



## Journées Nationales du DES d'Endocrinologie-Diabète et Maladies Métaboliques

Jeudi 11 & vendredi 12 janvier 2018

Le diabète de type 1 : perspectives en  
thérapie cellulaire

Diabète de type 1, perspectives  
technologiques

Insuffisances ovariennes prématurées

Préservation de la fertilité

Syndromes de sensibilité réduite aux  
hormones thyroïdiennes

Hypothyroïdies congénitales :  
physiopathologie et thérapeutique

Effets gonadiques des perturbateurs  
endocriniens

Perturbateurs endocriniens et perturbations  
métaboliques

Dysphorie de genre, place de  
l'endocrinologue

Le métabolisme des lipoprotéines

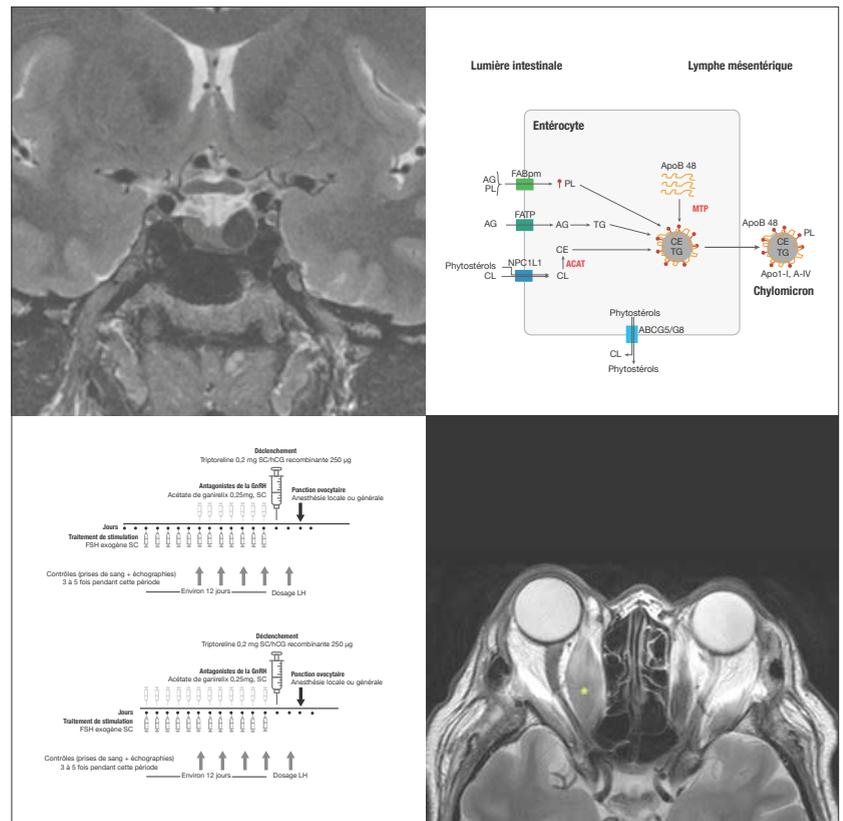
La dénutrition

Orbitopathie dysthyroïdienne

Imagerie hypophysaire

Pied diabétique

Obésité et grossesse



# Diabète de type 1 : perspectives technologiques

Pierre-Yves Benhamou & Sandrine Lablanche

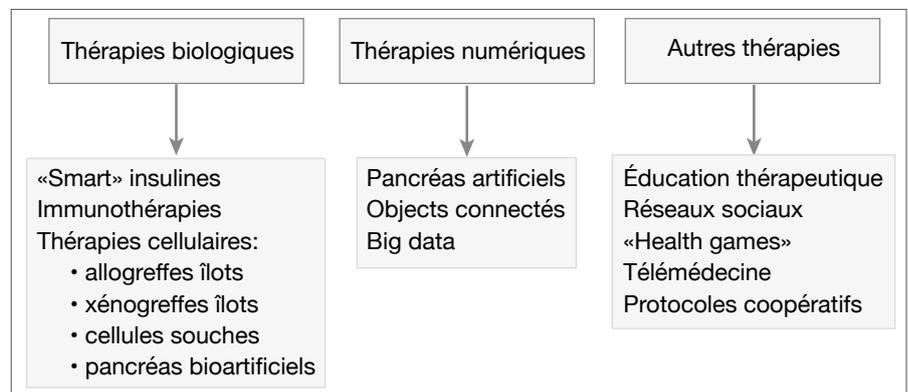
Service d'Endocrinologie, CHU de Grenoble-Alpes, Grenoble

