. Cependant, la durée du cycle menstruel et le taux d'ovulation sont inchangés. Elle n'a pas non plus d'effet sur les doses d'insuline utilisées (107).

Chez les adolescentes ayant un SOPK sans diabète, la metformine permet également une diminution du taux d'androgènes et une réduction de l'acné, sans modification de l'hirsutisme (108,109). Cependant, contrairement aux jeunes filles diabétiques, chez ces patientes, elle permet d'améliorer le taux d'ovulation et la régularité des cycles menstruels (110).

#### b. Contraception et traitement anti-androgènes

Bien que la metformine ait un effet non négligeable dans la prise en charge de l'hyperandrogénie chez les jeunes filles diabétiques de type 1, elle ne semble pas avoir d'effet sur l'hirsutisme (107). D'autres traitements sont alors nécessaires, pouvant être utilisés en association à la metformine, comme les médicaments anti-androgènes (111–113).

La contraception oestroprogestative à visée anti-androgénique est utilisée comme traitement de l'hirsutisme modéré, mais son efficacité est généralement limitée (112,114).

L'acétate de cyprotérone est couramment utilisé contre les signes cliniques de l'hyperandrogénie, notamment l'hirsutisme. Il est administré en association à un oestrogène (112,114).

La spironolactone, sous couvert d'une contraception efficace, peut être proposée en 2<sup>ème</sup> intention en cas d'hirsutisme modéré ou sévère. La flutamide est, quant à elle, utilisée en dernière intention, sous couvert d'une contraception efficace (112,114).

Les particularités de ces différents traitements chez les patientes diabétiques de type 1 sont toutefois encore mal connues. Par ailleurs, chez ces patientes, il faut correctement peser le rapport bénéfice-risque avant de débiter une contraception oestroprogestative (65,115).

#### c. Mesures cosmétiques

Les traitements précédents sont peu efficaces sur les poils déjà présents. Il est donc souvent utile d'avoir recours à des mesures cosmétiques comme l'épilation, notamment l'électrolyse

ou la photoépilation. Cependant, ces techniques sont chères et de multiples séances sont souvent nécessaires (112).

#### V) Perspectives d'études

Les jeunes filles diabétiques de type 1 connaissent donc des particularités en ce qui concerne leur développement pubertaire. Elles rencontrent également des spécificités au sein des pathologies présentées (troubles du cycle, SOPK). Cette notion est importante à prendre en compte afin d'adopter le traitement adéquat. Dans ce contexte, il est important d'évoquer aussi les mastopathies diabétiques de la femme jeune. Il s'agit d'affections bénignes qui surviennent dans le cadre d'un diabète, simulent des masses cancéreuses mammaires, mènent à des investigations inutiles et peuvent être aggravées par la chirurgie (116,117).

Chez ces jeunes filles, les particularités rencontrées au cours de la puberté peuvent avoir des conséquences à long terme, qui peuvent être prévenues si elles sont diagnostiquées précocement.

Les résultats de cette étude incitent donc tous les médecins amenés à prendre en charge ces patientes, à la réalisation d'un interrogatoire et d'un examen clinique minutieux, notamment à la recherche de troubles du cycle et de signes évocateurs d'hyperandrogénie et de SOPK.

Cette étude s'intéresse cependant à une population de jeunes filles à un instant donné ; il serait donc intéressant de connaître l'évolution des troubles présentés par les patientes.

Ainsi, un nouvel objectif pourrait être de réaliser une étude longitudinale, qui suivrait les jeunes filles diabétiques de type 1 à partir de 8 ans, au long cours, y compris après la transition, en évaluant annuellement les paramètres auxologiques et pubertaires, les doses d'insuline, l'équilibre glycémique, l'hyperandrogénie clinique et biologique et les troubles du cycle si elles sont réglées.

Cela permettrait de suivre précisément le développement pubertaire et la ménarche, ainsi que l'évolution des troubles du cycle et de l'hyperandrogénie dans le temps. La réalisation d'une échographie pelvienne permettrait de déterminer la proportion de jeunes filles ayant un SOPK. Enfin, il serait intéressant de déterminer la répercussion de ces troubles sur la vie quotidienne, car ces éléments peuvent avoir un impact non négligeable sur l'estime de soi des jeunes filles, surtout à la période difficile de l'adolescence.

