



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

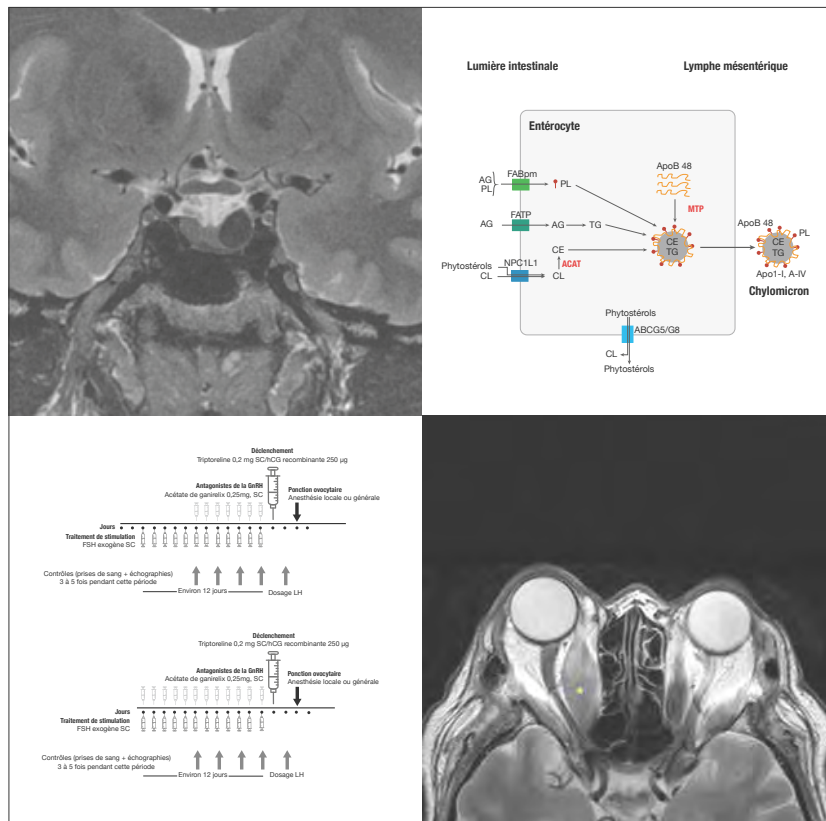
La dénutrition

Orbitopathie dysthyroïdienne

Imagerie hypophysaire

Pied diabétique

Obésité et grossesse



SOMMAIRE

MISE AU POINT

- 5 Le diabète de type 1 : perspectives en thérapie cellulaire
- 11 Diabète de type 1 : perspectives technologiques
- 16 Insuffisances ovariennes prématurées
- 24 Préservation de la fertilité
- 32 Les syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes
- 38 Hypothyroïdies congénitales : physiopathologie et thérapeutique
- 43 Effets gonadiques des perturbateurs endocriniens
- 48 Perturbateurs endocriniens et perturbations métaboliques

CONFERENCE

- 54 La dysphorie de genre : la place de l'endocrinologue
- 61 Métabolisme des lipoprotéines

ATELIERS

- 66 La dénutrition
- 73 Orbitopathie dysthyroïdienne
- 79 Imagerie hypophysaire
- 96 Pied diabétique
- 102 Obésité et grossesse



92
JANVIER 2018

Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète

Rédacteurs en chef : Philippe Chanson – Pierre Bougnères
Directrice de la rédaction : Sophie Le Fur
Comité de rédaction : Jacques Young – Bertrand Cariou – Frédéric Castinetti – Bruno Fève – Jean Girard – Pierre Gourdy – Véronique Kerlan – Etienne Larger – Laurence Leenhardt – Gérald Raverot – Patrice Rodien – Jean-Louis Wémeau.
Secrétaire de rédaction : Nathalie Frament
Endocrinologie : Thierry Brue – **Reproduction :** Nathalie Chabbert – Buffet – **Thyroïde :** Philippe Caron
Comité francophone : Albert Beckers (Liège) – François Pralong (Lausanne) – André Scheen (Liège)
Breves : Sophie Le Fur – Pierre Bougnères – Philippe Chanson
Mise en page et réalisation graphique : Sophie Valtat
Editeur : Manner – 58 av de Wagram 75017 PARIS
Directrice de la publication : Sonia Litwin
Abonnements : Manner – 58 av de Wagram 75017 PARIS, abonnements@mced.fr
Fabrication : Inore Groupe – 4, rue Thomas Edison – 58641 Varennes-Vauzelles cedex
Prix au numéro : 35 € – Abonnement annuel : Individuel, France et export : 120 € – Internes, France et export : 60€ – Institutions, France : 240 € – Institutions, Export : 290 €
ISSN : en cours – Dépôt légal : à parution – Commission paritaire : 0518 T 82474

Journées Nationales du DES d'Endocrinologie-Diabète et Maladies Métaboliques
jeudi 11 & vendredi 12 janvier 2018



Thèmes abordés :
Perspectives en thérapies cellulaires
Diabète de type 1, perspectives technologiques
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
Métabolisme des lipoprotéines
La dénutrition
Orbitopathie dysthyroïdienne
Imagerie hypophysaire
Pied diabétique
Obésité et grossesse





Certifié PEFC
10-31-1051
Cet imprimé est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées.
pefc.france.org



MISES AU POINT

Diabète de Type 1 : perspectives en thérapie cellulaire

Alix Vaissié, Mikaël Chetboun, Valéry Gmyr, Marie-Christine Vantyghem, François Pattou, Julie Kerr-Conte
UMR1190 «Recherche Translationnelle sur le Diabète», Faculté de Médecine
Université de Lille, CHRU de Lille, Inserm, EGID. Lille

Mots clés : thérapie cellulaire, îlots de Langerhans, cellules souches, diabète de type 1

Le diabète, « maladie invisible », est l'épidémie du 21^e siècle (vidéo : <https://professional.diabetes.org/search/site/schatz%2520%2540212>). En 30 ans, l'incidence du diabète en France et en Europe a doublé chez les enfants de 0 à 15 ans. Encore aujourd'hui, le diagnostic tardif du diabète chez l'enfant conduit parfois au développement d'acidocétoses diabétiques [1] chiffrées en France en 2017 à 43,9%, dont 5,6% de comas [2]. Un questionnaire réalisé auprès des médecins généralistes a mis en lumière une insuffisance de formation quant au diagnostic du diabète de type 1 (DT1) chez l'enfant et l'adolescent, et l'urgence de sa prise en charge hospitalière [2].



Figure 1. Le 14 novembre 2016, Google fêtait le 125^e anniversaire de Sir F. Banting découvreur de l'insuline (avec C. Best, J. Collip et J.J.R. Macleod).

L'insuline, depuis sa découverte en 1921 (Figure 1), est administrée comme traitement substitutif aux patients DT1 [3]. Néanmoins, l'insuline n'est pas un traitement curatif et les patients atteints de DT1, dont l'HbA1c est inférieure à 6,9%, ont un taux de mortalité deux fois plus élevé (toutes causes de décès confondues et causes cardiovasculaires) comparé aux individus témoins [4]. Durant les 30 dernières années, de réelles avancées ont été faites, dont l'étude DCCT

conduite entre 1983 et 1993 chez les DT1 [5]. Cette étude a montré pour la première fois l'intérêt de l'insulinothérapie intensive (objectif d'HbA1c proche de 6%) par rapport à l'insulinothérapie conventionnelle sur 10 ans. Le traitement intensif (moyenne d'HbA1c à 7,2%) permet un contrôle glycémique fin et une diminution considérable des complications par rapport à l'insulinothérapie conventionnelle (moyenne d'HbA1c à 9,1%). Cependant, obtenir un taux bas d'HbA1c n'est pas si simple, et trop diminuer la glycémie augmente les risques d'hypoglycémies [6]. Le suivi des patients 20 ans après l'essai DCCT a démontré un effet bénéfique durable (mémoire métabolique) de l'équilibre glycémique dans le groupe insulinothérapie intensive sur le risque de complications au long cours (par rapport au groupe insulinothérapie conventionnelle) [7].

Le progrès technologique a permis le développement de capteurs mesurant la glycémie en continu (*glucose sensors*, *CGM-continuous glucose monitoring* en ambulatoire) ce qui améliore considérablement la gestion individuelle de la glycémie et la façon d'administrer l'insuline (stylos, pompes programmables) mais la stratégie thérapeutique reste la même [3] (Figure 2). Depuis plus de 50 ans, le défi est de relier directement le capteur de glucose à une pompe à insuline. Récemment, la FDA a autorisé un pancréas artificiel en boucle fermée (capteur + pompe) (*Medtronic Hybrid closed loop system*). Pour les patients, cette technologie représente un espoir considérable [www.

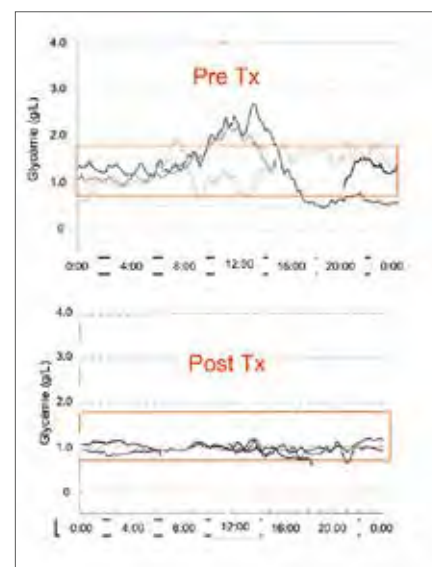


Figure 2. Exemple de profils glycémiques obtenus par CGMS (*Continuous Glucose Monitoring System*) pendant 3 jours, avant et plusieurs années après transplantation (TX), démontrant que la greffe permet d'obtenir un profil glycémique quasi normal. D'après [6].

jdrf.com]. Cependant, pour certains diabétologues, ce système est comparable au pilote automatique de TESLA, il sait conduire et il peut émettre des signaux mais il n'a pas encore tout prévu (premier mort le 17 avril 2016 dans une Tesla en pilotage automatique par échec de détection d'un camion). La surveillance humaine ne semble pas optionnelle.

Le traitement idéal du DT1 permet l'équilibre glycémique à long terme [HbA1c], l'absence d'hypoglycémie, la diminution ou l'arrêt de l'administration quotidienne d'insuline et la limitation d'effets indési-

Tableau. Essais cliniques en thérapie cellulaire du diabète (greffe d'îlots exclue). CSM: cellules souches mésenchymateuses; CSH: cellules souches hématopoïétiques.

	# clinical.gov	Année	Pays	Types cellulaires	Auto/Allo/ Xénogreffe	Phase	Diabète récent ou établi	Voie d'administration
	NCT01068951	2010-2013	Suède	CSM	Auto		récent	IV
	NCT02057211	2014-	Suède	CSM	Auto		récent	IV
	NCT02940418	2016-	Jordanie	CSM tissu adipeux + CMN de la moelle	Auto/Allo	I	récent	IV
	NCT02893306	2012-201	Chili	CSM	Allo	II	récent <1 an	IV
Prochymal	NCT00690066	2008-2014	USA	CSM	Allo	II	récent	IV
	NCT02763423	2016-	Chine	CSM de sang de cordon	Allo	II	récent + acidocétose	IV
	NCT01322789	2011-	Brésil	CSM	Allo	I/II	récent	IV
	NCT00646724	2008-2011	Chine	CSM des îlots + îlots pancréatiques	Allo	I/II	établi > 5 ans	IV
	NCT02138331	2014-	Egypte	Exosomes et micro- vésicules des CSM de sang de cordon	Allo	II/III		IV
	NCT01967186	2013-2016	Finlande	CSM des îlots+ îlots pancréatiques	Allo		établi	Intraportal/ IM
	NCT01121029	2010-2012	Mexique	CSH	Auto	I/II	récent	IV
	NCT00807651	2008-2016	Chine	CSH	Auto	II	récent < 6mois	IV
	NCT01341899	2006-2016	Chine	CSH	Auto	II	récent < 12mois	IV
Genzyme	NCT00315133	2006-2017	Brésil	CSH	Auto	I/II	récent < 3 mois	IV
	NCT01210664	2010-	USA	T reg	Auto	I	récent >3 et < 24 mois	IV
	NCT02932826	2016-	Chine	T reg sang de cordon	Allo	I/II	< 3 ans	IV
	NCT02772679	2016-	USA	T reg	Auto	I	récent >3 et < 24 mois	IV
	NCT03162237	2017-	Chine	T reg vs xéno (porcin)	Auto/Allo		établi > 5 ans	
	NCT03011021	2017-	Chine	T reg sang de cordon	Allo	I/II	< 3 ans	IV
DiaVacs	NCT02354911	2015-	USA	Cellules dendritiques	Auto	II	récent < 100 jours	IV
	NCT03162237	2014-	Chine	T reg vs xéno (porcin)	Auto/Allo		< 5 ans	IV
DIABECCELL	NCT01739829	2011-2014	Argentine	llots porcins	Xéno	I/II	> 5 ans	Intraperitoneal
	NCT00940173	2009-2013	NZ	llots porcins	Xéno	I/II	> 5 ans	Intraperitoneal
	NCT01736228	2012-2014	Argentine	llots porcins	Xéno	lib	> 5 ans	Intraperitoneal
Viacyte	NCT03162926	2017-	Canada	Cellules souches em- bryonnaires (PEC-01) + DM (VC-02)	Allo	I	> 5 ans	SC
	NCT02239354	2014-	Canada, USA	Cellules souches em- bryonnaires (PEC-01) + DM (VC-01)	Allo	I/II	> 3 ans	SC
	NCT02939118	2016-	Canada, USA	Cellules souches em- bryonnaires (PEC-01) + DM (VC-01)	Allo	I	> 3 ans	SC
	NCT03163511	2017-	USA	Cellules souches em- bryonnaires (PEC-01) + DM (VC-02)	Allo	I/II	> 5 ans + hypoglycémie sévère	SC