**Mots clés :** diabète de type 1, pancréas artificiel, insulinothérapie en boucle fermée, télémédecine, télésurveillance, thérapie cellulaire, greffe, îlots pancréatiques

La thérapeutique du diabète de type 1, et ses perspectives d'évolution à court et moyen terme, offrent désormais cette particularité de découler de la convergence de différentes disciplines scientifiques : médecine et biologie bien sûr (par la mise au point de nouveaux médicaments : insulines, thérapie cellulaire), mais aussi informatique et ses avatars que sont les technologies de la communication et le big data (objets connectés, pancréas artificiel), sans négliger les sciences humaines au sens large, sciences sociales, sciences de l'éducation et la psychologie (réseaux sociaux, healthgames, télémédecine). Nous développerons ces trois axes (Figure 1), en gardant à l'esprit que la démarche médicale dans la prise en charge d'un patient atteint de diabète de type 1 suppose de lui délivrer le meilleur soin possible du moment («*state of the art treatment*»), adapté à sa situation et à son choix («*décision médicale partagée*»). Or, les innovations présentes et à venir sont nombreuses, et il est tentant de les proposer ou de les annoncer au patient. Il faut donc rappeler que toutes ces nouveautés thérapeutiques doivent s'étalonner par rapport à un traitement de référence, selon des considérations médicales dures (morbimortalité, HbA1c, hypoglycémies), qualitatives (qualité de vie, acceptabilité, satisfaction) et médico-économiques (coût, efficacité, QALY). En 2018, le traitement médical de référence du DT1 reste l'insulinothérapie par multi-injection ou par pompe externe, couplée à l'autosurveillance des glycémies capillaires et à l'éducation thérapeutique, et évaluée par l'HbA1c. Ce standard est-il en train de vaciller ?

## Axe 1. Les thérapies biologiques

Nous annoncerons brièvement l'avènement prochain d'analogues ultra-rapides de l'in-



**Figure 1.** Les différents axes de l'innovation thérapeutique au service du patient atteint de diabète.

suline, dont les caractéristiques pharmacocinétiques permettent d'écourter le délai d'apparition de l'insuline dans le sang, d'avancer le pic d'action maximale, et de raccourcir la durée d'action totale, d'environ 10 minutes. C'est un petit différentiel sur le papier, mais un gain potentiel important en terme de qualité de vie et d'impact métabolique. Cela restera à confirmer dans la vraie vie, puisque ces analogues viennent d'obtenir l'autorisation de commercialisation par l'EMA [1].

Nous citerons également les recherches conduites en matière d'insuline dite intelligente, susceptible d'être rendue biodisponible en fonction du niveau glycémique grâce à un couplage à des molécules glucosensibles. Ces recherches conduites chez l'animal ne sont pas encore annoncées chez l'Homme [2].

Nous mentionnerons ensuite les différentes immunothérapies, destinées à être mises en œuvre lors des premières semaines suivant la révélation d'un DT1, en citant d'une part les perspectives attractives offertes par

les travaux sur le microbiote intestinal [3], d'autre part les immunothérapies récentes à base de proinsuline [4].

Nous évoquerons enfin les thérapies cellulaires. On ne sait pas assez que la greffe d'îlots pancréatiques allogéniques est désormais pratiquée en routine et prise en charge par les organismes sociaux de plusieurs pays (Canada, Royaume-Uni, Suède, Suisse) avec une durée de sevrage de l'insulinothérapie pouvant atteindre 10 ans [5]. La greffe d'îlots pancréatiques devrait selon toute vraisemblance être validée en France par la HAS en 2019, comme une thérapeutique de recours chez les patients atteints de DT1 instable, responsable d'hypoglycémies sévères itératives impactant la qualité de vie et le pronostic vital, malgré la mise en œuvre des traitements de référence du moment. Cette future reconnaissance de cet acte découlera principalement d'une étude de phase 3 contrôlée, randomisée (essai français TRIMECO) ayant établi chez 50 patients que la greffe permet l'obtention d'une HbA1c inférieure à 7% sans hypoglycémie chez 84% et une insu-

lino-indépendance chez 59% des patients à un an [6]. L'autre pilier à la base de cette validation sera une étude médico-économique en cours depuis 2016 (essai français STABILOT), visant à établir l'efficacité en terme de coût-utilité (QALY) par rapport à un traitement de référence incluant l'utilisation de capteurs de glucose [7].