## CONCLUSION

La puberté est donc une période critique pour les jeunes filles diabétiques de type 1. D'une part, le diabète est moins bien équilibré avec le développement d'une insulino-résistance et une augmentation des besoins en insuline. D'autre part, le déroulement de la puberté peut être altéré dans ce contexte de maladie chronique.

Cette étude, portant sur 43 jeunes filles diabétiques de type 1 âgées de 12 à 25 ans, confirme les données de la littérature au sein de cette population de patientes suivies au CHRU de Nancy. Elle montre notamment un début de puberté légèrement retardé par rapport à la population générale, une augmentation de l'IMC (en DS), ainsi qu'une hausse de l'HbA1c et des besoins en insuline au cours de la puberté. Par ailleurs, le taux d'hirsutisme et le pourcentage de troubles du cycle sont augmentés. De plus, les caractéristiques de ces troubles diffèrent par rapport aux jeunes femmes ayant une hyperandrogénie sans diabète de type 1, avec notamment une oligoménorrhée prédominante et un hirsutisme plus discret, qui s'accroît avec l'évolution de la puberté.

Ces éléments interpellent sur les particularités rencontrées par les jeunes filles diabétiques au moment de leur puberté et insistent sur la prudence à avoir dans le suivi de ces patientes. En dehors de l'altération de la qualité de vie, les troubles rencontrés peuvent avoir des conséquences à long terme et il est donc important de les diagnostiquer afin de mieux les prendre en charge. La connaissance de ces éléments est donc primordiale pour tout médecin amené à prendre en charge ces patientes, à la fois le pédiatre, le médecin généraliste, le gynécologue et le diabétologue.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Barat P. [Epidemiology of type 1 diabetes in children]. *Soins Pédiatrie Puériculture*. févr 2016;(288):10-2.
2. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet Lond Engl*. 13 juin 2009;373(9680):2027-33.
3. Le Fur S, Isis-Diab collaborative group, Bougnères P, Valleron A-J. Comparison of a French pediatric type 1 diabetes cohort's responders and non-responders to an environmental questionnaire. *BMC Public Health*. 2014;14:1241.
4. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA, et al. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2012;97(12):4383-9.
5. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. janv 2009;71(1):12-21.
6. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. juill 2014;37(7):2034-54.
7. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. sept 2009;10 Suppl 12:71-81.
8. Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, Dost A, Rosenbauer J, et al. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *J Pediatr*. nov 2014;165(5):956-961-2.
9. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. sept 1998;15(9):752-9.
10. Gerstl E-M, Rabl W, Rosenbauer J, Gröbe H, Hofer SE, Krause U, et al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr*. avr 2008;167(4):447-53.
11. Clements MA, Foster NC, Maahs DM, Schatz DA, Olson BA, Tsalikian E, et al. Hemoglobin A1c (HbA1c) changes over time among adolescent and young adult participants in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. août 2016;17(5):327-36.

12. Cameron FJ, Amin R, de Beaufort C, Codner E, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. sept 2014;15 Suppl 20:245-56.
13. Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, Bodalska-Lipińska J, Keenan HA, Toporowska-Kowalska E, et al. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mars 2008;25(3):282-8.
14. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, Hofer S, Nägele A, Rabl W, et al. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. avr 2008;158(4):543-9.
15. Cemeroglu AP, Thomas JP, Zande LTV, Nguyen NT, Wood MA, Kleis L, et al. Basal and bolus insulin requirements in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): effects of age and puberty. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. oct 2013;19(5):805-11.
16. Reinehr T, Holl RW, Roth CL, Wiesel T, Stachow R, Wabitsch M, et al. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. *Pediatr Diabetes*. mars 2005;6(1):5-12.
17. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. déc 2004;5(4):182-9.
18. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. nov 2007;157(5):647-53.
19. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update*. oct 2012;18(5):568-85.
20. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2005;90(12):6466-71.
21. Lombardo F, Salzano G, Crisafulli G, Valenzise M, Zirilli G, Manzo V, et al. Menarcheal timing in intensively treated girls with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. janv 2009;19(1):35-8.
22. Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, Eshøj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab*. août 1992;75(2):524-9.

23. Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2011;9:61.
24. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP, Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care*. avr 2003;26(4):1016-21.
25. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssiere C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Factors associated with early menarche: results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *BMC Public Health*. 2010;10:175.
26. Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z. Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud*. oct 1995;40(5):269-73.
27. Anai T, Miyazaki F, Tomiyasu T, Matsuo T. Risk of irregular menstrual cycles and low peak bone mass during early adulthood associated with age at menarche. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. oct 2001;43(5):483-8.
28. Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what's normal, what's not. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:29-35.
29. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. nov 2006;118(5):2245-50.
30. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. févr 2009;91(2):456-88.
31. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. oct 2010;94(5):1822-6.
32. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *J Adolesc Health Care Off Publ Soc Adolesc Med*. juill 1986;7(4):236-44.
33. Adams Hillard PJ. Menstruation in adolescents: what do we know? And what do we do with the information? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. déc 2014;27(6):309-19.
34. Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V, et al. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. févr 2012;166(2):307-16.

35. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, Foster MB. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med.* janv 2000;45(1):1-5.
36. Sherman LD, Rogers DG, Gabbay KH, Elkind-Hirsch KE. Pulsatility of luteinizing hormone during puberty is dependent on recent glycemic control. *Adolesc Pediatr Gynecol.* 1991;4(2):87-92.
37. Griffin ML, South SA, Yankov VI, Booth RA, Asplin CM, Veldhuis JD, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and menstrual dysfunction. *Ann Med.* oct 1994;26(5):331-40.
38. Djursing H, Hagen C, Nyboe Andersen A, Svenstrup B, Bennett P, Mølsted Pedersen L. Serum sex hormone concentrations in insulin dependent diabetic women with and without amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 1985;23(2):147-54.
39. Chang AS, Dale AN, Moley KH. Maternal diabetes adversely affects preovulatory oocyte maturation, development, and granulosa cell apoptosis. *Endocrinology.* mai 2005;146(5):2445-53.
40. Snajderová M, Martínek J, Horejsí J, Nováková D, Lebl J, Koloušková S. Premenarchal and postmenarchal girls with insulin-dependent diabetes mellitus: ovarian and other organ-specific autoantibodies, menstrual cycle. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* nov 1999;12(4):209-14.
41. Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DR, Taylor AM, Holly JM, Jones J, et al. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juin 1994;11(5):465-70.
42. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. *Am Fam Physician.* 15 févr 2012;85(4):373-80.
43. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* févr 2010;16(1):51-64.
44. Roe AH, Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(2):45-51.
45. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* janv 2004;81(1):19-25.
46. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2006;91(11):4237-45.
47. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2000;85(3):1021-5.

48. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Pluchinotta V, Ruggeri S, Macrelli S, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res.* déc 1995;38(6):974-80.
49. Drosdzol-Cop A, Sidło-Stawowy A, Sajdak D, Skrzypulec-Plinta V. [Diagnosing polycystic ovary syndrome in adolescent girls]. *Ginekol Pol.* févr 2014;85(2):145-8.
50. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* déc 2012;33(6):981-1030.
51. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev.* mai 1987;8(2):132-41.
52. Codner E, Escobar-Morreale HF. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2007;92(4):1209-16.
53. Kezele PR, Nilsson EE, Skinner MK. Insulin but not insulin-like growth factor-1 promotes the primordial to primary follicle transition. *Mol Cell Endocrinol.* 28 juin 2002;192(1-2):37-43.
54. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr.* août 1994;125(2):177-88.
55. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2000;85(11):4182-7.
56. 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):2434-8.
57. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2006;91(6):2250-6.
58. Amato MC, Guarnotta V, Ciresi A, Modica R, Pantò F, Giordano C. No phenotypic differences for polycystic ovary syndrome (PCOS) between women with and without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2014;99(1):203-11.
59. Roldán B, Escobar-Morreale HF, Barrio R, de La Calle H, Alonso M, García-Robles R, et al. Identification of the source of androgen excess in hyperandrogenic type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* juill 2001;24(7):1297-9.
60. Codner E, Iñiguez G, Villarroel C, Lopez P, Soto N, Sir-Petermann T, et al. Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4742-6.