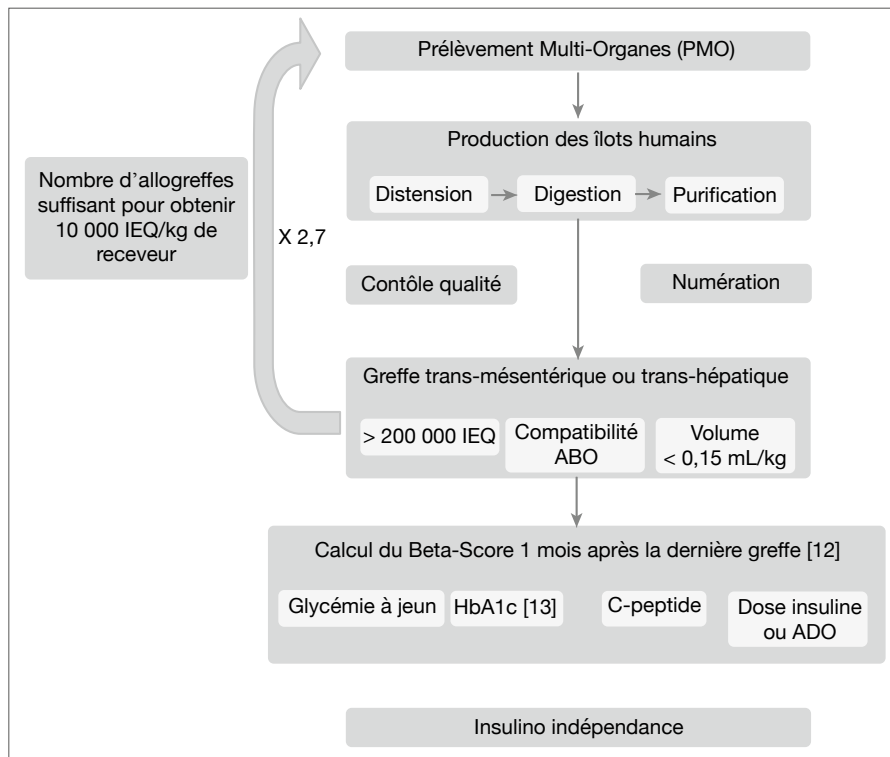


Figure 3. Schéma greffe d'îlots : en moyenne 2,7 préparations d'îlots sont transplantées par patient. IEQ: îlots-équivalents; ADO: antidiabétiques oraux.

rables et des complications. Face à la gravité du tableau clinique de cette maladie (handicaps profonds, cécité, dialyse, mort avant 45 ans) les médecins et chercheurs ont été conduits à chercher des alternatives comme l'allogreffe d'îlots. Les essais cliniques en thérapie cellulaire du diabète (greffe d'îlots exclue), sont présentés dans le Tableau 1 : essais cliniques utilisant des T-Reg, xénogreffe, cellules souches hématopoïétiques et mésenchymateuses.

L'allogreffe d'îlots humains : la thérapie cellulaire dite de «beta cell replacement therapy»

La transplantation des îlots pancréatiques humains dans le traitement du diabète de type 1 n'est pas une technique nouvelle car le premier rongeur guéri par transplantation d'îlots pancréatiques date de 1972 [8]. En 2000, le protocole d'Edmonton au Canada a donné un véritable essor à la greffe d'îlots en atteignant 80 % de patients insulino-indépendants à 1 an par rapport à la technique précédemment utilisée (10 %) [9].

Sachant que cette technique nécessite l'immunosuppression, les patients qui peuvent bénéficier de la greffe d'îlots sont les patients atteints de DT1 sévère instable lorsqu'il y a mise en jeu de leur pronostic vital (fréquentes hypoglycémies non ressenties, prévalence = 3/1 000), et ceux nécessitant une greffe rénale [6].

Les patients reçoivent deux à trois infusions séquentielles d'îlots allogéniques produit à partir de donneurs décédés et compatibles ABO. L'infusion des îlots se fait par cathétérisation de la veine porte par chirurgie ou radiologie. L'objectif principal est d'obtenir une insulino-indépendance avec un taux d'HbA1c inférieur à 6,5 % un an après la première transplantation.

La production d'îlots pancréatiques humains (Figure 3) commence par le prélèvement du pancréas dans le cadre d'un prélèvement multi-organes. Il faut plusieurs étapes pour isoler les îlots de Langerhans à partir du pancréas organe. La première étape est la distension du pancréas par l'introduction d'une enzyme dans le ca-

nal de Wirsung, suivie de la digestion. Le pancréas digéré est ensuite purifié à l'aide de gradients de densité. Les îlots purifiés sont comptés puis mis en culture (Figure 3). Les îlots font l'objet d'un contrôle qualité. Si la préparation est en quantité suffisante (>200 000 îlots équivalents [1 IEQ = 1 îlot de 150 µm de diamètre]) et en qualité suffisante, ils seront transplantés chez un patient atteint de DT1 instable. Il faut environ 10 000 IEQ/kg de receveur, ce qui correspond en moyenne à 2,7 préparations d'îlots. La greffe clinique respecte la compatibilité ABO mais pas la compatibilité HLA.

Le registre international de la greffe d'îlots (CITR avec le lien ensuite, n=506 patients) rapporte que l'insulino-indépendance à 5 ans post greffe est en moyenne de 25 % (moins de 20 % pour IAK (*islets after kidney alone*) et moins de 30% pour ITA (*islets after transplantation alone*) et est variable selon l'expertise du centre de greffe et le type d'immunosupresseurs utilisés. A Lille, 39% des 28 patients greffés sont insulino-indépendants avec une HbA1C inférieure à 6,5 %. Les résultats sont similaires à ceux obtenus avec une transplantation du pancréas organe [10], aboutissant à la reconnaissance de cette thérapie par les autorités de santé. Actuellement, l'allogreffe d'îlots pour les formes les plus sévères du diabète de type 1 est remboursée au Canada (province d'Alberta, Edmonton) et dans certains pays européens avoisinants (Belgique, Royaume-Uni, Suisse, Pologne), et prochainement aux USA. En France, nous réalisons la deuxième étude multicentrique randomisée en vue d'un remboursement en 2019-2020 [11].

Notre équipe a montré que la fonction primaire du greffon (PGF, *Primary Graft Function*) prédit le succès de la greffe à long terme [12]. La figure 4 montre les résultats des 28 patients greffés à Lille. La fonction primaire du greffon est évaluée par un score [13] un mois après la dernière allogreffe. Quand ce score est optimal [n=18] la fonction des greffons perdure dans le temps (100 % de survie du greffon à 5 ans dans le groupe optimal versus 50 % dans le groupe suboptimal) ainsi que l'insulino-in-

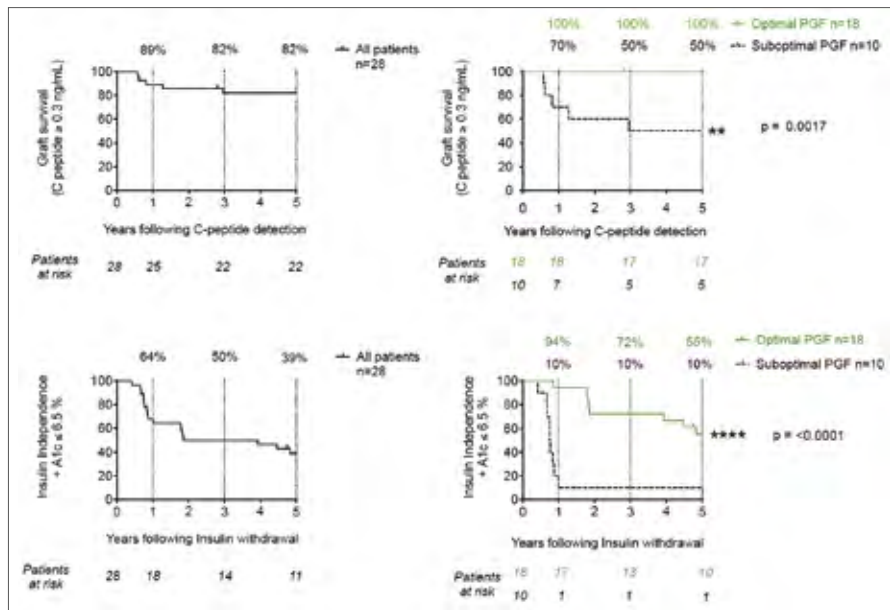


Figure 4. Résultats des 28 patients greffés à Lille, importance de la Fonction Primaire du Greffon (PGF). IAK: *Islets After Kidney*; ITA: *Islets Transplantation Alone*.

dépendance (55% dans le groupe optimal contre 10% dans le groupe suboptimal). Depuis cette étude, le but de notre équipe est que tous les patients greffés aient une fonction primaire du greffon optimale. Certaines complications dues à la greffe (hématome, ...) engendrent une baisse de ce score, et par conséquent la survie et la fonction des îlots à long terme [14].

Les patients guéris (insulino-indépendants) ou partiellement guéris (greffon partiellement fonctionnel) n'ont plus d'hypoglycémie [6, 15]. Ces résultats spectaculaires poussent alors certains centres de greffe à proposer la greffe d'îlots uniquement dans le but de traiter les hypoglycémies sans viser l'insulino-indépendance [16]. Si un score supérieur à 3 est suffisant pour ne plus observer d'hypoglycémie, un score supérieur à 7 est nécessaire pour obtenir un contrôle glycémique optimal et une fonction du greffon durable.

L'enjeu actuel est de démontrer que l'équilibre glycémique atteint avec la greffe d'îlots permet de réduire les complications ou diminuer leur progression au long cours (neuropathies, 21 patients suivis pendant 5 ans post transplantation [17, 18], complications microvasculaires [19, 20]). La multi-

PLICITÉ des greffes nécessaire pour l'obtention de l'insulino-indépendance augmente le risque d'hyperimmunisation et peut représenter un obstacle pour une éventuelle autre greffe (îlots, pancréas, rein).

D'un point de vue réglementaire, la production des îlots humains est actuellement classée comme Produit de Thérapie Cellulaire (PTC) et est encadrée par la Directive de 2006 Bonnes Pratiques de Thérapie Cellulaire transposée en loi française le 27 octobre 2010. Toute modification (ingénierie tissulaire, ajout de cellules souches) fera basculer cette thérapie en Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), nécessitant un investissement lourd en locaux (BPF), personnel, maintenance... En France, il y a 4 centres d'isolement (Lille, Grenoble, St Louis, et Montpellier) et le centre Suisse de Genève fournit les îlots pour certains centres de greffes français [21].

En conclusion, si le nombre de cellules est suffisant et si l'immunosuppression est maîtrisée, l'allogreffe d'îlots permet de restaurer une production endogène d'insuline chez les patients atteints de DT1 instable ou greffés rénaux. La transplantation d'îlots pancréatiques par voie intraportale peut être proposée à cette niche de patients (3/1 000)

atteints de DT1 labile non urémique lorsque la balance bénéfices/risques d'un traitement immunosuppresseur est en faveur de la greffe. Une fonction primaire du greffon optimale est nécessaire pour observer des effets à long terme. Étendre la thérapie cellulaire à tous les diabétiques nécessiterait des sources abondantes de cellules avec peu ou pas d'immunosuppresseurs.

La thérapie cellulaire du diabète de demain : source de cellules en quantité illimitée sans traitement immunosuppresseur

En raison de leur capacité d'auto-renouvellement infini et de leur pluripotence (capacité de différenciation en tous les types cellulaires des trois feuillets embryonnaires), les cellules souches pluripotentes se présentent comme l'alternative la plus probable aux îlots humains dans la prochaine décennie. La différenciation des cellules souches permettrait d'obtenir une source illimitée et homogène d'îlots pancréatiques humains. Il existe deux types de cellules souches pluripotentes :

- Les cellules souches embryonnaires issues du bouton embryonnaire du blastocyste d'un embryon surnuméraire.
- Les cellules souches pluripotentes induites (iPS) reprogrammées à partir de cellules somatiques (adulte), en général de fibroblastes, pour lesquelles le japonais S. Yamanaka a reçu le Prix Nobel de Médecine en 2012.

Concept

Viacyte Inc, et BetaLogics (Johnson & Johnson) avec TJ Kieffer (Université de Columbia Britannique, CA) [23-25] ont été les premiers à obtenir des progéniteurs pancréatiques *in vitro* à partir des cellules souches embryonnaires humaines. Ils ont montré qu'en utilisant des petites molécules et des facteurs de croissance, il était possible de récapituler l'embryogénèse pancréatique de la souris, et de stimuler les voies de signalisation permettant d'obtenir de l'endoderme définitif, étape clef, puis des progéniteurs pancréatiques *in vitro* [22-26]. Une fois greffés chez la souris immunodéficente, ces progéniteurs continuent leur différenciation *in vivo* et permettent de guérir le diabète plusieurs mois après

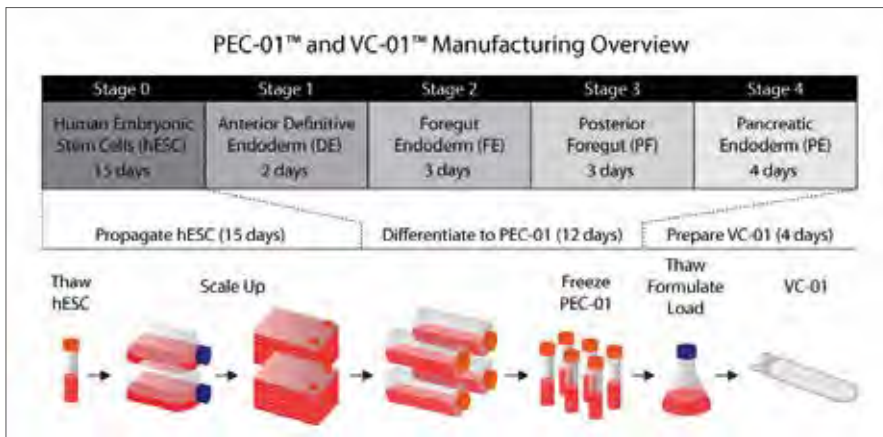


Figure 5. Préparation des cellules pour l'essai clinique Viacyte Source : <http://viacyte.com/technology/stem-cell-engineering>.

transplantation.