En matière de thérapie cellulaire, les principales perspectives d'évolution, au delà du passage en routine de la greffe d'îlots pour la fin de la décennie, sont triples :

- d'une part le recours à de nouveaux sites de transplantation, notamment au niveau de l'omentum, comme cela a été rapporté récemment [8] ;
- d'autre part, l'immunoisolation du greffon, dans des microcapsules ou des chambres de diffusion, censées autoriser la greffe sans immunosuppression [9]. Deux projets européens en cours (Biocapan et Biosid) promus en France (Grenoble et Strasbourg), sont au stade de la mise au point chez l'animal de tels pancréas bioartificiels ;
- enfin, l'utilisation de sources alternatives de cellules, notamment les cellules souches embryonnaires. La première utilisation clinique chez l'Homme a été annoncée à l'automne 2015 par la firme Viacyte (cellules encapsulées dans une chambre implantée dans le bras), les résultats n'ont pas été communiqués. Des résultats fascinants de différenciation *in vitro* ont été rapportés en 2014 sur des cellules provenant de sujet sains, confirmés en 2016 à partir de cellules fibroblastiques prélevées chez des patients atteints de DT1 [10].

Le pragmatisme impose de citer l'excellente conférence de consensus international [11] suggérant un possible calendrier de l'avènement de ces thérapies cellulaires, peu probable avant une bonne décennie (Figure 2).

## Axe 2. Les thérapies numériques

Cette même conférence de consensus place justement le pancréas artificiel en bonne place parmi les innovations majeures de la prochaine décennie. Cette avancée est un magnifique exemple de la convergence de

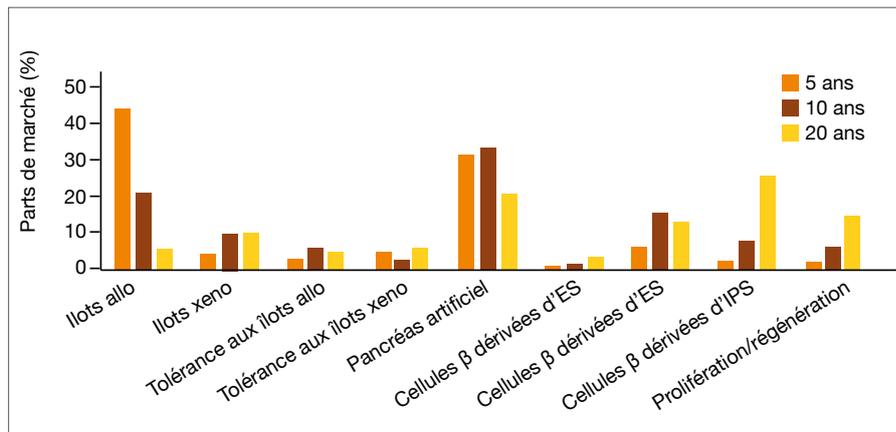


Figure 2. Perspectives pour le remplacement beta-cellulaire : un consensus d'experts internationaux. D'après Bartlett ST, in Transplantation 2016 [11].

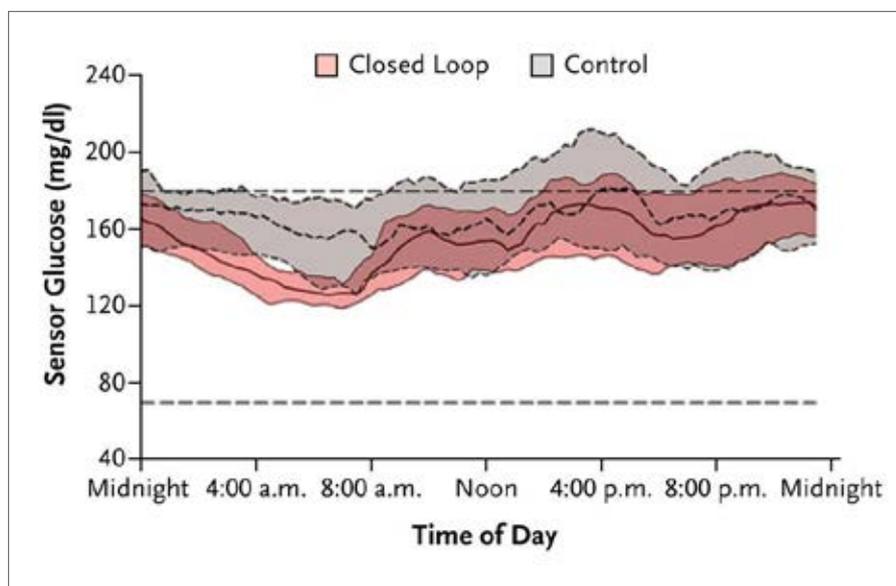


Figure 3. Première validation ambulatoire d'un pancréas artificiel. Comparaison en crossover chez 33 adultes DT1 pendant 12 semaines. Le temps passé dans la cible glycémique 70-180 mg/dL a été de 11 % plus grand en boucle fermée par rapport à la boucle ouverte. D'après [19].