61. Bizzarri C, Benevento D, Ravà L, Patera IP, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Ovarian hyperandrogenism in adolescents and young women with type I diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertil Steril*. déc 2011;96(6):1497-1502.e1.
62. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, et al. Ovarian function during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus: response to leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2005;90(7):3939-45.
63. Meyer K, Deutscher J, Anil M, Berthold A, Bartsch M, Kiess W. Serum androgen levels in adolescents with type 1 diabetes: relationship to pubertal stage and metabolic control. *J Endocrinol Invest*. juin 2000;23(6):362-8.
64. Zachurzok A, Deja G, Gawlik A, Drosdzol-Cop A, Małecka-Tendera E. Hyperandrogenism in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus treated with intensive and continuous subcutaneous insulin therapy. *Endokrynol Pol*. 2013;64(2):121-8.
65. Visser JA, de Jong FH, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reprod Camb Engl*. janv 2006;131(1):1-9.
66. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2001;86(3):1188-93.
67. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E, Debatin KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia*. mai 1998;41(5):542-7.
68. Du Caju MV, Rooman RP, op de Beeck L. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res*. oct 1995;38(4):607-11.
69. Mao L, Lu W, Ji F, Lv S. Development and linear growth in diabetic children receiving insulin pigment. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2011;24(7-8):433-6.
70. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care*. mars 1997;20(3):281-5.
71. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child*. févr 2003;88(2):151-4.
72. Bizzarri C, Benevento D, Patera IP, Bongiovanni M, Boiani A, Fusco C, et al. Residual  $\beta$ -cell mass influences growth of prepubertal children with type 1 diabetes. *Horm Res Pædiatrics*. 2013;80(4):287-92.
73. de Ridder CM, de Boer RW, Seidell JC, Nieuwenhoff CM, Jeneson JA, Bakker CJ, et al. Body fat distribution in pubertal girls quantified by magnetic resonance imaging. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. juin 1992;16(6):443-9.

74. Heyman E, Berthon P, Youssef H, Delamarche A, Briard D, Gamelin FX, et al. Metabolic dysfunction in late-puberty adolescent girls with type 1 diabetes: relationship to physical activity and dietary intakes. *Diabetes Metab.* oct 2012;38(4):337-42.
75. Houston B, O'Neill IE. Insulin and growth hormone act synergistically to stimulate insulin-like growth factor-I production by cultured chicken hepatocytes. *J Endocrinol.* mars 1991;128(3):389-93.
76. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Gelato MC, Fan J, Frost RA, et al. Effect of insulin on the insulin-like growth factor system in children with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 1995;80(4):1312-7.
77. Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Pediatr Res.* juin 1996;39(6):992-8.
78. Jos J, Méteyer I, Farkas D, Oberkamp B. [Growth of children with insulin-dependent diabetes. Study of 104 cases]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* mars 1996;3(3):218-26.
79. Messaoui A, Dorchy H. [Growth in type 1 diabetic children]. *Rev Médicale Brux.* 2010;31(2 Suppl):S77-80.
80. Marcovecchio ML, Heywood JJN, Dalton RN, Dunger DB. The contribution of glycemic control to impaired growth during puberty in young people with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes.* juin 2014;15(4):303-8.
81. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. [Age at onset of menarche: Results from the French Health Behaviour in School-aged Children study]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2010;38(6):385-7.
82. Lioret S, Touvier M, Dubuisson C, Dufour A, Calamassi-Tran G, Lafay L, et al. Trends in child overweight rates and energy intake in France from 1999 to 2007: relationships with socioeconomic status. *Obes Silver Spring Md.* mai 2009;17(5):1092-100.
83. Nihtila A, West N, Lussi A, Bouchard P, Ottolenghi L, Senekola E, et al. Oral Health Behavior and Lifestyle Factors among Overweight and Non-Overweight Young Adults in Europe: A Cross-Sectional Questionnaire Study. *Healthc Basel Switz.* 2016;4(2).
84. Mohsin F, Khan S, Baki MA, Zabeen B, Azad K. Neonatal management of pregnancy complicated by diabetes. *JPMA J Pak Med Assoc.* sept 2016;66(Suppl 1)(9):S81-4.
85. Abell SK, Nankervis A, Khan KS, Teede HJ. Type 1 and Type 2 Diabetes Preconception and in Pregnancy: Health Impacts, Influence of Obesity and Lifestyle, and Principles of Management. *Semin Reprod Med.* mars 2016;34(2):110-20.
86. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol.* juin 2011;90(1):58-66.

87. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2007;92(8 Suppl):S1-47.
88. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocr J.* 2010;57(12):1017-22.
89. Coelingh Bennink HJT, Zimmerman Y, Laan E, Termeer HMM, Appels N, Albert A, et al. Maintaining physiological testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to combined oral contraceptives: I. Endocrine effects. *Contraception.* 5 juill 2016;
90. Giribela CRG, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG, Moraes TL de, Giribela AHG, Baracat EC, et al. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2015;31(11):912-5.
91. Søbørg T, Frederiksen H, Mouritsen A, Johannsen TH, Main KM, Jørgensen N, et al. Sex, age, pubertal development and use of oral contraceptives in relation to serum concentrations of DHEA, DHEAS, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone,  $\Delta$ 4-androstenedione, testosterone and their ratios in children, adolescents and young adults. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 1 nov 2014;437:6-13.
92. Faure M, Drapier-Faure E. [Acne and hormonal contraceptives]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* nov 2010;137(11):746-749-751.
93. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2008;68(3):355-60.
94. Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, Ehrlich J, et al. Reproductive history and hormonal birth control use are associated with coronary calcium progression in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2008;93(6):2142-8.
95. Ito M, Yamada M, Hayashi K, Ohki M, Uetani M, Nakamura T. Relation of early menarche to high bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* juill 1995;57(1):11-4.
96. Soto N, Pruzzo R, Eyzaguirre F, Iñiguez G, López P, Mohr J, et al. Bone mass and sex steroids in postmenarcheal adolescents and adult women with Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* févr 2011;25(1):19-24.
97. Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, Lambe M, Nyrén O, Ostenson C-G, et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care.* sept 2007;30(9):2271-6.
98. Codner E, Eyzaguirre FC, Iñiguez G, López P, Pérez-Bravo F, Torrealba IM, et al. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* janv 2011;95(1):197-202, 202.e1.

99. Livshits A, Seidman DS. Fertility issues in women with diabetes. *Womens Health Lond Engl*. nov 2009;5(6):701-7.
100. Wiebe JC, Santana A, Medina-Rodríguez N, Hernández M, Nóvoa J, Mauricio D, et al. Fertility is reduced in women and in men with type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC). *Diabetologia*. déc 2014;57(12):2501-4.
101. Sjöberg L, Pitkaniemi J, Haapala L, Kaaja R, Tuomilehto J. Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. janv 2013;56(1):78-81.
102. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. janv 2003;26(1):138-43.
103. Urakami T, Morimoto S, Owada M, Harada K. Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. août 2005;47(4):430-3.
104. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A, et al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1 déc 2015;314(21):2241-50.
105. Nadeau KJ, Chow K, Alam S, Lindquist K, Campbell S, McFann K, et al. Effects of low dose metformin in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Diabetes*. mai 2015;16(3):196-203.
106. Fields EL, Trent ME. Treatment Considerations for the Cardiometabolic Signs of Polycystic Ovary Syndrome: A Review of the Literature Since the 2013 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. *JAMA Pediatr*. 1 mai 2016;170(5):502-7.
107. Codner E, Iñiguez G, López P, Mujica V, Eyzaguirre FC, Asenjo S, et al. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Pædiatrics*. 2013;80(5):343-9.
108. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2002;87(4):1555-9.
109. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. Effects of metformin in adolescents with polycystic ovary syndrome undertaking lifestyle therapy: a pilot randomized double-blind study. *Fertil Steril*. 30 juin 2011;95(8):2595-2598-6.
110. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2001;86(8):3595-8.

111. Catteau-Jonard S, Cortet-Rudelli C, Richard-Proust C, Dewailly D. Hyperandrogenism in adolescent girls. *Endocr Dev.* 2012;22:181-93.
112. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2006;20(2):221-34.
113. Loriaux DL. An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2012;97(9):2957-68.
114. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier M-B. Anti-androgen treatments. *Ann Endocrinol.* févr 2010;71(1):19-24.
115. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* févr 2013;27(1):67-76.
116. Leroux-Stewart J, Rabasa-Lhoret R. Diabetic mastopathy: case report and summary of literature. *Can J Diabetes.* oct 2014;38(5):305-6.
117. Dorokhova O, Fineberg S, Koenigsberg T, Wang Y. Diabetic mastopathy, a clinicopathological correlation of 34 cases. *Pathol Int.* oct 2012;62(10):660-4.