Plus tard, en 2014, plusieurs équipes ont identifié des protocoles pour obtenir *in vitro* des cellules β humaines plus matures qui sécrètent de l'insuline en réponse au glucose. Greffées chez la souris, ces cellules guérissent plus vite le diabète. Toutefois les cellules produites ne sont pas encore équivalentes aux îlots humains (« *Gold Standard* ») [27].

Les cellules souches embryonnaires pourraient être une source illimitée pour la transplantation allogénique à condition que les cellules greffées soient protégées d'un rejet de greffe (traitement immunosuppresseur ou encapsulation) car ces cellules une fois matures représentent des cibles pour la réponse immunitaire adaptative [28]. L'encapsulation idéale permet à la fois aux cellules à l'intérieur du dispositif de détecter une variation de la glycémie, aux hormones produites d'être libérées dans la circulation sanguine, et surtout, elle protège les cellules d'une réaction immunitaire (rejet de greffe).

Un intérêt considérable des iPS par rapport aux cellules souches embryonnaires était leur utilisation dans un but d'autogreffe sans nécessité d'un traitement immunosuppresseur. Or, la méthode utilisée pour générer les iPS et le type cellulaire généré peut avoir un impact sur l'immunogénicité [29]. La preuve de concept que les cellules insulinosécrétrices peuvent être obtenues à partir des cellules iPS de patients DT1 a été faite [30, 31]. La différenciation serait

alors patient-spécifique et le summum de la médecine personnalisée. Bien que ces cellules puissent difficilement être envisagées seules sans immunosuppression ni immunomodulation dans le traitement du diabète de type 1 auto-immun, leur utilisation est en cours de considération pour les formes monogénique du diabète (MODY) après correction par CRISPR-Cas9.

Applications cliniques des cellules souches embryonnaires et perspectives

En 2014, ViaCyte a lancé son premier essai clinique [NCT02239354] de phase I/II aux Etats-Unis et au Canada utilisant des cellules souches embryonnaires différenciées en progéniteurs pancréatiques (PEC-01™) encapsulés dans un dispositif appelé Encaptra™. L'objectif est que les progéniteurs, une fois greffés, se différencient en îlots pancréatiques humains matures qui sécrètent de l'insuline en réponse aux variations de la glycémie, et l'encapsulation permet l'absence de traitement immunosuppresseur. Un documentaire a été réalisé sur cet essai : *The Human Trial* (<https://thehumantrial.com>).

La préparation des cellules pour l'essai clinique Viacyte comprend la séquence suivante (Figure 5) :

- Mise en culture des cellules souches embryonnaires jusqu'à en avoir une quantité suffisante.
- Différenciation : stade 1 (endoderme définitif), stade 2 (endoderme de l'intestin primitif), stade 3 (intestin primitif pos-

térieur), stade 4 (endoderme pancréatique : cellules PEC-01).

- Congélation des PEC-01.
- Encapsulation dans VC-01.

Bien que peu de résultats soient aujourd'hui disponibles sur cet essai clinique, lequel n'inclut plus de patients, le dispositif semble « SAFE » (Communication du Dr AMJ Shapiro, IPITA 2017) mais le dispositif de macroencapsulation Encaptra semble à l'origine de l'échec de l'essai clinique. Afin d'évaluer chez l'homme leurs progéniteurs pancréatiques PEC-01, un nouvel essai clinique (NCT03163511) a débuté en Amérique du Nord pour les diabétiques instables à haut risque d'hypoglycémie sévère où l'Encaptra a été peroré pour améliorer la vascularisation et nécessite donc une immunosuppression. Le premier patient a été transplanté le 30 octobre 2017 à Edmonton, Canada.

Conclusion

A court et moyen terme, la greffe d'îlots sera le traitement de thérapie cellulaire pour traiter les formes sévères de DT1 (instables et greffés rénaux). Le remboursement est espéré d'ici 2020 et pourrait pérenniser cette activité en France. La véritable thérapie cellulaire du diabète qui pourrait être le traitement de toutes les formes de diabète (y compris le diabète gestationnel) nécessite une source abondante de cellules et pas ou peu d'immunosuppression. Des progrès colossaux ont été réalisés dans le domaine de la différenciation des cellules souches pluripotentes humaines en cellules insulinosécrétrices mais également dans le domaine des îlots de cochon pour des xéno greffés. Actuellement, le manque d'avancées dans le domaine de l'immunosuppression, immunomodulation et encapsulation ralentit le progrès potentiel de cette thérapie. Il devient urgent de trouver des solutions à cette épidémie et la thérapie cellulaire semble en faire partie.

A. Vaissé, M. Chetboun, V. Gmyr, MC. Vantghem, F. Pattou, J. Kerr-Conte
jkerr-conte@univ-lille2.fr

RÉFÉRENCES

1. Pawlucz M, Birkholz D, Niedzwiecki M, Balcerska A. Difficulties or mistakes in diagnosing type 1 diabetes mellitus in children? The consequences of delayed diagnosis. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2008;14:7-12.
2. Robert JJ LD, Choleau C. Diminuer le risque d'acidocétose au moment du diagnostic de diabète chez l'enfant : évaluation d'une campagne de prévention. *Bull Epidémiol Hebd* 2017; (27-28):579-85.
3. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:1332-40.
4. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371:1972-82.
5. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
6. Vantyghe MC, Defrance F, Quintin D, et al. Treating diabetes with islet transplantation: lessons from the past decade in Lille. *Diabetes Metab* 2014; 40:108-19.
7. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37:9-16.
8. Ballinger WF, Lacy PE. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery* 1972; 72:175-86.
9. Shapiro JS. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343:1814; author reply -5.
10. OPTN/SRTR. Annual report. 2006
11. Lablanche S, David-Tchouda S, Margier J, et al. Randomised, prospective, medico-economic nationwide French study of islet transplantation in patients with severely unstable type 1 diabetes: the STABLOLOT study protocol. *BMJ open* 2017; 7(2):e013434.
12. Vantyghe MC, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, et al. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care* 2009; 32(8):1473-78.
13. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 2005; 28(2):343-47.
14. Caiazzo R, Vantyghe MC, Raverdi V, et al. Impact of Procedure-Related Complications on Long-term Islet Transplantation Outcome. *Transplantation* 2015; 99:979-84.
15. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54:2060-69.
16. Lehmann R, Spinass GA, Moritz W, Weber M. Has time come for new goals in human islet transplantation? *Am J Transplant* 2008; 8:1096-1100.
17. Vantyghe MC, Quintin D, Caiazzo R, et al. Improvement of electrophysiological neuropathy after islet transplantation for type 1 diabetes: a 5-year prospective study. *Diabetes Care* 2014; 37:e141-142.
18. Fensom B, Harris C, Thompson SE, et al. Islet cell transplantation improves nerve conduction velocity in type 1 diabetes compared with intensive medical therapy over six years. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 122:101-105.
19. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, P et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2011; 91:373-78.
20. Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, et al. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(2):450-6. Erratum in: *Diabetes Care*. 2014; 37(2):588.
21. Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyńska 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.
22. D'Amour KA, Agulnick AD, Eliazar S, et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nat Biotechnol* 2005; 23:1534-41.
23. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2006; 24:1392-401.
24. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol* 2008; 26:443-52.
25. Rezanian A, Bruin JE, Riedel MJ, et al. Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. *Diabetes* 2012; 61:2016-29.
26. Nair G, Hebrok M. Islet formation in mice and men: lessons for the generation of functional insulin-producing beta-cells from human pluripotent stem cells. *Curr Opin Genet Dev* 2015; 32:171-80.
27. Rezanian A, Bruin JE, Arora P, et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 2014; 32:1121-33.
28. van Megen KM, Spindler MP, Keij FM, et al. Relapsing/remitting type 1 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60:2252-55.
29. Kaneko S, Yamanaka S. To be immunogenic, or not to be: that's the iPSC question. *Cell Stem Cell* 2013; 12:385-86.
30. Maehr R, Chen S, Snitow M, et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:15768-73.
31. 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.

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-

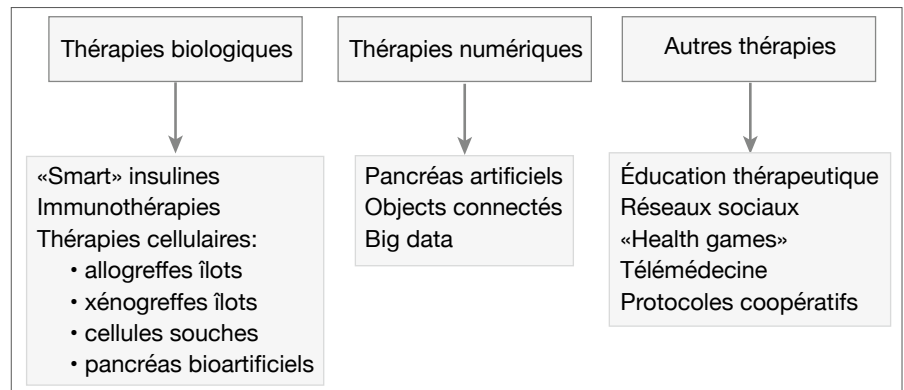


Figure 1. Les différents axes de l'innovation thérapeutique au service du patient atteint de diabète.

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

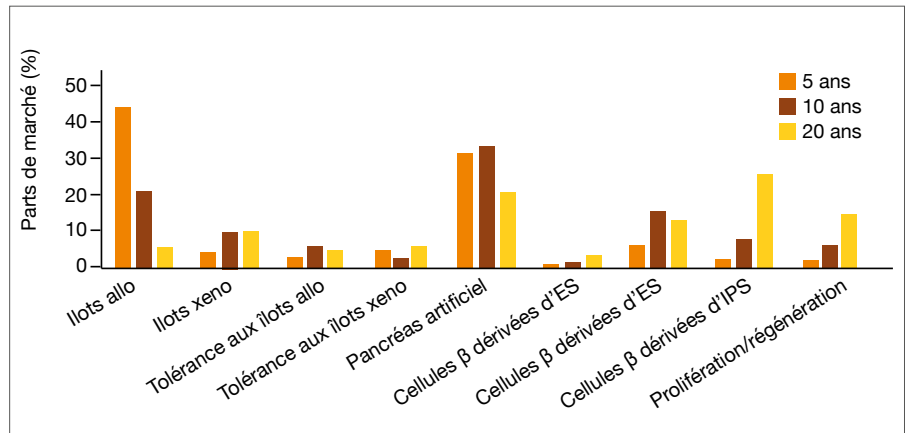


Figure 2. Prospectives pour le remplacement beta-cellulaire : un consensus d'experts internationaux. D'après Bartlett ST, in Transplantation 2016 [11].

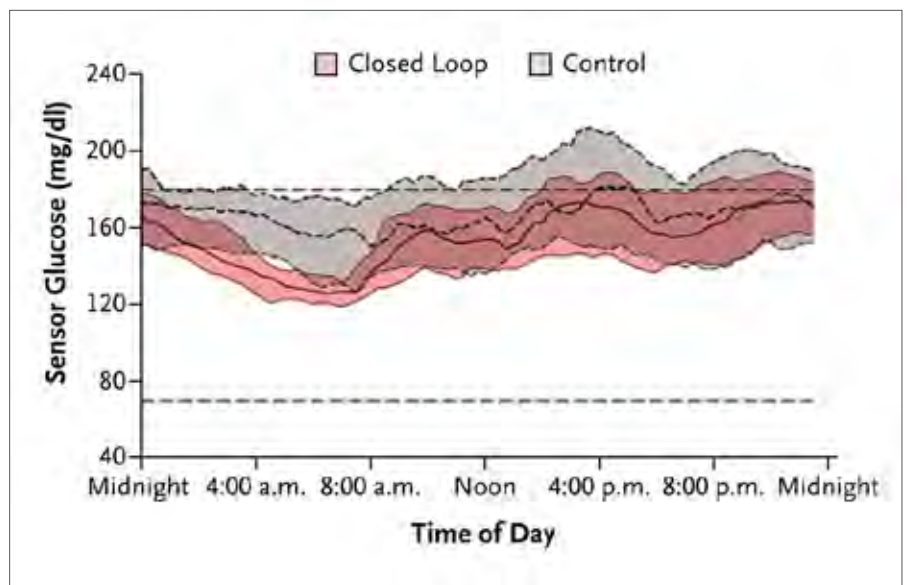


Figure 3. Première validation ambulatoire d'un pancréas artificiel. Comparaison en crossover chez 33 adultes DT1 pendant 12 semaines. Le temps passé dans la cible glycémique 70-180 mg/dL a été de 11 % plus grand en boucle fermée par rapport à la boucle ouverte. D'après [19].

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.

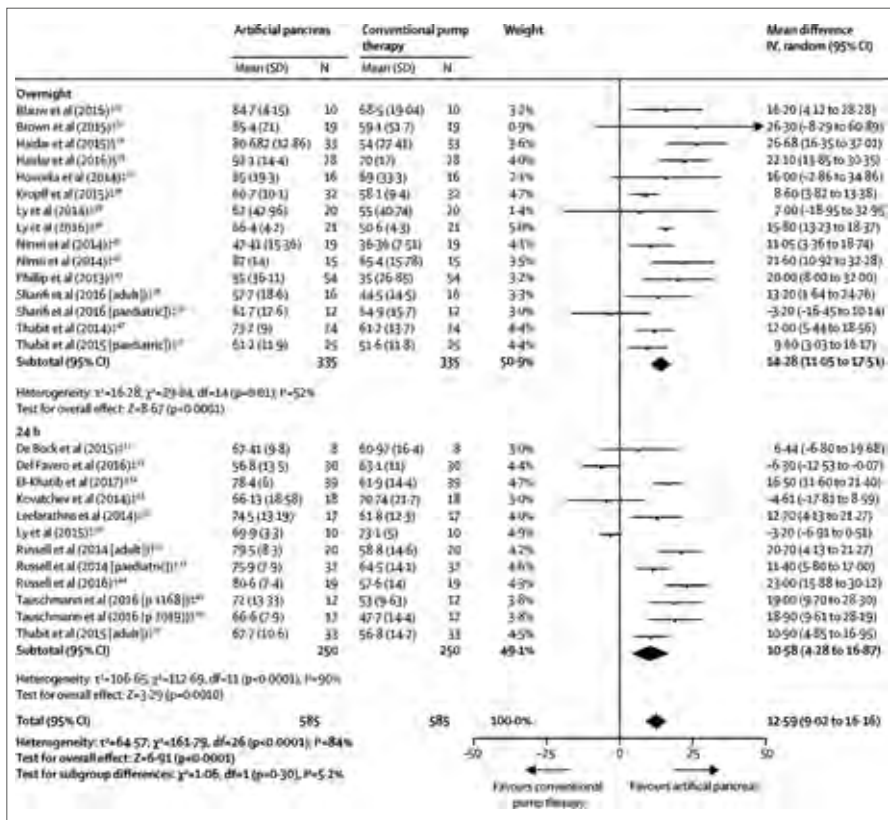


Figure 4. Méta-analyse des essais ambulatoires de pancréas artificiel. D'après [20].