plusieurs domaines scientifiques : la mise au point de biocapteurs de glucose, la modélisation mathématique de la glycémie, l'élaboration d'algorithmes de régulation. Mesurer sa glycémie sans aucun prélèvement de sang capillaire est désormais une réalité. Cette innovation technologique est une vraie révolution saluée d'abord par les patients, puis par les pouvoirs publics puisque sa prise en charge par les organismes sociaux a été désormais acquise en 2017. La précision des capteurs, exprimée par la MARD (*Mean Absolute Relative Difference* ou moyenne des valeurs abso-

lues des différences entre le glucose interstitiel mesuré par le capteur et la glycémie de référence), qui est une condition essentielle à la sécurité d'un pancréas artificiel, a considérablement progressé depuis l'avènement de cette technologie en 2000 (où la MARD était de l'ordre de 16 à 20%) à aujourd'hui (MARD 10 à 14%) et demain (capteurs annoncés à 8-9%). L'adaptation à la vraie vie progresse également : capteurs sans calibration (ou limitée à 1 calibration tous les 4 jours), sans interférence médicamenteuse (acétaminophène), miniaturisation, durée de vie allongée à 14 jours.

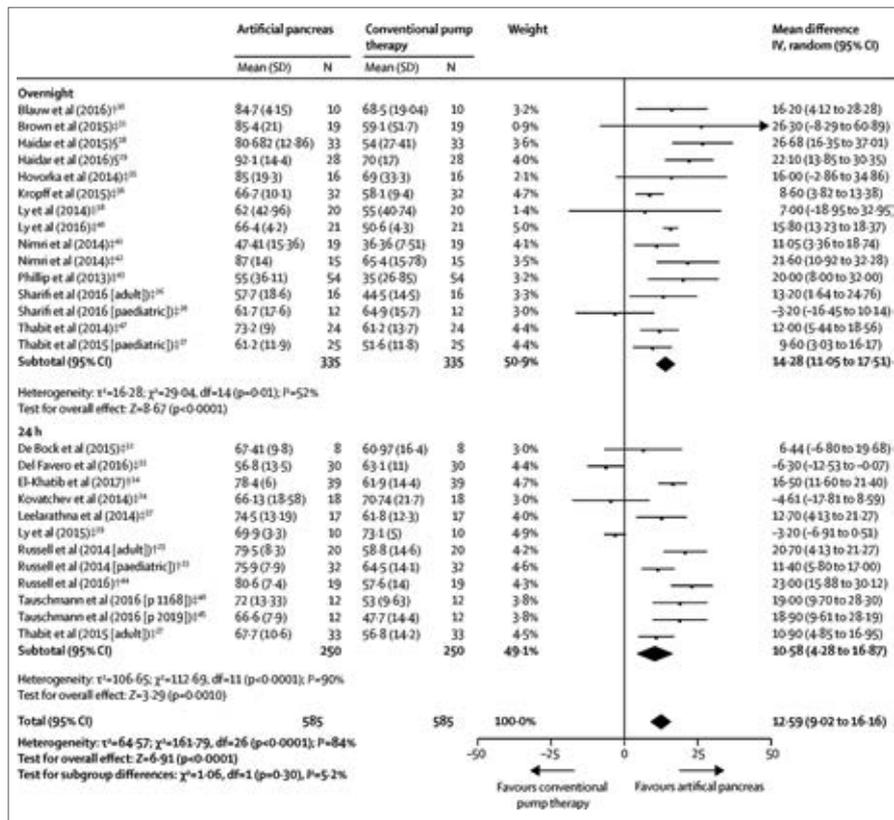


Figure 4. Méta-analyse des essais ambulatoires de pancréas artificiel. D'après [20].

Une nouvelle technologie de capteurs implantables sous-cutanés est même apparue, offrant discrétion, invisibilité et durée de vie prolongée à 6 mois (système Eversense Senseonics) [12]. Si l'on reprend notre pré-requis introductif, la technologie des capteurs a désormais acquis un stade de validation lui permettant de revendiquer de supplanter l'ancienne technologie de la glycémie capillaire, puisqu'elle peut afficher :

- des études validant la précision et la reproductibilité de la mesure
- des études cliniques contrôlées validant l'impact sur des indicateurs durs (HbA1c, hypoglycémie), conduites chez des patients DT1, y compris sous multi-injections (études IMPACT, DIAMOND, GOLD) [13-15]
- des études cliniques d'impact, montrant que l'usage de ces capteurs permettent de réduire l'incidence des hypoglycémies sévères lorsqu'ils sont couplés à des pompes à insuline [16, 17], des études ciblant spécifiquement des patients à risque d'hypoglycémie sévère

étant en cours et très prochainement disponibles

De ces progrès technologiques et ergonomiques des capteurs, il découle un retour au paradigme glycémique comme principal indicateur du contrôle du diabète. En d'autres termes, il est hautement probable que l'HbA1c se voit supplantée dans les toutes prochaines années par le temps passé dans une cible glycémique donnée. Des référentiels sont désormais proposés en la matière, préconisant notamment que le temps passé dans la cible 0,70-1,8 g/L dépasse 60% et que le temps en hypoglycémie soit inférieure à 10% [18].