## ANNEXES

### **Annexe 1 : Questionnaire adressé aux jeunes filles sans contraception (ou arrêtée depuis plus de 6 mois)**

Date de naissance : \_\_\_\_\_

Prenez-vous un traitement régulier (autre que l'insuline) ? Oui  Non

Si oui, lequel ? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des personnes ayant un diabète de type 2 dans votre famille ? Oui  Non

Si oui, quel est votre lien de parenté ? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des personnes en surpoids dans votre famille ? Oui  Non

Si oui, quel est votre lien de parenté ? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des personnes qui souffrent d'hirsutisme dans votre famille (pilosité plus abondante qu'habituellement) ? Oui  Non

Si oui, quel est votre lien de parenté ? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des personnes qui souffrent d'un syndrome des ovaires polykystiques dans votre famille ? Oui  Non  Je ne sais pas

Si oui, quel est votre lien de parenté ? \_\_\_\_\_

Pratiquez-vous une activité sportive en dehors de l'école ? Oui  Non

Si oui, combien d'heures par semaine ? \_\_\_\_\_

A quel âge avez-vous débuté votre puberté (développement de la poitrine) ? \_\_\_\_\_

Où en quelle classe étiez-vous ? \_\_\_\_\_

A quel âge votre mère a-t-elle eu ses 1ères règles ? \_\_\_\_\_

Avez-vous déjà vos règles ? Oui  Non

**Si la réponse est non, le questionnaire est terminé.**

**Si la réponse est oui, merci de répondre aux questions suivantes :**

Quand avez-vous eu vos 1ères règles ? \_\_\_\_\_

Quel âge aviez-vous ? \_\_\_\_\_

**Avez-vous eu vos règles les 3 derniers mois ?**

Oui  Non

Si non, depuis combien de temps n'avez-vous pas eu vos règles ?

Plus de 3 mois ?

Plus de 6 mois ?

Si oui, vos règles sont-elles régulières (avec un cycle\* de 28 jours) ?

Oui  Non

*\*cycle= durée du 1<sup>er</sup> jour des règles au 1<sup>er</sup> jour des règles suivantes*

Si oui : depuis combien de temps sont-elles régulières ? \_\_\_\_\_

Si non : - Combien de jours en moyenne dure votre cycle ? \_\_\_\_\_

(Si vous ne savez pas : moins de 25 jours ?  Plus de 45 jours ?  Entre 25 jours et 45 jours )

-Combien de fois avez-vous vos règles par an ? \_\_\_\_\_

(Si vous ne savez pas : Plus de 8 fois par an ?  Moins de 8 fois par an ? )

D'après vous, vos règles sont-elles particulièrement abondantes ?

Oui  Non

Combien de fois par jour changez-vous de protection ?  $\leq 6/$  jour   $> 6/$  jour

Combien de jours durent vos règles ? \_\_\_\_\_

(Si vous ne savez pas :  $\leq 7$  jours   $> 7$  jours )

Avez-vous déjà pris une contraception (pilule) ?

Oui  Non

Si oui, depuis combien de temps l'avez-vous arrêtée ? \_\_\_\_\_

**Annexe 2 : Questionnaire adressé aux jeunes filles avec contraception (ou arrêtée depuis moins de 6 mois)**

Date de naissance : \_\_\_\_\_

Prenez-vous un traitement régulier (autre que l'insuline) ? Oui  Non

Si oui, lequel ? \_\_\_\_\_

Quelle contraception pren(i)ez-vous ? (Quelle pilule?) \_\_\_\_\_

Depuis combien de temps ? \_\_\_\_\_

A quel âge avez-vous commencé à la prendre ? \_\_\_\_\_

Continuez-vous à la prendre ? Oui  Non

Si non, depuis combien de temps l'avez-vous arrêtée ? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des personnes ayant un diabète de type 2 dans votre famille ? Oui  Non

Si oui, quel est votre lien de parenté ? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des personnes en surpoids dans votre famille ? Oui  Non

Si oui, quel est votre lien de parenté? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des personnes qui souffrent d'hirsutisme dans votre famille (pilosité plus abondante qu'habituellement) ? Oui  Non

Si oui, quel est votre lien de parenté ? \_\_\_\_\_

Y a-t-il des personnes qui souffrent d'un syndrome des ovaires polykystiques dans votre famille ? Oui  Non  Je ne sais pas

Si oui, quel est votre lien de parenté ? \_\_\_\_\_

Pratiquez-vous une activité sportive en dehors de l'école ? Oui  Non

Si oui, combien d'heures par semaine ? \_\_\_\_\_

A quel âge avez-vous débuté votre puberté (développement de la poitrine) ? \_\_\_\_\_