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

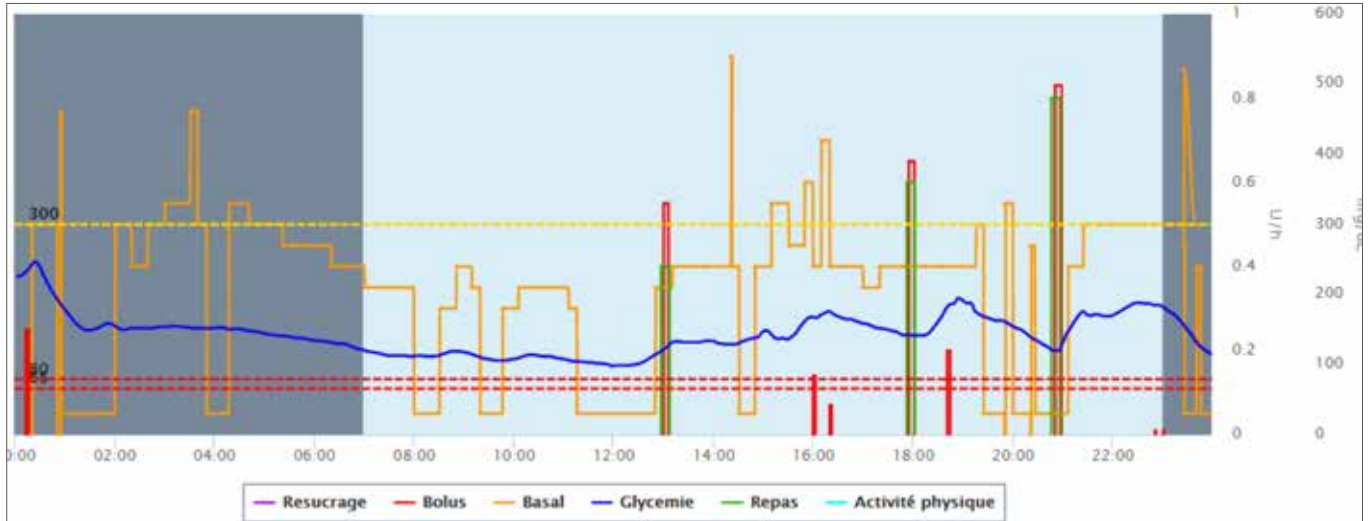


Figure 5. Exemple de fonctionnement du pancréas artificiel semi-automatique Diabeloop. Evolution du glucose interstitiel (en bleu) sous l'influence du débit basal de pompe (en jaune), des bolus (en rouge), avec déclaration au système des prises en hydrates de carbone (en vert) ou des activités physiques.

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 :

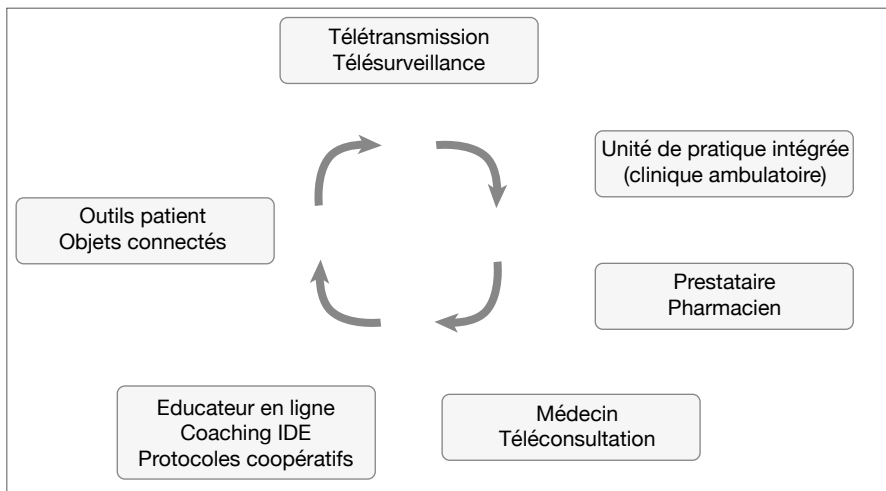


Figure 6. Une vision d'un futur possible de la diabétologie ambulatoire.

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 STABLOOT 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 β -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 β -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^e

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^e semaine. Ces ovogonies évoluent alors suivant trois voies possibles : la poursuite des mitoses qui atteignent leur maximum à la 28^e semaine, la méiose permettant d'obtenir des ovocytes primaires ou l'atrésie qui est maximale vers la 20^e 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^e 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

de 20% de ces cellules germinales sont présentes à la naissance ; seules 300 000 cellules germinales colonisent encore l'ovaire à la puberté et 400 à 500 follicules parviendront à maturité au cours de la vie génitale [3].

De cet équilibre entre la mitose et l'atrésie, qui reste encore peu compris, découle la classification actuellement utilisée pour décrire les causes d'insuffisance ovarienne. Ainsi, comme le montre le Tableau 1, on distingue schématiquement les IOP par déplétion folliculaire et les IOP par dysfonctionnement folliculaire [4]. Quel qu'en soit le mécanisme, la connaissance des gènes impliqués dans le développement folliculaire et ovarien, de la relation aux autres acteurs de l'axe gonadotrope ou à l'environnement permet aujourd'hui de dresser une cartographie évolutive de nos connaissances de l'implication de variants génétiques dans les IOP (Figure 1, page suivante).

Insuffisance ovarienne prématurée par déplétion folliculaire

Déficit initial du nombre de follicules

Ce sont les modèles animaux qui ont permis d'individualiser des gènes pouvant être impliqués dans la migration des cellules germinales. A titre d'exemple, chez la femme, on connaît une mutation du chromosome 11 qui provoque le syndrome d'ataxie-télangiectasie. Cette pathologie affecte le gène *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutated*) localisé en 11q22-23. Le phénotype associe un syndrome cérébelleux, des télangiectasies et un déficit immunitaire humoral et cellulaire. Les ovaires sont de taille réduite et dépourvus de follicules primordiaux [5]. Un modèle animal d'*ATM* a été créé en altérant le locus de l'homologue murin de l'*ATM* : les souris homozygotes présentent une infertilité par absence de follicules primordiaux [6]. Cette déplétion est due à un arrêt de la méiose au stade zygotène/pachytène de la prophase I par fragmentation anormale des chromosomes.

Accélération de l'atrésie

C'est le processus que l'on observe notamment dans les anomalies chromosomiques.

Tableau 1. Cadres étiologiques des insuffisances ovariennes prématurées.

Réduction du nombre initial de follicules primordiaux
Syndrome d'ataxie-télangiectasie
Déplétion folliculaire accélérée
Anomalies du chromosome X
– Anomalies de nombre, de structure ou translocation
– Syndrome de l'X fragile, <i>BMP15</i> , <i>dia</i>
Anomalies autosomiques : chromosomes 11 et 3
Toxiques : chimiothérapie, radiothérapie, tabac
Agents viraux : varicelle, paludisme, oreillons, CMV
Galactosémie
Auto-immunité
Idiopathique +++
Dysfonctionnement folliculaire
Récepteur de la FSH, <i>GDF-9</i> , <i>connexine 37</i> , <i>Foxl2</i> , <i>NoBox</i>
Auto-immunité
Idiopathique ++

Chromosome X

L'atrésie est en cause dans les anomalies du chromosome X dont la forme la plus classique est le syndrome de Turner, qui constitue plus une insuffisance ovarienne primitive, comme les dysgénésies gonadiques, que prématurée. Le syndrome de Turner touche une naissance féminine sur 2 500. La dysgénésie gonadique peut survenir pour des formes 45,XO, 46,XX/45,XO, 45,X/47,XXX. Le syndrome de Turner se manifeste par une dysgénésie gonadique associée à un retard de croissance, à une dysmorphie caractéristique (oreilles et cheveux bas implantés, pterygium colli) et parfois des malformations rénales, cardiaques, squelettiques et une tendance aux otites plus fréquentes, pouvant provoquer une surdité secondaire. Les ovaires sont le plus souvent à l'état de bandelettes et seules 10% de ces patientes ont une puberté spontanée, parfois incomplète avec une thélarche isolée ou une augmentation de volume de l'utérus. Les patientes atteintes d'une forme mosaïque ont plus souvent une puberté spontanée et une aménorrhée secondaire. On ne traitera pas ici de la prise en charge des patientes avec un syndrome de Turner. Des recommandations récentes viennent d'être publiées [7].

Les délétions partielles ou les translocations touchant les zones critiques du chromosome X (Xq13.3-q21.3 et Xq26-q28) provoquent elles aussi des IOP. Deux régions de remaniements fréquents ont été décrites : POF1 en Xq26-qter et POF2 en Xq13.3-Xq21.1. POF2 engendre des IOP plus précoces (16 à 21 ans). Les gènes contenus dans ces régions ne sont pas connus mais semblent être multiples [8]. La question qui demeure est la raison pour laquelle une IOP survient en cas de translocation. Il est possible que l'effet positionnel des différents gènes, qui est interrompu en cas de translocation, puisse en être à l'origine. On sait aussi que le centre d'inactivation du chromosome X se situe en q13, l'une des zones sensibles. Dès lors, en cas de translocation, le chromosome X normal est inactivé, à l'origine d'une hémizygotie fonctionnelle pour des gènes récessifs liés à l'X. Néanmoins, à l'encontre d'une telle hypothèse, on ne décrit pas d'autres syndromes récessifs liés à l'X en cas de translocation. Enfin, la troisième hypothèse émise repose sur le rôle direct de la translocation sur la méiose du fait d'un appariement anormal des chromosomes X.

Au sein du chromosome X, il existe plusieurs gènes candidats susceptibles d'être

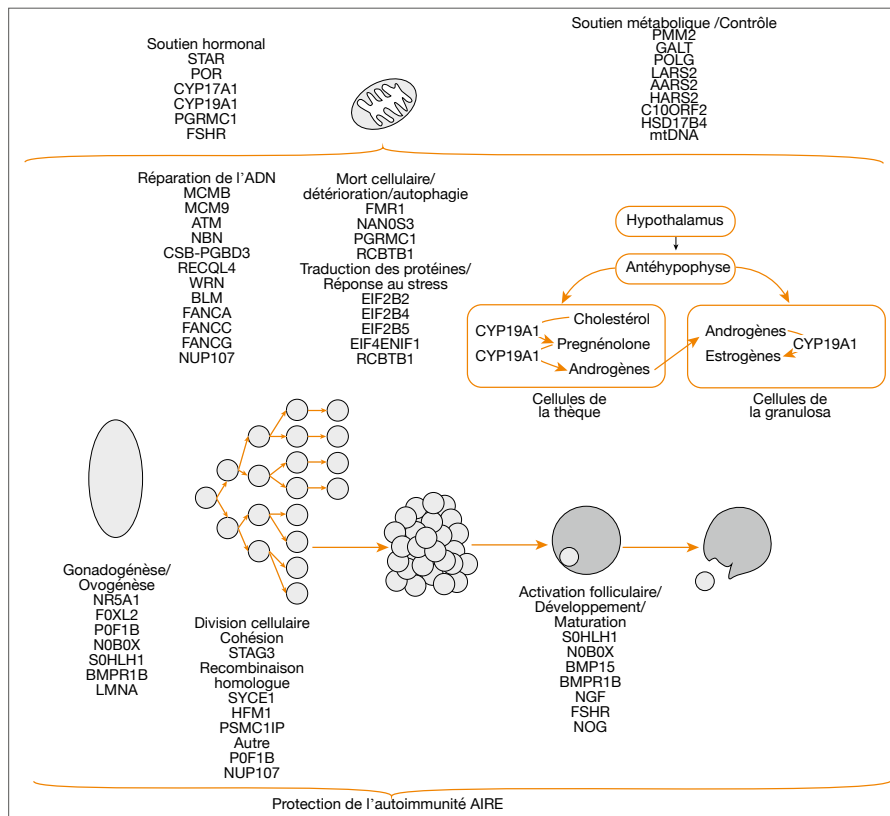


Figure 1. Mécanismes impliqués dans la fonction ovarienne et rôle des gènes impliqués dans les IOP. Le développement ovarien est nécessaire, avec la constitution d'un pool d'ovocytes. Leur nombre et leur survie sont dépendant de processus de division cellulaire et méiose, de réparation de l'ADN et de protection vis-à-vis de l'apoptose. Après le développement ovarien, la folliculogénèse et l'ovulation surviennent, mécanismes nécessitant des processus d'apport énergétique par les mitochondries. Enfin, la stéroïdogénèse et la signalisation hormonale interviennent à diverses étapes. Enfin, l'ovaire doit se défendre de processus auto-immuns. D'après [4].

associés à des tableaux d'IOP : *FMRI* et *FMR2*, *dia* et *BMP15*. En effet, outre les anomalies de balance entre chromosomes, les mutations de type *X fragile* sont une cause d'insuffisance ovarienne. Le syndrome de l'*X fragile*, encore appelé X-FRA, représente la cause la plus fréquente d'arriération mentale héréditaire masculine (1 cas sur 1 000 à 1 500). Il est lié à la mutation du gène *FMRI* (*fragile mental retardation*), situé en Xq27.3 [9]. Le gène muté est porteur d'une répétition anormale d'un triplet CCG. Chez le sujet atteint, le nombre de triplets est supérieur à 200 ($N < 50$). Chez un sujet avec gène *FMRI* prémuté, donc asymptomatique et transmetteur de la maladie, le nombre de triplets est compris entre 50 et 200 [10]. Ainsi a-t-il été objectivé une fréquence accrue d'IOP chez les femmes ayant une prémutation.