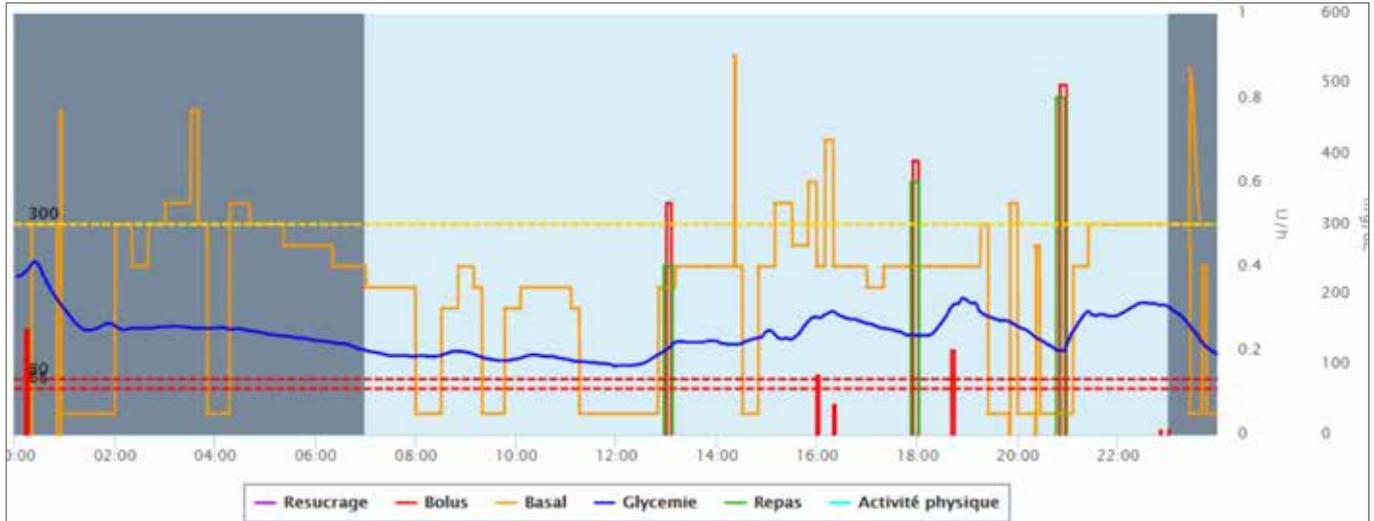
L'autre conséquence de l'avènement des capteurs de glucose est l'essor spectaculaire des dispositifs d'insulinothérapie en boucle fermée, qui devraient apparaître sur le marché commercial avant la fin de la décennie. La première démonstration de l'efficacité d'un pancréas artificiel ambulatoire a été rapportée en 2015 sur

une étude de 3 mois, durée la plus longue publiée à ce jour [19] (Figure 3). Depuis, plusieurs confirmations ont été publiées, résumées dans une méta-analyse portant sur 24 études incluant 585 patients [20]. Tandis que le temps passé dans la bonne cible glycémique était de 58,2% dans les groupes témoins, ce temps a augmenté de 12,6% [9,16,2] en boucle fermée, sans majoration du risque hypoglycémique, avec une réduction de la moyenne glycémique de 14 g/L et de l'HbA1c de 0,3 à 0,5% (Figure 4). La plupart de ces essais portaient sur des systèmes mono-hormonaux, l'approche bi-hormonale (double pompe à insuline et à glucagon) semblant surtout intéressante pour réduire davantage le risque hypoglycémique [21].