Où en quelle classe étiez-vous ? \_\_\_\_\_



A quel âge votre mère a-t-elle eu ses 1ères règles ? \_\_\_\_\_

Quand avez-vous eu vos 1ères règles ? \_\_\_\_\_

Quel âge aviez-vous ? \_\_\_\_\_

**Avant de prendre une contraception :**

Vos règles étaient-elles régulières (avec un cycle\* de 28 jours) ? Oui  Non

*\*cycle= durée du 1<sup>er</sup> jour des règles au 1<sup>er</sup> jour des règles suivantes*

Si oui : depuis combien de temps avant la contraception ? \_\_\_\_\_

Si non : - Combien de jours en moyenne durait votre cycle ? \_\_\_\_\_

(Si vous ne savez pas : moins de 25 jours ?  Plus de 45 jours ?  Entre 25 jours et 45 jours )

-Combien de fois par an aviez-vous vos règles avant la contraception ? \_\_\_\_\_

(Si vous ne savez pas : Plus de 8 fois par an  ? Moins de 8 fois par an  ?)

D'après vous, vos règles étaient-elles particulièrement abondantes ? Oui  Non

Combien de fois par jour changiez-vous de protection ?  $\leq$  6/ jour   $>$  6/ jour

Combien de jours duraient vos règles ? \_\_\_\_\_

(Si vous ne savez pas :  $\leq$  7 jours   $>$  7 jours )

**Avant la contraception :**

Pensez-vous que vous aviez plus d'acné que les filles de votre âge ? Oui  Non

Votre pilosité était-elle plus importante que celle des filles de votre âge ? Oui  Non

Etiez-vous gênée par votre pilosité ? Oui  Non

**Avec la contraception :**

Pensez-vous que vous avez plus d'acné que les filles de votre âge ? Oui  Non

Votre pilosité est-elle plus importante que celle des filles de votre âge ? Oui  Non

Etes-vous gênée par votre pilosité ? Oui  Non

Pensez-vous que la contraception a eu un effet sur l'acné et la pilosité ? Oui  Non