En effet, 24% d'entre elles présentent une ménopause précoce, ce qui est significativement plus fréquent que chez les patientes ayant une mutation complète (14%). Le taux de mutation parmi les témoins est de 6%. De plus, la prévalence de la prémutation X-FRA est 20 fois plus élevée chez les femmes ayant une IOP (4%) que dans la population générale (0,2%). Dans ce cas, on comprend l'intérêt du diagnostic dans ces familles pour éviter la transmission du retard mental. Le dépistage de ce gène est sûrement indiqué dans les cas familiaux d'IOP et certains le recommandent même de façon systématique. Le gène *FMR2* a lui aussi été proposé comme pouvant provoquer une IOP en cas de mutation. Ce gène situé en Xq28 est sensible à la carence en folates. Une mutation a été retrouvée chez des patients présentant un syndrome de l'*X*

fragile sans mutation de *FMRI*. Une étude a en effet montré que des cas de microdélétions de *FMR2* étaient retrouvés chez 1,5% des patientes avec une IOP contre 0,04% dans la population générale [11].

Un autre gène situé sur le chromosome X pourrait être impliqué dans les IOP. Il s'agit de *BMP15*, localisé en Xq11.2, codant une protéine de la famille des facteurs de croissance. *BMP15* agit sur la croissance des cellules de la granulosa et permet la maturation des follicules du stade primaire aux stades situés sous la dépendance de la FSH. Des études menées chez la souris et la brebis mutées pour ce gène ont montré une infertilité avec blocage de la maturation folliculaire. Récemment, une mutation hétérozygote a été décrite chez deux sœurs porteuses d'IOP. Ces deux jeunes femmes présentaient un retard pubertaire avec une aménorrhée primaire ; la mutation a été transmise à l'état hétérozygote par le père qui ne présentait pas de symptôme apparent en reproduction [12]. Un autre cas vient d'être décrit chez une femme présentant un tableau d'aménorrhée secondaire, ce qui rend nécessairement difficile la cohésion de ces différentes présentations, d'autant qu'il n'existe pas actuellement de moyen pour analyser *in vitro* ces anomalies moléculaires [13].

Ces exemples montrent ainsi qu'au sein de la partie distale du chromosome X, de nombreux gènes semblent pouvoir être impliqués dans les fonctions de reproduction. Les gènes précités en sont un exemple mais soulignent aussi combien les modèles animaux dans leur ensemble peuvent nous aider à la compréhension des pathologies humaines.

Galactosémie

Cette maladie est liée à l'accumulation de galactose dans les cellules par déficit enzymatique en GAL-transférase. C'est une maladie rare, autosomique récessive. Soixante-dix pour cent des femmes atteintes de cette maladie sont en insuffisance ovarienne prématurée, elles présentent aussi un retard psychomoteur, une dyspraxie et différentes anomalies neurologiques, malgré un régime alimentaire adapté. Peuvent aussi survenir des atteintes rénales et hépa-

tiques sévères. Il existe différentes hypothèses sur la cause de l'IOP dans cette maladie. Les études chez le rat ont montré qu'une forte concentration de galactose pendant la vie fœtale inhibait la migration des cellules germinales, provoquant ainsi une déplétion des ovogonies. D'autres études suggèrent une toxicité du galactose et de ses métabolites sur les structures folliculaires au cours de la vie fœtale. La galactosémie résulte de la mutation du gène *GALT* (*galactose-1-phosphate uridylyltransférase*); plus de 150 mutations ont été retrouvées et la mutation GALTQ188R/Q188R est plus fréquemment associée à l'IOP. Ces patientes sont atteintes jeunes et sont le plus souvent en aménorrhée primaire avec un arrêt des sécrétions ovariennes juste après la puberté. Les études histologiques suggèrent que la déplétion folliculaire pourrait survenir après une période de résistance ovarienne pour laquelle aucune explication n'a encore été avancée [14].

Chimiothérapie et radiothérapie

Les causes iatrogènes les plus fréquentes sont la chimiothérapie et la radiothérapie. Pour la chimiothérapie, plus la patiente est âgée et plus l'aménorrhée survient pour une dose faible. Les agents alkylants sont les plus toxiques pour les ovaires : moutarde azotée, chlorambucil, cyclophosphamide, busulfan. La toxicité de la radiothérapie dépend elle aussi de l'âge de la patiente, de la dose et du champ d'irradiation : une irradiation de 6 Gy entraîne une IOP définitive chez une femme de 40 ans. Cependant, même si une chimiothérapie avant l'âge de 30 ans peut plus facilement permettre une récupération qu'à 40 ans, aucun schéma définitif ne peut être proposé à la patiente [15]. Plus rarement, des causes toxiques sont évoquées. Le tabac, les métaux lourds, les solvants, les pesticides et les produits chimiques industriels ont été mis en cause, sans études probantes. De même, les oreillons pourraient provoquer des ovarites.

Auto-immunité

Elle est aussi une cause d'atrésie folliculaire accélérée. D'après la littérature, 2 à 10% des patientes atteintes d'insuffisance ovarienne présentent une maladie

d'Addison et/ou des anticorps antisurrénaux [16, 17], et près de 20% ont une histoire auto-immune associée (incluant les pathologies thyroïdiennes). Sont décrites des associations avec des pathologies endocriniennes (thyroïdite, diabète, hypophysite, hypoparathyroïdie) et non endocriniennes (candidose chronique, purpura thrombopénique, vitiligo, alopecie, anémie hémolytique auto-immune, lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, cirrhose biliaire primitive). L'histologie montre parfois des ovaires infiltrés par des cellules lymphocytaires, surtout autour des follicules en formation, mais aussi en périvasculaire et en périnerveux. Dans tous ces cas, on observe une activation des lymphocytes T à l'origine, dans le cas de l'ovaire, d'une infiltration thécale importante, surtout des follicules mûrs, suggérant ainsi l'implication des gonadotrophines comme la FSH dans l'antigénicité [16]. La preuve histologique de l'ovarité auto-immune est cependant rare en l'absence d'atteinte surrénale (<3%). Les anticorps anti-ovariens sont peu spécifiques. Différents types d'antigènes ont été testés : homogénat d'ovaires à différents stades, corps jaune, zone pellucide, ovocyte, gonadotrophines et leurs récepteurs, enzymes de la stéroïdogenèse comme la 21-hydroxylase. Aucun résultat n'a été concluant, si ce n'est, dans une étude, la mise en évidence d'anticorps anti-21-hydroxylase associée à l'existence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire au niveau ovarien [17]. Les modèles animaux sont parfois plus concluants : chez la souris, des études ont été menées sur l'influence du thymus. La thymectomie à 3 jours de vie provoque une insuffisance ovarienne par destruction initiale des follicules par les cellules T, puis production d'autoanticorps contre le cytoplasme des ovocytes.

On peut cependant ajouter que les tentatives de traitement par les corticoïdes chez des patientes avec IOP, à visée immunosuppressive, se sont soldées par des effets secondaires importants (ostéonécrose) sans amélioration de l'IOP [18].

Le diagnostic de certitude en cas de suspicion de pathologie auto-immune chez la femme est assuré par la biopsie ovarienne,

à la recherche d'un infiltrat lymphoplasmocytaire, ce qui n'est pas encore recommandé en pratique quotidienne.

Certaines causes auto-immunes sont secondaires à une pathologie génétique. L'insuffisance ovarienne par atrésie s'observe également dans le cadre de polyendocrinopathies auto-immunes telles que la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEA-1) ou de type 2 (PEA-2). La PEA-1, aussi appelée syndrome APECED (polyendocrinopathie auto-immune, candidose, dystrophie ectodermique) est une affection autosomique récessive se traduisant par une activation des lymphocytes qui infiltrent la thèque. Le gène en cause est un gène régulateur de l'auto-immunité appelé *AIRE*, situé en 21q22.3 [16]. Plus de 40 mutations sont connues. Associée à l'insuffisance ovarienne par destruction auto-immune, on peut observer chez ces patientes une atteinte des autres glandes endocrines, une candidose chronique superficielle et une dystrophie de l'ectoderme.

Insuffisance ovarienne prématurée par dysfonctionnement folliculaire

C'est sans doute un domaine où la connaissance des facteurs régulant le développement du follicule est nécessaire à la compréhension de la survenue d'une IOP. Parmi ces facteurs, le *GDF-9* et la *connexine 37* peuvent constituer de nouvelles voies de recherche, tandis que les anomalies de signalisation comme celles du récepteur de la FSH représentent un cadre nosologique aujourd'hui identifié chez la femme, ayant notamment permis de mieux comprendre le rôle de la FSH dans le développement folliculaire.

Les défauts de signalisation constituent cependant une cause rare d'IOP. Jusqu'à présent, chez toute patiente présentant une IOP avec un caryotype normal, l'origine idiopathique était supposée. Les anomalies génétiques telles que les mutations du récepteur à la FSH décrites primitivement dans les familles finlandaises constituent sans doute la base du syndrome de résistance aux gonadotrophines [19]. La FSH joue un rôle dans le développement des follicules

ovariens. Les études sur les mutations de la FSH- β chez la souris ont montré que le développement jusqu'au stade antral nécessitait de faibles concentrations de FSH [20]. En revanche, la croissance ultérieure du follicule, sélection et phase préovulatoire, requiert des concentrations de FSH plus élevées. En cas de mutation du récepteur de la FSH, on observe, si la mutation est complète, l'absence de follicules et, si la mutation est partielle, des follicules arrêtés à différents stades de maturation. La FSH est élevée du fait du rétrocontrôle, ce qui provoque probablement la dégénérescence des follicules antraux de grande taille. La première mutation a été découverte dans une population finlandaise [19]. L'étude de cas familiaux sur une population de 75 femmes porteuses d'une IOP avec un caryotype normal a permis de conclure à une possible transmission autosomique récessive. Les études de ségrégation de ces multiples familles ont permis d'isoler un locus sur le chromosome 2, qui s'est révélé être le locus du gène du récepteur de la FSH. L'incidence en Finlande serait de 1 pour 8300 femmes. Ces femmes avaient comme caractéristiques cliniques une aménorrhée primaire, avec ou sans développement pubertaire, et des ovaires en bandelettes. Cette mutation a été recherchée par plusieurs équipes à travers le monde sans succès, laissant à penser qu'il existait peut-être un «foyer» finlandais spécifique. Par la suite, des mutations entraînant une inactivation partielle du récepteur ont été décrites en France [21,22]. Ces patientes présentent un phénotype plus variable (aménorrhée primaire ou secondaire, avec ou sans signes pubertaires), bien corrélé à l'activité fonctionnelle *in vitro* résiduelle du récepteur muté de la FSH. En tout état de cause, les anomalies décrites sont rares et soulignent la faible dépendance du follicule vis-à-vis de la FSH pour les premières étapes de sa maturation, confirmant ainsi les modèles animaux et les données cliniques existantes. D'autres gènes sont à l'étude pour lesquels des mutations pourraient expliquer le tableau d'IOP si l'on se réfère aux modèles animaux. Le gène codant le *GDF-9* (*growth differentiation factor 9*) a lui aussi été étudié.

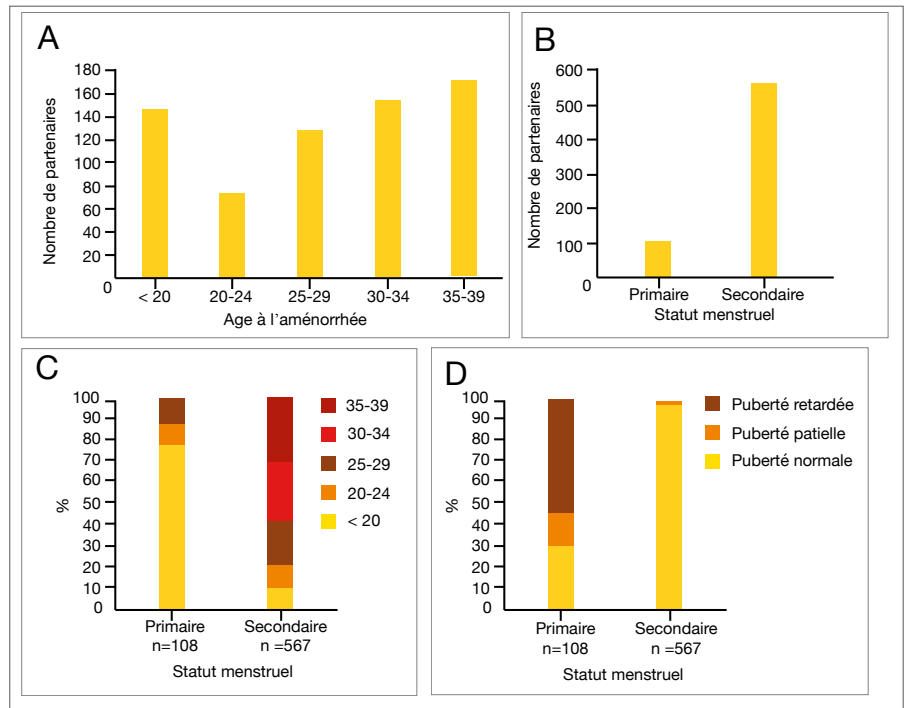


Figure 2. Distribution des patients en fonction de l'âge du diagnostic de l'IOP (A), du statut de l'aménorrhée (B), des 2 combinés (C) ou de la combinaison statut aménorrhée et statut pubertaire (D). D'après [4].