La prochaine étape est celle de la mise sur le marché, avec cinq forces en présence, dont le consortium français DiabeLoop, qui ont toutes un essai clinique d'ultime validation, en cours ou annoncé (2017-2018) (Tableau ). A ces acteurs académiques et/ou industriels s'ajoutent des acteurs moins conventionnels, « freelance » qui cherchent à accélérer la mise à disposition de ces systèmes (bigfootbiomedical.com, openaps.org). La première génération de pancréas artificiel repose en fait sur des systèmes hybrides, combinant une pompe à insuline, un capteur de glucose, et une intelligence artificielle hébergée soit dans un smartphone soit directement dans la pompe. Ces systèmes sont semi-automatiques en ce sens que le patient doit annoncer manuellement au système la prise d'un repas ou la conduite d'une activité physique (Figure 5). Les défis ultérieurs à relever sont multiples : automatisation de la détection d'une prise alimentaire ou d'une activité physique, prise en compte du stress, évaluation sur diverses populations (jeune enfant, diabète instable), place de la télésurveillance, intégration ergonomique des divers composants du système, etc. Surtout, les approches de type intelligence artificielle offrent des perspectives fascinantes, avec auto-apprentissage et optimisation automatisée des algorithmes. Cette révolution est en marche, et l'avènement clinique imminent.

Tableau. Principaux Essais Pivots de Pancréas Artificiels en 2017-2018.

Pays	Investigateur principal	Type d'essai	Matériel	Compagnie	Clinical Trials.gov
USA France Italie Pays Bas	B. Kovatchev S. Anderson (Charlottes-ville)	n=240 >14 ans 3 mois Groupes parallèles	Roche Tandem Dexcom Android MPC	Type Zero Technologies	NCT 02985866
UK USA	R. Hovorka (Cambridge)	n=130 6-18 ans 12 mois Groupes parallèles	Medtronic 640G Enlite 3 Android MPC	Non précisé	NCT 02925299
USA Israël Slovénie Allemagne	R. Bergenstal (Minneapolis) M. Phillip (Petah Tikva)	n=100 14-30 ans 3 mois Crossover	Medtronic 670G 690G PID Fuzzy Logic	Medtronic	NCT 03040414
USA	S. Russell E. Damiano (Boston)	n=480 > 8 ans 6 mois Groupes parallèles	Tandem 2 chambres 2 hormones iPhone MPC	Beta Bionic	NIH DK 108612
France	G. Charpentier (Corbeil) P.Y. Benhamou (Grenoble)	n=70 >18 ans 3 mois Crossover	CellNovo Kaleido Dexcom Android MPC	Diabeloop SA	NCT 02987556



**Figure 5.** Exemple de fonctionnement du pancréas artificiel semi-automatique Diabeloop. Evolution du glucose interstitiel (en bleu) sous l'influence du débit basal de pompe (en jaune), des bolus (en rouge), avec déclaration au système des prises en hydrates de carbone (en vert) ou des activités physiques.

### Axe 3. Les thérapies organisationnelles

Un des maîtres mots du pancréas artificiel est sa connectivité. De nombreux systèmes de boucle fermée offrent une interface sur le cloud, permettant ainsi une télésurveillance en temps réel. Il est

possible, mais non encore démontré, que cette fonctionnalité augmente la sécurité de l'insulinothérapie en boucle fermée [20, 22]. Toujours est-il que la coïncidence de l'avènement du pancréas artificiel et de la télémédecine va bouleverser le quotidien des diabétologues actuels et à venir ; la

diabétologie de 2020 sera aux antipodes de celle pratiquée ne serait-ce qu'en 2010.

Le progrès fulgurant de la technologie a mis en avant la télémédecine depuis 2010, date de sa reconnaissance législative en France. Ses promesses sont nombreuses :

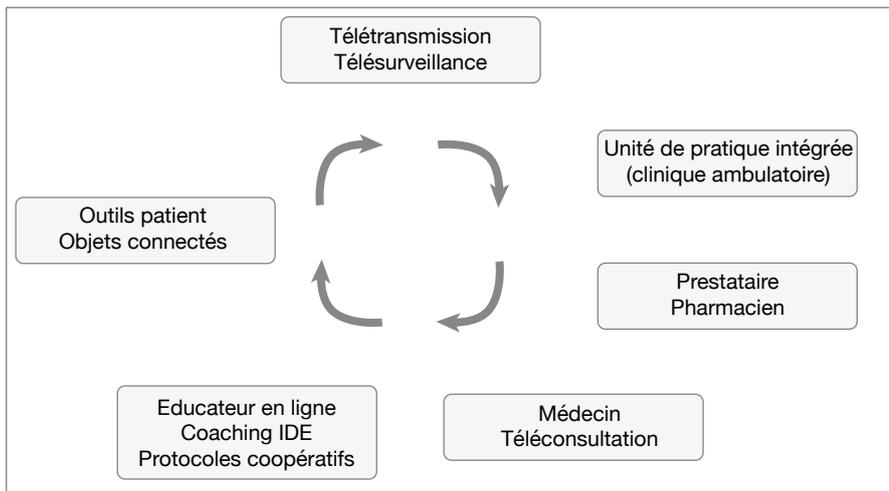


Figure 6. Une vision d'un futur possible de la diabétologie ambulatoire.