Si oui lequel ? diminution  augmentation

**Annexe 3 : Interrogatoire et examen clinique lors de la consultation de suivi :**

Date de début du diabète \_\_\_\_\_

Pompe ou multi-injections \_\_\_\_\_

Si pompe, date de mise sous pompe \_\_\_\_\_

Quantité d'insuline journalière, rapportée au poids \_\_\_\_\_ UI/kg/j

Pathologies associées (thyroïde, maladie coeliaque...) \_\_\_\_\_

Traitements en cours (metformine, contraception...) \_\_\_\_\_

Poids \_\_\_\_\_ Taille \_\_\_\_\_

TA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_

Tabac Oui  Non

Hirsutisme (score de Ferriman-Gallwey) \_\_\_\_\_

Acné, séborrhée Oui  Non

Alopécie Oui  Non

Date des dernières règles \_\_\_\_\_

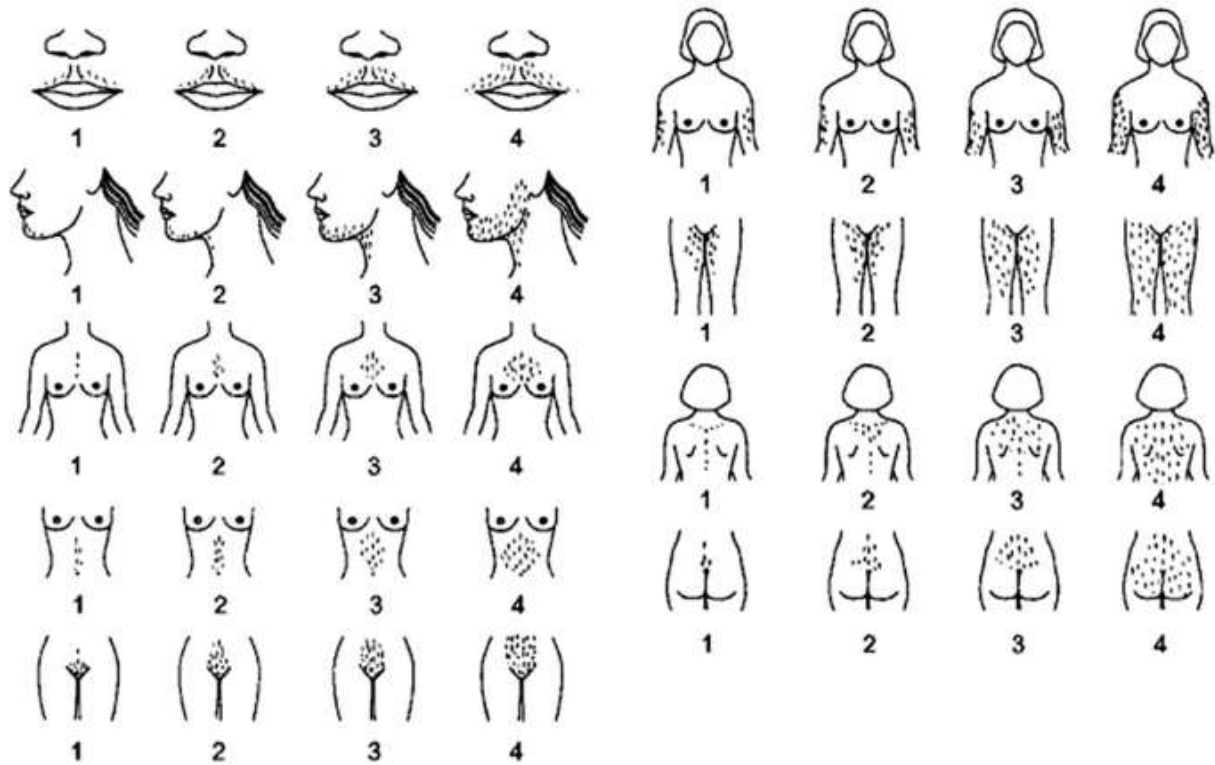
Tour de taille \_\_\_\_\_

Tour de hanche \_\_\_\_\_

HbA1c à la consultation \_\_\_\_\_

**Annexe 4 : Score de Ferriman-Gallwey modifié**

*D'après Bulent et al., Hum Reprod Update 2010 (43)*



VU

NANCY, le **14 septembre 2016**  
Le Président de Thèse

**Professeur Bruno LEHEUP**

NANCY, le **19 septembre 2016**  
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine  
Le Vice-Doyen,

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9275

NANCY, le **23 septembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

*Objectifs* : Décrire, chez des patientes diabétiques de type 1, âgées de 12 à 25 ans, au cours de leur suivi habituel, le déroulement de la puberté, les cycles menstruels, les signes d'hyperandrogénie et les données auxologiques. Comparer les caractéristiques des patientes selon la présence de troubles du cycle et d'une hyperandrogénie.

*Méthodes* : Etude transversale, prospective, observationnelle. Les jeunes filles diabétiques de type 1, âgées de 12 à 25 ans, réglées et dont le diagnostic de diabète datait de plus de 1 an ont été incluses dans l'étude. Les données ont été recueillies par le biais de questionnaires et à partir des dossiers médicaux.

*Résultats* : 43 patientes diabétiques de type 1 ont participé à l'étude. L'âge moyen du début de la puberté était de  $11.5 \pm 1.6$  ans, celui de la ménarche était de  $12.9 \pm 1.4$  ans. L'HbA1c et les besoins en insuline étaient les plus élevés dans le groupe des 15-20 ans. Plus de 30% des patientes présentaient un surpoids après l'âge de 15 ans. Le rapport tour de taille/tour de hanche était significativement plus élevé chez les 12-14 ans ( $p = 0.0114$ ). Les troubles du cycle concernaient 56.3% des jeunes filles et le trouble le plus fréquent était l'oligoménorrhée (16.1%). Parmi les 55.8% de patientes sans contraception, 34.8% présentaient un hirsutisme, le plus souvent léger.

*Conclusions* : Chez les jeunes filles et jeunes femmes diabétiques de type 1, le début de puberté est retardé par rapport à la population générale, contrairement à la ménarche. Les troubles du cycle et l'hyperandrogénie sont fréquents. Ces particularités méritent d'être connues et recherchées au cours d'un interrogatoire et d'un examen clinique rigoureux, afin de mieux les prendre en charge.

---

**TITRE EN ANGLAIS : Type 1 Diabetes Mellitus and Puberty : clinical practice study with 43 young girls**

---

**Thèse de médecine spécialisée – Année 2016**

---

**MOTS CLEFS** : diabète de type 1, puberté, cycle menstruel, hyperandrogénie, hirsutisme

---

Université de Lorraine  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---