Chez des souris invalidées, on retrouve des ovaires contenant de nombreux follicules primaires qui ne se développent pas. Ce facteur est en jeu dans l'expansion du cumulus mais il semble n'être que l'un des facteurs en cause. Récemment, dans deux séries de plusieurs dizaines de patientes, plusieurs anomalies moléculaires ont été décrites; cependant, dans la première série, certaines d'entre elles ont été retrouvées dans une population témoin, laissant supposer qu'il s'agit plutôt de polymorphismes tandis que, dans la seconde, l'anomalie ponctuelle à l'état hétérozygote n'a malheureusement pas pu être associée à une caractérisation fonctionnelle *in vitro* [12]. Plus récemment, nous avons mené une étude mettant en évidence que des mutations de *NOBOX* (*newborn ovary homeobox*), retrouvées chez plus de 6% des patientes avec IOP, étaient à l'origine de tableaux cliniques variables mais interféraient la capacité de cette protéine à se lier et transactiver le gène *GDF-9*. Cette analyse nous a permis aussi de suggérer que, au moins dans certains cas, la survenue d'une IOP pouvait être liée à une haplo-insuffisance génétique

plus qu'à un effet dominant négatif de la mutation [23]. Ces données ont depuis été confirmées par d'autres groupes.

Il en est de même pour le gène de la *connexine 37*. Cette protéine fait partie d'une famille de 13 protéines impliquées dans les interactions entre cellules. Elle est présente au niveau des gap junctions et la mutation de ce gène entraîne, chez la souris, un défaut de communication entre l'ovocyte et la granulosa. Ce défaut de communication intercellulaire nuit au bon développement de l'ovocyte et l'empêche d'acquies les capacités méiotiques. La conséquence de ce trouble est le développement de nombreux corps jaunes sans ovulation (lutéinisation précoce). Un premier variant du gène de la *Cx37* vient d'être identifié chez 2 patientes avec IOP [24]. D'autres causes de dysfonctionnement folliculaire sont connues, telles que le syndrome *BPES* (*blépharophimosis, ptosis, épicanthus inversus*). Cette maladie est autosomique dominante, liée à plusieurs mutations du bras long du chromosome 3. Il existe deux types d'expression de cette maladie :

- le type I ne touche que les femmes et associe aux anomalies faciales (petite fente palpébrale, ptosis) une insuffisance ovarienne prématurée ;
 - le type II se voit quel que soit le sexe et ne présente que les anomalies faciales.
- Le gène *Foxl2* [25] a été identifié dans la région critique du chromosome 3, et de nombreuses mutations de ce gène ont été identifiées chez les patientes porteuses du syndrome BPES. *Foxl2* agit sur la maturation des cellules de la granulosa, et sa mutation entraîne l'absence de passage au stade de follicule secondaire. Cela explique le phénotype de résistance ovarienne. Les mutations de *Foxl2* sont à l'origine de tableaux cliniques pouvant être très variables [26].

D'autres études génétiques ont été réalisées retrouvant des résultats le plus souvent négatifs ou sans évidence fonctionnelle prouvée ou remettant en cause des résultats préliminaires comme pour le gène *NR5A1* [27].

Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic d'une IOP est en soi relativement aisé dès lors qu'un dosage de la FSH est effectué dans le cadre du bilan d'une aménorrhée [4]. L'interrogatoire fera préciser si l'aménorrhée est primaire ou secondaire et si, le cas échéant, elle a été associée à des anomalies du développement pubertaire. L'expérience sur une cohorte de plus de 700 femmes a été récemment publiée soulignant l'extrême hétérogénéité des profils cliniques ne permettant pas de suggérer la recherche d'une insuffisance ovarienne sur la base du seul contexte particulier (Figure 2). Cependant les modifications hormonales sont souvent moins marquées en cas d'aménorrhée secondaire que primaire (Figure 3). Ainsi que ce soit une aménorrhée primaire ou secondaire, avec ou sans retard pubertaire, à 15 ou 39 ans, le diagnostic doit toujours être évoqué. Il est actuellement considéré qu'une concentration supérieure à 25 ou 30 UI/L à deux reprises signe le diagnostic. Cependant, des formes fluctuantes peuvent être observées, quelle qu'en soit la cause [28]. Souvent, on note alors des concentrations d'œstradiol

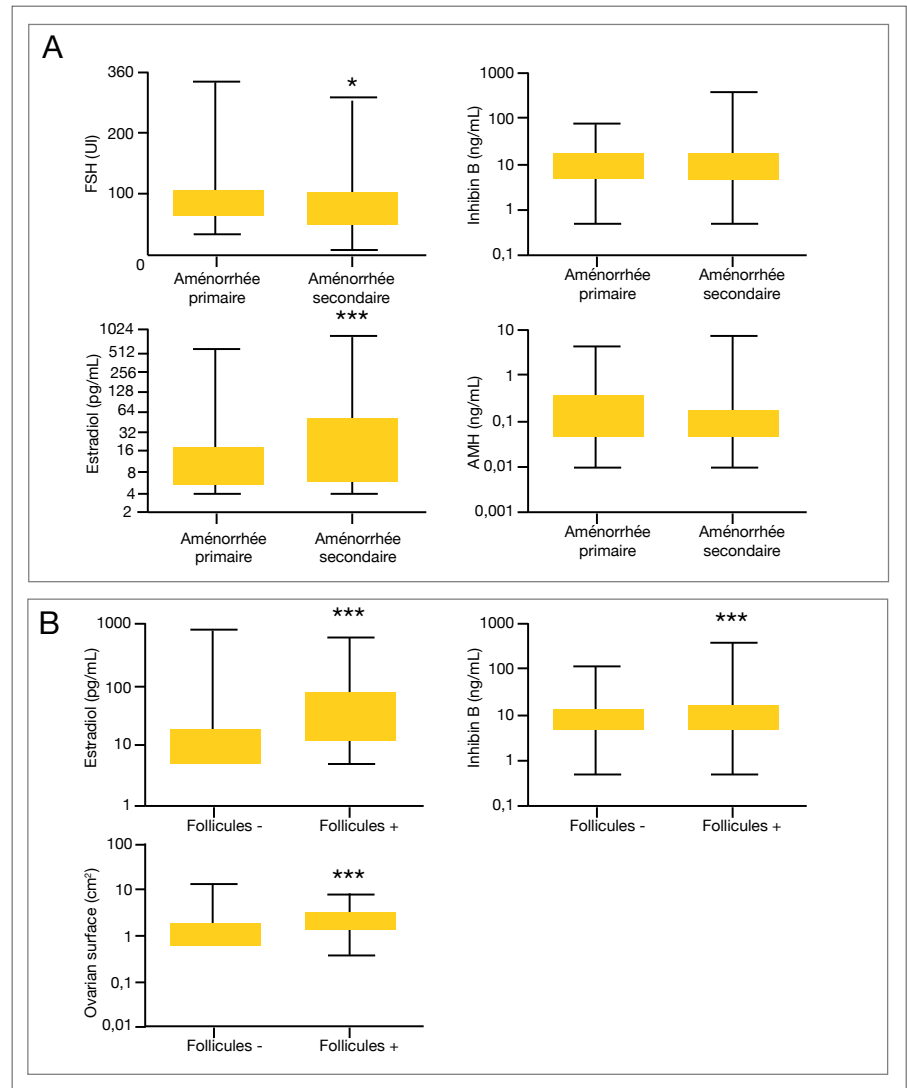


Figure 3. Niveaux de FSH, inhibine B, œstradiol et AMH en fonction du statut aménorrhéique (A) ; niveaux d'œstradiol, inhibine B et surface ovarienne, en fonction de la présence ou non de follicules à l'échographie pelvienne (B). D'après [4].

non effondrées, des concentrations de FSH moins augmentées que dans les formes plus complètes, voire la survenue d'hémorragies de privation. L'interrogatoire initial s'intéressera à apprécier les signes d'hypo-œstrogénie, mais aussi à connaître le contexte familial à la recherche d'autres cas ou de formes cliniques syndromiques exceptionnelles (ex : surdité de perception et syndrome de Perrault). Les autres stéroïdes sont le plus souvent abaissés, mais les androgènes ont été retrouvés à des concentrations très variables, indépendamment de l'ancienneté de l'IOP, témoin de la persistance d'une stéroïdogénèse au

niveau de la thèque ovarienne, à moins qu'il ne s'agisse d'une origine surrénalienne ou d'une sécrétion à partir des cellules de la hile. Le caryotype s'impose à la recherche d'une anomalie chromosomique ou d'une translocation. La recherche d'autres pathologies endocriniennes peut se faire en présence de signes cliniques d'orientation (insuffisance surrénale ou dysthyroïdie). Un dosage de la TSH peut de principe être effectué. La recherche d'anticorps anti-ovariens est plus difficile du fait de l'absence de spécificité et/ou de sensibilité des techniques qui rend ce dosage souvent peu contributif pour le diagnostic étiologique. La détection d'an-

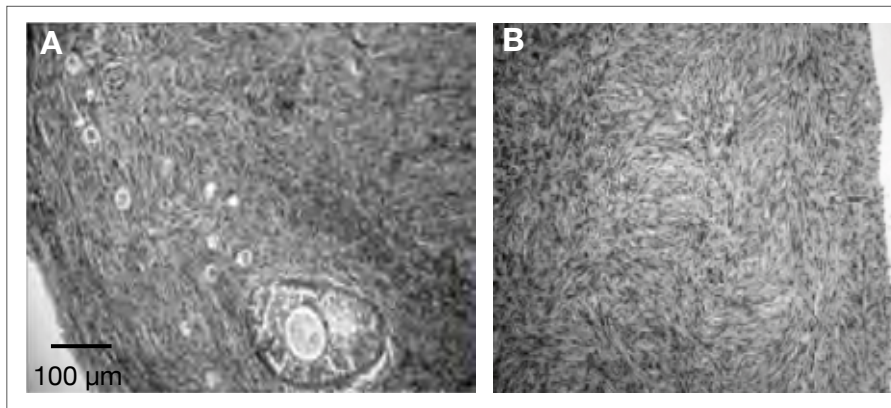


Figure 4. Aspect histologique ovarien des patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée (d'après [31]). (A) Noter la persistance de multiples follicules primordiaux et d'un follicule pré-antral. (B) Aspect de disparition des structures folliculaires et fibrose diffuse.

Tableau 2. Prise en charge d'une patiente présentant une insuffisance ovarienne prématurée.

Informations à donner

Situation probablement définitive, mais il n'est pas possible de prédire l'évolution

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'infertilité

L'adoption et le don d'ovocyte sont les deux démarches à proposer dans le cadre d'un projet parental, sauf dans le cas d'IOP fluctuantes où une approche plus spécifique autour du monitoring de l'ovulation peut se discuter

Un soutien psychologique adapté et spécialisé doit être proposé

Démarche diagnostique

FSH

Caryotype ; recherche d'anomalies du X-FRA

TSH et anticorps antithyroïdiens

L'échographie pelvienne n'apporte qu'une documentation

La biopsie ovarienne ne doit pas être systématique

La recherche d'anomalies génétiques se fait dans le cadre de programmes de recherche plus que dans le soin systématique

Traitement

Un traitement hormonal à base d'œstrogènes et de progestatifs est important

Les données sur les risques de l'utilisation du traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée ne s'appliquent pas, jusqu'à preuve du contraire, à une femme avec IOP

ticorps antithyroïdiens, fréquents chez la femme jeune en général, ne préjuge pas pour autant de l'origine auto-immune de l'IOP.

L'exploration de la réserve ovarienne reste un défi qui n'est actuellement pas relevé, dans la mesure où la définition du maintien de celle-ci pourrait laisser entrevoir ultérieurement un espoir de maturation folliculaire. Sur le plan biologique, les dosages de l'inhibine B couplés à ceux de la FSH et de

l'œstradiol s'imposent. Le dosage de l'AMH n'est pas encore validé dans ce cadre, mais des résultats suggèrent que l'AMH serait probablement un bon marqueur de la réserve ovarienne [29,30]. L'échographie pelvienne n'est pas un élément contributif pour le pronostic ; elle visualise parfois des structures dites folliculaires qui laissent espérer une rémission, sans doute à tort, à la patiente, mais elle permet de documenter l'état du tractus génital, l'épaisseur de

l'endomètre et n'est pas un geste invasif. La biopsie ovarienne n'est pas un geste à programmer à titre systématique ; elle a cependant permis de distinguer deux profils étiologiques précédemment décrits – IOP par déplétion folliculaire (70% des cas) et IOP par dysfonctionnement folliculaire (30% des cas) – et d'orienter ainsi la recherche étiologique (Figure 4) [31]. Elle ne constitue pour autant pas un marqueur pronostique.

Le développement des outils génétiques a grandement aidé à transformer la recherche sur les causes d'IOP. Aujourd'hui le caryotype et la recherche d'anomalies de *FMR1* reste la base à demander à toute patiente. Cependant, ces dix dernières années, la stratégie a profondément changé. Il y a 10 ans notre réflexion d'orientation génétique était centrée sur les modèles de gènes candidats avec l'existence d'un modèle murin comme référence. Cette approche a été très profitable, nous permettant de décortiquer la physiologie et la connaissance du développement de l'ovaire et/ou du follicule. Elle reste une approche fondamentale dans les cas d'IOP comme syndrome monogénique comme c'est le cas du syndrome BPES. Aujourd'hui, le développement de nouvelles techniques (NGS, exome) permet d'analyser plus de gènes sur une plus grande échelle. Sur la base de ces stratégies, c'est maintenant près de 50% des patientes qui pourraient présenter des variants génétiques [32,33]. Avec un ensemble de questions à la carte : implication directe, digénisme probable, fonctionnalité de ces variants à déterminer... Il faut donc être vigilant, ce d'autant que ces progrès nécessitent un accompagnement lors d'une annonce diagnostique, un conseil génétique. En tout état de cause, une information précise doit être donnée à la patiente, distinguant bien la substitution hormonale de la prise en charge de l'infertilité (Tableau 2). En effet, il est important, dans un premier temps, de souligner la nécessité d'instaurer un traitement hormonal substitutif à la convenance du praticien et de la patiente. Quant aux démarches de procréation médicalement assistée, elles sont actuellement centrées sur les programmes de dons d'ovocytes, mais demandent là encore à être ex-

pliquées à la patiente et son conjoint pour éviter un retentissement psychologique encore plus difficile pour ces sujets.