amélioration de l'accessibilité des soins sur le territoire ; optimisation de l'utilisation du temps médical ; amélioration de la collaboration entre professionnels ; optimisation des parcours de soins ; renouvellement et innovation dans la prise en charge thérapeutique. En diabétologie, la télémédecine bouleverse certaines pratiques médicales, par la mise en place de parcours de soins et de délégation de tâches ; elle participe à la formation des professionnels de santé, elle joue un rôle dans l'éducation des patients, et enfin elle place le patient dans un rôle plus actif dans sa maladie, en le responsabilisant dans son processus de prise en charge.

Il est important de souligner que dans son arrêté d'avril 2017 fixant les conditions tarifaires de sa prise en charge, le législateur a assorti la télésurveillance d'un accompagnement thérapeutique obligatoire. Ce soutien motivationnel est assuré par un professionnel formé à l'éducation thérapeutique, en présentiel ou à distance. L'intention du législateur est clairement d'impliquer une équipe pluri-professionnelle dans le télé-suivi. Cette décision repose sur un niveau de preuve encore limité, puisqu'il n'existe qu'une seule étude française (TeleDiab-1) ayant mis en évidence, sur 180 patients DT1, à la fois l'efficacité métabolique de la télésurveillance et le rôle crucial de l'accompagnement [23, 24]. On attend pour

2018 les résultats d'une plus vaste étude (TeleSage) visant à apporter des éléments de preuve plus tangibles sur le plan médico-économique.

Toujours est-il que cette ouverture de la diabétologie à la télémédecine reflète une évolution stratégique du soin qui se base non plus sur l'activité, mais sur la valeur apportée au patient (*value-based healthcare*) [25]. Dans cette vision, mieux adaptée à la maladie chronique, on peut proposer la mise en place d'unités de pratique intégrée, avec équipe de soin multidisciplinaire et multiprofessionnelle, évaluation régulière des résultats et des coûts, et surtout plateforme informatique appropriée, permettant la génération d'alertes à partir d'objets connectés et se prêtant au coaching motivationnel à distance et à la télésurveillance (Figure 6). De telles plateformes ambulatoires de diabétologie sont d'ores et déjà opérationnelles (cliniques Diabeter aux Pays Bas) et ont fait la preuve de leur efficacité et de leur efficience.

### Conclusion

Pour conclure ce tour d'horizon non exhaustif des perspectives offertes par la technologie, nous voulons mettre l'accent sur la place grandissante que l'intelligence artificielle va prendre à moyen terme en médecine. Le paysage du diabète de type 1 va être bouleversé par le

pancréas artificiel, les objets connectés et la télémédecine. Le diabète de type 2 n'est pas en reste : entre autres exemples, le programme Descendance-CERITD vise à valider une équation de risque prédictif de DT2 chez des enfants de patients DT2 et à mettre au point une biopuce de diagnostic prédictif. Potentiellement dépossédés des aspects diagnostiques voire thérapeutiques de son activité, le diabétologue de demain ne doit-il pas réfléchir dès aujourd'hui à son rôle, et à sa zone de confort que constituent l'éducation thérapeutique et l'accompagnement ?

**PY. Benhamou, S. Lablanche**  
PYBenhamou@chu-grenoble.fr

### Conflits d'intérêt

PYB déclare être investigateur des essais Diabeloop et TeleSage, avoir participé à des boards scientifiques pour Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk, Abbott, Roche Diagnostics, Medtronic et avoir perçu des rémunérations pour ce faire.

### RÉFÉRENCES

1. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:682-88.
2. Yu J, Zhang Y, Ye Y, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *PNAS* 2015 ; 112: 8260-65.
3. Rouxel O, Da Silva J, Beaudoin L, et al. Cytotoxic and regulatory roles of mucosal-associated invariant T cells in type 1 diabetes. *Nat Immunol* 2017 Oct 9. doi: 10.1038/ni.3854.
4. Alhadji Ali M, Liu YF, Ari S et al. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2017 ; 9(402).
5. Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyzn A, et al. Five-Year Metabolic, Functional, and Safety Results of Patients With Type 1 Diabetes Transplanted With Allogenic Islets Within the Swiss-French GRAGIL Network. *Diabetes Care* 2015; 38:1714-22.
6. Lablanche S, Vantyghe MC, Kessler L, et al. Islet transplantation in a randomized controlled trial in type 1 diabetes. 2018 sous presse.
7. Lablanche S, David-Tchouda S, Margier J, et al. Randomized, prospective, medico-economic nationwide French study of islet transplantation in patients with severely unstable type 1 diabetes: the STABLOT study protocol. *BMJ Open* 2017 ; 7:e013434.
8. Baidal DA, Ricordi C, Berman DM, et al. Bioengineering of an intraabdominal endocrine pancreas. *N Engl J Med* 2017; 376 :1887-89.
9. Vegas AJ, Veiseh O, Gürtler M, et al. Long-term glycemic control using polymer-encapsulated human stem cell-derived beta cells in immune-competent mice. *Nat Med* 2016; 22:306-11.
10. Millman JR, Xie C, Van Dervort A, et al.