Un des points importants à souligner est la nécessité de distinguer l'IOP d'une ménopause précoce. En effet, nombre d'études ont démontré que dans une population d'IOP, un taux de grossesses spontanées était de l'ordre de 4%. Plus intéressant est le fait que nous avons noté au sein de notre cohorte que des patientes pouvaient présenter des formes fluctuantes, sur la base d'une récupération de cycles menstruels, d'un abaissement spontané de leur concentration de FSH ou de la survenue d'une grossesse. Dans le cadre de cette étude, nous avons pu montrer que ces fluctuations concernaient jusqu'à 20% de la population de patientes avec IOP et survenaient pratiquement toujours dans la première année suivant le diagnostic [28]. Des facteurs prédictifs de ces fluctuations ont pu être définis et comme on pouvait l'imaginer, ce sont les formes au cours desquelles une certaine activité ovarienne résiduelle persiste qui sont le plus propices à être fluctuantes. Ainsi, les patientes en aménorrhée secondaire, avec des concentrations non effondrées d'œstradiol ou d'inhibine B, la présence de follicules à l'échographie sont les meilleures candidates pour présenter une forme fluctuante. Au sein de cette population, le taux de grossesses spontanées est de près de 18%. Des travaux sont en cours pour déterminer le devenir à long terme de ces patientes avec formes fluctuantes et, en tout état de cause, il est impératif de les surveiller à long terme et de leur proposer une prise en charge thérapeutique adéquate. Pour autant notre expérience souligne bien la difficulté à faire adhérer au long cours ces patientes avec une prévalence importante de déminéralisation osseuse.

Conclusion

L'IOP est un syndrome rare, mais non exceptionnel, dont le diagnostic positif est aisé. Le plus souvent, l'hypothèse retenue est celle d'une insuffisance ovarienne idiopathique. La meilleure connaissance des facteurs contrôlant le développement folliculaire, participant à la communication

intercellulaire entre ovocyte et cellules de la granulosa, est une orientation possible pour rechercher de nouvelles anomalies à l'origine de tableaux d'insuffisance ovarienne.

A. Bachelot, J. Dulon, P. Touraine
philippe.touraine@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31:926-37.
2. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:179-87.
3. Hsueh AJ, Billig H, Tsafirri A. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr Rev* 1994; 15:707-24.
4. Tucker E, Grover SR, Bachelot A, et al. Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum. *Endoc Rev* 2016; 37:609-635.
5. Miller ME, Chatten J. Ovarian changes in ataxia telangiectasia. *Acta Paediatr Scand* 1967; 56:559-61.
6. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, et al. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia. *Cell* 1996; 86:159-71.
7. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177:G1-G70.
8. Portnoi MF, Aboura A, Tachdjian G, et al. Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients. *Hum Reprod* 2006; 21:2329-34.
9. Barasoain M, Barrenetxea G, Huerta I, et al. Study of the Genetic Etiology of Primary Ovarian Insufficiency: FMR1 Gene. *Genes (Basel)* 2016; 13:7(12)
10. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83:322-25.
11. Murray A, Webb J, Dennis N, et al. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet* 1999; 36:767-70.
12. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet*. 2004; 75:106-11
13. Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, et al. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:739-44.
14. Laml T, Preyer O, Umek W, et al. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Human Reprod Update* 2002; 8:483-91.
15. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:927-43.
16. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005; 11:391-410.
17. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al.

Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005; 84:958-65.

18. Kalantaridou SN, Braddock DT, Patronas NJ, Nelson LM. Treatment of autoimmune premature ovarian failure *Hum Reprod* 1999, 14 :1777-82
19. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82:959-68
20. Kumar TR, Wang Y, Lu N, Matzuk MM. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat Genet* 1997; 15:201-204.
21. Beau I, Touraine P, Meduri G, et al. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle stimulating hormone receptor. *J Clin Invest* 1998; 102:1352-59.
22. Touraine P, Beau I, Gougeon A, et al. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 1999; 13:1844-54.
23. Bouilly J, Bachelot A, Broutin I, et al. Novel NOBOX loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary ovarian insufficiency cohort. *Hum Mutat* 2011; 32:1108-13.
24. Bachelot A, Gilleron J, Meduri G, et al. A common African variant of human connexin 37 is associated with Caucasian primary ovarian insufficiency and has a deleterious effect in vitro. *Int J Mol Medicine* 2018, 41:640:648.
25. De Baere E, Dixon MJ, Small KW, et al. Spectrum of FOXL2 gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) families demonstrates a genotype-phenotype correlation. *Hum Mol Genet* 2001; 10:1591-600.
26. Meduri G, Bachelot A, Duflos C, et al. FOXL2 mutations lead to different ovarian phenotypes in BPES patients: Case Report. *Hum Reprod* 2010; 25:235-43.
27. Voican A, Bachelot A, Bouligand J, et al. NR5A1 (SF-1) mutations are not a major cause of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:E1017-21.
28. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3864-72.
29. Massin N, Meduri G, Bachelot A, et al. Evaluation of different markers of the ovarian reserve in patients presenting with premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 282:95-100.
30. Meduri G, Massin N, Guibourdenche J, et al. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2007; 22:117-23.
31. Massin N, Gougeon A, Meduri G, et al. Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2004; 19:2555-60.
32. Jiao X, Zhang H, Ke H, et al. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2281-2290.
33. Eskenazi S et al. 34^e Congrès de la SFE, Poitiers, 2017 (soumis)
34. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, et al. Poor Compliance to Hormone Therapy and Decreased Bone Mineral Density in Women with Premature Ovarian Insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638.

Les insuffisances ovariennes prématurées : préservation de la fertilité

Marjorie Comtet^{1,2}, Alexandra Benoit³, Michaël Grynberg^{3,4,5}

¹ Service de médecine de la reproduction et de préservation de la fertilité, Hôpital Jean-Verdier, Bondy

² Université Paris XIII, Bobigny

³ Service de médecine de la reproduction et de préservation de la fertilité, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart

⁴ Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre

⁵ Unité Inserm U1133, Université Paris Diderot, Paris

Mots clés : insuffisance ovarienne prématurée, préservation de la fertilité, cryopréservation ovarienne, cryopréservation ovocytaire

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se caractérise par une déplétion folliculaire prématurée ou par un blocage de la maturation folliculaire. C'est une maladie affectant approximativement 1 % des femmes avant 40 ans, 1/1 000 avant 30 ans et 1/10 000 avant l'âge de 20 ans. L'étiologie en demeure indéterminée dans la majorité des cas [1]. Elle peut être primaire ou secondaire. La déplétion hormonale a des effets indésirables, cardiovasculaires, métaboliques, neuropsychiques et osseux, menant notamment à une ostéoporose précoce. La prise en charge de ces patientes comprend principalement l'instauration d'une substitution hormonale, en œstrogènes et en progestérone, avec un traitement hormonal substitutif (THS). Cependant, la problématique de la fertilité est également au premier plan chez ces patientes. En effet, la fréquence de survenue d'une grossesse spontanée après le diagnostic d'une IOP idiopathique est très faible [2].

Les récents progrès des techniques de congélation, en particulier la vitrification, ont au cours des dernières années permis le développement de l'autoconservation ovocytaire ou de tissu ovarien à visée de préservation de la fertilité (PF) féminine. Initialement proposée aux patientes atteintes de cancers, avant l'initiation des radio- ou chimiothérapie gonadotoxique, elle a récemment émergé dans de nombreux champs médicaux. En effet, toute pathologie dont l'évolution naturelle ou le traitement est susceptible de réduire le potentiel de fertilité doit faire l'objet d'une consultation destinée à informer sur ces risques

et éventuellement discuter des possibilités de PF [3]. Cependant, certaines indications de PF soulèvent de nombreuses questions médicales et éthiques. Ainsi, les patientes présentant déjà des signes IOP font l'objet de discussions quant à l'intérêt de recourir à des techniques de PF.

Qu'est-ce que l'insuffisance ovarienne prématurée ?

Chez la femme, la ménopause survient de manière physiologique vers l'âge médian de 51 ans. Elle est à différencier de l'IOP, qui par définition survient avant l'âge de 40 ans.

Le diagnostic d'IOP est posé chez une femme sur des critères à la fois cliniques – aménorrhée primaire ou secondaire depuis plus de quatre mois – et biologiques – baisse de l'œstradiolémie (<50 pg/mL) associée à des taux de gonadotrophines élevés pour deux dosages réalisés à au moins un mois d'intervalle ; la valeur retenue est un taux de FSH >25 UI/L [4].

L'IOP regroupe plusieurs dénominations. La difficulté de sa définition réside en des tableaux cliniques et étiologiques très hétérogènes. La première dénomination, « ménopause avancée » (*early* ou *premature menopause*), est utilisée pour des ménopauses survenant avant l'âge de 40 ans ou entre 40 et 45 ans. Sa connotation est péjorative pour les patientes et elle ne devrait donc plus être utilisée. Le terme d'insuffisance ovarienne prématurée (*premature ovarian insufficiency*) est le plus utilisé par les auteurs. Avec le

développement de l'assistance médicale à la procréation et des protocoles de stimulation ovarienne par gonadotrophines exogènes, sont également apparus les termes de « diminution de la réserve ovarienne » ou de qualifier des patientes de « mauvaises répondeuses ». Leurs définitions, très variables, ne sont souvent pas cliniques mais basées sur l'évaluation biologique de la réserve ovarienne ou sur leur réponse biologique aux gonadotrophines exogènes [5].

Épidémiologie

L'insuffisance ovarienne prématurée affecte un peu plus de 1 % des femmes avant 40 ans, 1/1 000 avant 30 ans et 1/10 000 avant l'âge de 20 ans [1]. Les formes d'IOP familiales sont peu fréquentes, variant de 4 à 31 % dans la littérature, et estimées à 14 % dans un centre français [6].

Nous exposerons ici les différentes techniques de préservation actuellement disponibles avant de détailler les étiologies les plus fréquentes d'IOP et la stratégie de PF à adopter.

Techniques de préservation de la fertilité

Protocoles de stimulation ovarienne en vue d'une cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire

La cryopréservation embryonnaire existe depuis une trentaine d'années et est utilisée quotidiennement dans les centres d'assistance médicale à la procréation. Cette technique a longtemps été la seule

considérée comme non expérimentale en PF. Depuis janvier 2013, la congélation ovocytaire peut également être proposée comme une technique de choix [7], du fait de résultats en constante amélioration [8]. La technique de vitrification a récemment supplanté la congélation lente, tant pour les embryons que pour les ovocytes. Elle consiste en une descente très rapide en température grâce à l'emploi de fortes concentrations d'agents cryoprotecteurs, évitant ainsi la formation de cristaux de glace, et permettant l'obtention d'excellents taux de survie lors de la décongélation [9]. La littérature, hors contexte d'oncofertilité, montre qu'avant 38 ans, la vitrification de huit ovocytes aboutit à environ 46 % de chances de grossesses après une technique d'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) [10] et que cryopréserver de quinze à vingt ovocytes assure 70 à 80 % de chances d'obtenir une naissance vivante avant l'âge de 38 ans [11]. Actuellement, aucun surrisque obstétrical et périnatal n'a été montré après utilisation de la technique de la vitrification ovocytaire [12]. L'option de cryopréserver des embryons ou des ovocytes ne se pose donc pas en termes de chances de réussite, mais doit résulter d'un choix éclairé de la patiente. Si celle-là est en couple et souhaite congeler des embryons, c'est la fertilité du couple qu'elle préserve ainsi, et non la sienne, car elle ne pourra les réutiliser qu'avec son partenaire actuel.

Les modalités de stimulation ovarienne sont globalement identiques à celles utilisées pour les couples infertiles, indemnes de toute pathologie cancéreuse. L'objectif est d'amener plusieurs follicules antraux (3-5 mm de diamètre environ) au stade préovulatoire (16-22 mm de diamètre). Ainsi, il sera nécessaire de combiner l'apport d'une activité FSH à un blocage de l'ovulation afin de faire grossir et mûrir les follicules antraux tout en empêchant une ovulation prématurée (qui rendrait vaine la tentative de récupération des ovocytes lors de la ponction). Lorsqu'un nombre suffisant de follicules a atteint le seuil préovulatoire, il conviendra d'administrer une activité LH, dont l'objectif sera d'initier les premières étapes de l'ovu-

lation (reprise de la méiose ovocytaire notamment). Le prélèvement ovocytaire est ensuite réalisé par ponction transvaginale échoguidée, sous anesthésie locale ou générale, environ 36 h après le déclenchement de l'ovulation. Les ovocytes recueillis, maturés *in vivo* grâce à l'apport de FSH exogène, pourront être immédiatement vitrifiés et/ou fécondés pour une cryopréservation embryonnaire. La stimulation ovarienne devra être suffisamment forte pour obtenir un maximum d'ovocytes matures en évitant le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. La dose optimale de gonadotrophines sera choisie en fonction des marqueurs du statut folliculaire ovarien – dosage de l'AMH (hormone antimüllérienne) et compte des follicules antraux (CFA) – et en tenant compte d'un possible risque de mauvaise réponse. Classiquement, une stimulation ovarienne dure douze à quinze jours et est initiée en phase folliculaire précoce (deuxième ou troisième jour du cycle). Il a cependant

été montré que l'on peut également débuter une stimulation en dehors de la phase folliculaire. En effet, plusieurs vagues de recrutement folliculaire existent au cours d'un cycle menstruel et il apparaît régulièrement de nouveaux follicules antraux, sensibles à la FSH [13]. Le nombre d'ovocytes récupérés est similaire pour des stimulations débutées en phase folliculaire ou lutéale [14], mais une variation de la durée de stimulation peut être observée [15]. La compétence ovocytaire n'est, par ailleurs, pas altérée par ces *random start protocols*, dans la mesure où l'ovocyte est dénué de récepteurs à la progestérone, hormone dont les concentrations sériques sont élevées dans les stimulations initiées en phase lutéale. En outre, si les taux de grossesse semblent plus faibles en cas de progestéronémie élevée lors de la stimulation [16], ces données ne s'appliquent pas à la PF, dans la mesure où toute la cohorte est destinée à être congelée. Les figures 1 et 2 illustrent les schémas de stimulation

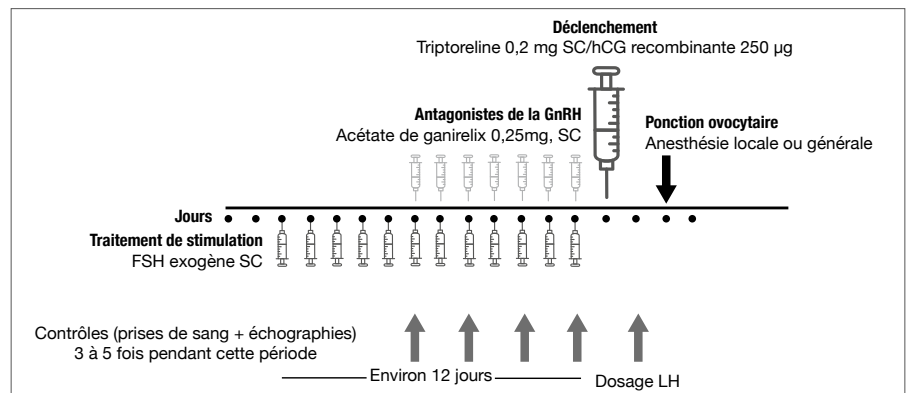


Figure 1. Schéma de stimulation ovarienne en phase folliculaire précoce.