Generation of stem cell-derived  $\beta$ -cells from patients with type 1 diabetes. *Nat Commun* 2016; 7:11463.

11. Bartlett ST, Markmann JF, Johnson P, et al. Report from IPITA-TTS Opinion Leaders Meeting on the Future of  $\beta$ -Cell Replacement. *Transplantation* 2016; 100 (Suppl 2):S1-44.

12. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care* 2017; 40:63-68.

13. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388:2254-63.

14. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:371-78.

15. Lind M, Polonsky W, Hirsch IR, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;

317:379-387.

16. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224-32.

17. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1240-7.

18. Borot S, Benhamou PY, Atlan C, et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for Continuous Glucose Monitoring: a French position statement. *Diabetes Metab* 2018 (sous presse).

19. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2129-40.

20. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:501-12.

21. Haidar A, Messier V, Legault L, et al. Outpatient

60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:713-20.

22. Benhamou PY, Huneker E, Franc S, et al. DiabeLoop consortium. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 DiabeLoop study. 2018, sous presse.

23. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care* 2011; 34:533-39.

24. Franc S, Borot S, Ronsin O, et al. Telemedicine and type 1 diabetes: is technology per se sufficient to improve glycaemic control? *Diabetes Metab* 2014; 40:61-66.

25. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med* 2010; 363:2477-81.

## Insuffisance ovarienne prématurée

Anne Bachelot, Jérôme Dulon et Philippe Touraine

Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction

Equipe du Centre de référence maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement

Equipe du Centre de pathologies gynécologiques rares

Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix

**Mots clés :** ménopause, aménorrhée, génétique, FMR1

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par la survenue précoce de l'épuisement de la fonction ovarienne. Elle concerne 1 % des femmes à l'âge de 40 ans et 0,1 % à l'âge de 30 ans [1]. Il s'agit donc là d'un diagnostic rare, mais non exceptionnel, dont la symptomatologie clinique est tout à fait identique à celle observée au cours d'une ménopause naturelle, à savoir une aménorrhée associée à une élévation de la FSH (>25 UI/L à deux reprises) et un effondrement de l'imprégnation œstrogénique [2]. Les IOP représentent 4 à 18 % des causes des aménorrhées primaires et 10 à 28 % des causes des aménorrhées secondaires. Jusqu'à maintenant, aucune cause n'était clairement identifiée

exceptés les tableaux de dysgénésie gonadique comme le syndrome de Turner et, souvent, le bilan étiologique est limité et peu concluant. Pour autant, les nouvelles approches de génétique moléculaire (NGS, exomique) donnent potentiellement de nouvelles orientations. La prise en charge se limite essentiellement à l'instauration d'un traitement hormonal substitutif pour éviter les complications à long terme de la carence œstrogénique et à la discussion, au cas par cas, des alternatives en matière de procréation, dominées actuellement par les programmes de dons d'ovocytes.

### Rappel embryologique

Les cellules germinales migrent, dès la 5<sup>e</sup>

semaine de vie embryonnaire, de l'endoderme vers la crête génitale. Ces cellules sont alors appelées ovogonies, elles sont au nombre de 600 000 à la 8<sup>e</sup> semaine. Ces ovogonies évoluent alors suivant trois voies possibles : la poursuite des mitoses qui atteignent leur maximum à la 28<sup>e</sup> semaine, la méiose permettant d'obtenir des ovocytes primaires ou l'atrésie qui est maximale vers la 20<sup>e</sup> semaine. Cet équilibre entre les différentes voies est à l'origine de l'obtention de 6 à 7 millions d'ovogonies au terme de la 20<sup>e</sup> semaine, dont les deux tiers sont des ovocytes en méiose et le tiers restant des ovogonies. Néanmoins, l'échappement à l'atrésie semble être transitoire puisque moins



# Journées Nationales du DES d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques JN du DES 2018

**jeudi 11 & vendredi 12 janvier 2018**

*Espace Saint-Martin - 199bis rue Saint-Martin - 75003 Paris*

**Avec le soutien de**