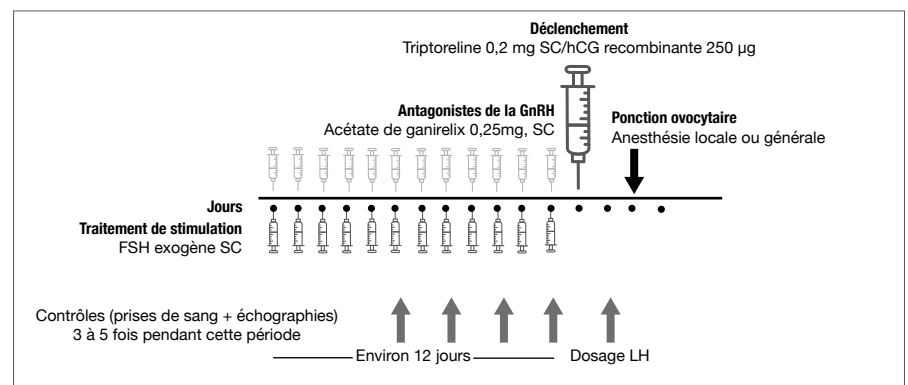


Figure 2. Schéma de stimulation ovarienne en phase lutéale.

en phase folliculaire précoce et en phase lutéale.

Par ailleurs, il est possible de pratiquer deux cycles de stimulation successifs chez une même patiente sans retarder de manière significative le délai entre le début de la chimiothérapie et la chirurgie, dans les cas de cancer du sein [17]. Les patientes ayant pu bénéficier de cette double stimulation ont finalement vitrifié deux fois plus d'embryons ou d'ovocytes. Dans le protocole Shangaï, qui a inclus trente-huit patientes répondant aux critères de Bologne, la réalisation de deux stimulations pendant le même cycle menstruel a montré une amélioration des chances de grossesses (36,6 % de taux d'implantation). En phase folliculaire, on stimule par de faibles doses de FSH couplées aux antiaromatases et aux antiœstrogènes. Après le premier recueil ovocytaire, si plus de deux follicules antraux sont présents à l'échographie vaginale, une deuxième stimulation est débutée par des doses classiques de FSH et par du létrozole. [18].

Des situations très différentes se côtoient en PF :

- chez les patientes jeunes, avec une réserve ovarienne normale voire importante, et qui vont débiter un traitement gonadotoxique, le but de la stimulation est d'obtenir le maximum d'ovocytes en un cycle de stimulation ou deux stimulations ovariennes consécutives sur le même cycle, car après le début du traitement, il n'y aura plus de possibilités de préservation. Il n'y a donc qu'une seule chance de PF. La dose de FSH exogène choisie est donc capitale pour obtenir un nombre important d'ovocytes vitrifiés sans induire de syndrome d'hyperstimulation ovarienne,
- a contrario, la PF chez des patientes dont l'IOP n'est pas en rapport avec le début urgent d'un traitement gonadotoxique ou chez des patientes qui présentent déjà des stigmates d'IOP, s'inscrit dans un autre contexte : la stimulation peut être planifiée et l'objectif est de réaliser plusieurs cycles. Le principal risque est l'absence de réponse à la stimulation ovarienne.

En effet, la stimulation ovarienne n'est envisageable que lorsqu'un nombre minimum de follicules antraux est présent dans les ovaires et que la FSH sérique n'est pas trop élevée. Cependant, il n'existe actuellement aucune recommandation concernant la conduite à tenir en cas de patiente en situation d'IOP. Une FSH >20 laisse présager d'un faible intérêt à stimuler. Si la FSH reste au-delà de cette valeur pendant plusieurs cycles, on pourrait envisager le prélèvement en cycle naturel, en particulier chez des femmes de moins de 35 ans. Mais il n'y a aucune garantie de grossesse, le nombre d'ovocytes vitrifiés nécessaires pour assurer des chances correctes de grossesse étant trop difficile à atteindre.

Les marqueurs de la fertilité utilisés habituellement en médecine de la reproduction peuvent aider à une prise de décision : en effet, le CFA reste intéressant afin d'estimer le nombre de follicules qui pourraient répondre à une stimulation. Il peut fournir des informations sur l'intérêt ou non de la PF. À l'inverse, l'AMH est peu contributive car sa mesure est toujours faible dans les situations d'IOP.

Intérêt du cycle naturel ou naturel modifié

Un recueil ovocytaire peut également être réalisé lors d'un cycle non stimulé chez les patientes dont la réserve ovarienne est déjà altérée. Un ovocyte mature est alors vitrifié à chaque cycle sauf en cas de non-récupération à la ponction [19]. Cela oblige à une répétition de la procédure, étant donné que plus le nombre d'ovocytes vitrifiés est grand, plus les chances de grossesse sont importantes.

La technique du cycle naturel modifié consiste en une injection quotidienne d'antagoniste de la gonadolibérine (GnRH) et de FSH exogène lorsque le follicule a atteint 13 mm et ce jusqu'à la taille de 18 mm. Elle semble une approche séduisante chez les patientes dont l'altération des paramètres de réserve ovarienne est déjà avérée [20]. Chez les femmes infertiles, l'âge de la femme joue un rôle crucial dans les résultats du cycle naturel ou semi-naturel [21]. Par conséquent, la vitrification ovocytaire selon ces techniques ne devra se proposer que chez des femmes de moins de 35 ans.

Possibilité de traitements adjuvants en cas de réserve ovarienne altérée

Certains traitements ont été proposés afin d'améliorer le rendement de la stimulation chez les femmes désireuses de vitrifier des ovocytes en cas d'IOP.

L'estrogénothérapie

Certaines études ont testé l'intérêt d'un rétrocontrôle négatif exercé par l'administration d'œstrogènes en fin de phase lutéale du cycle précédent, pour augmenter les chances d'une induction d'ovulation par gonadotrophines chez les femmes avec une IOP. De nombreuses grossesses spontanées survenues sous traitement hormonal suggéraient ce bénéfice. Une première étude a comparé un groupe recevant 50 µg d'éthinylœstradiol (EE), une fois par jour, débuté deux semaines avant la stimulation par FSH recombinante (200 UI/j) versus placebo. Les taux de FSH dans le groupe traité étaient significativement inférieurs et le taux d'ovulation de 32 versus 0%. L'induction de l'ovulation était notamment possible lorsque la FSH après traitement par EE était inférieure à 15 UI/mL [22]. Cette étude a été confortée par la suite par l'équipe de Blumenfeld dans une étude publiée en 2007 [23].

Cependant, les études avec plus larges effectifs sont contradictoires. Ainsi, Taylor ne montre pas d'effet bénéfique de l'œstrogénothérapie, suggérant plutôt un effet bénéfique du monitoring chez ces patientes [24].

La déhydroépiandrostérone

La concentration en déhydroépiandrostérone (DHEA) chez les femmes est élevée durant la vie reproductive, puis décroît progressivement avec l'âge. Plusieurs hypothèses ont été développées pour expliquer comment la DHEA pourrait améliorer la fertilité. Tout d'abord, il s'agit d'une hormone essentielle dans la stéroïdogénèse ovarienne. Par ailleurs, la DHEA est connue pour augmenter l'IGF1 (*insulin-like growth factor-1*) folliculaire, ce qui potentialiserait l'action des gonadotrophines [25]. De plus, dans des modèles de rat, la DHEA engendrerait un environnement polyfolliculaire ovarien avec une diminution de l'atrésie folliculaire au cours du cycle et une aug-

mentation du recrutement folliculaire. Une récente étude chinoise randomisée a étudié l'administration de DHEA contre placebo en double aveugle chez des patientes avec une IOP [26]. Cette expérience étudiait, chez vingt-deux patientes avec une IOP idiopathique, l'effet d'un traitement par DHEA durant seize semaines (n = 10) sur les marqueurs de la réponse ovarienne (taux de FSH et d'AMH, et CFA) contre placebo (n = 12). Aucune différence n'a pu être mise en évidence sur les taux d'AMH et de FSH chez les patientes traitées par DHEA, même si le nombre de patientes avec un follicule supérieur à 10 mm était significativement plus important.

Maturation ovocytaire *in vitro*

La vitrification embryonnaire ou ovocytaire est actuellement possible à partir d'ovocytes ponctionnés à un stade immature puis maturés secondairement *in vitro*. La maturation ovocytaire *in vitro* (MIV) consiste en un recueil de complexes cumulo-ovocytaires, par ponction transvaginale échoguidée des petits follicules antraux. Les ovocytes, récupérés dans du sérum hépariné au stade de vésicule germinative, sont maturés dans un milieu spécifique contenant de la FSH, de la LH et du sérum décomplémenté de la patiente. Seuls les ovocytes maturés *in vitro*, après 24 à 48 h, ont la capacité d'être vitrifiés directement ou après fécondation.

Cette technique présente trois principaux avantages :

- elle est réalisable en urgence sans traitement préalable, et ce quelle que soit la phase du cycle,
- elle peut être mise en œuvre chez des patientes prépubères,
- elle ne nécessite pas de stimulation ovarienne préalable, et n'induit donc pas d'élévation supraphysiologique des taux d'œstradiol sérique.

La technique de la MIV est donc particulièrement intéressante pour les patientes ayant une indication urgente de chimiothérapie, ce qui est souvent le cas dans les hémopathies malignes, ou pour les patientes présentant une contre-indication à la stimulation ovarienne, du fait d'une pathologie hormonodépendante. D'abord développée

pour les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et exposées à un risque accru de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, la MIV a vu ses indications s'élargir aux patientes porteuses de mutations des récepteurs de la FSH, aux donneuses d'ovocytes et enfin aux patientes prises en charge en oncofertilité [27]. On considère qu'environ 5 000 enfants sont issus de la technique de MIV, avec pour le moment, un devenir comparable à celui des enfants nés après FIV [28].

Le nombre final d'ovocytes vitrifiés à l'issue de la MIV varie entre six et douze [29], en fonction du CFA initial. Ces chiffres sont relativement similaires à ceux du nombre d'ovocytes vitrifiés après stimulation ovarienne avec un protocole utilisant les inhibiteurs de l'aromatase [30]. La ponction peut s'avérer délicate du fait de la faible taille des follicules à prélever (entre 2 et 10 mm), du caractère mobile d'un ovaire non stimulé et de la présence proche des vaisseaux pelviens. Par conséquent, la ponction est le plus souvent réalisée sous anesthésie générale et est davantage pourvoyeuse de complications (hémorragiques essentiellement). De plus, le nombre d'ovocytes immatures finalement récupérés est parfois décevant par rapport au CFA initial. Entre 50 et 65 % des ovocytes atteignent un stade mature [31]. Comme lors des stimulations par FSH, le recueil pour la MIV peut se faire en phase lutéale sans impact sur le nombre d'ovocytes recueillis [32]. Cependant, le potentiel des ovocytes issus de MIV est vraisemblablement inférieur à celui de gamètes recueillis après administration de gonadotrophines exogènes [33].

Cryopréservation de cortex ovarien

Bien que la cryopréservation de tissu ovarien soit encore considérée comme expérimentale, elle représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution des fonctions exocrine et endocrine de l'ovaire [34]. De plus, le cortex ovarien étant riche en follicules primordiaux, la congélation de fragments de corticale permet de préserver un grand nombre d'ovocytes, et ainsi d'envisager plusieurs grossesses chez les patientes candidates à une greffe dans les suites du cancer. Cette technique est actuellement en plein essor.

La cryopréservation de tissu ovarien requiert le prélèvement de tout ou partie d'un ovaire, le plus souvent par cœlioscopie. La congélation de fragments ovariens est une technique fiable en termes de survie folliculaire [35]. Le prélèvement doit être réalisé avant tout traitement anticancéreux systémique. La greffe peut se faire en site orthotopique (dans le pelvis : ovaire restant, ligament large près de la fossette ovarienne) ou hétérotopique (tissu sous-cutané de l'avant-bras ou de la paroi abdominale) [36].

À l'heure actuelle, dans la littérature, près d'une centaine de grossesses obtenues après transplantation de tissu ovarien congelé ont été rapportées, quasi exclusivement après greffe orthotopique [37]. Un des intérêts de la cryopréservation de tissu ovarien est de pouvoir se combiner à un recueil d'ovocytes immatures en vue d'une MIV puis d'une vitrification ovocytaire ou embryonnaire. Le prélèvement peut alors se pratiquer *in vivo*, par voie transvaginale échoguidée avant la cœlioscopie, ou *ex vivo*, sur la pièce d'ovariectomie [38]. Cette combinaison des techniques peut s'avérer particulièrement utile lorsque la transplantation du cortex cryoprésumé ne peut être encore envisagée ultérieurement, notamment dans les contextes de pathologies à fort risque d'invasion ovarienne par les cellules malignes [39]. Le risque de réintroduction de cellules malignes lors de la greffe dépend tout particulièrement du type de cancer.

La cryopréservation de tissu ovarien est largement utilisée chez les jeunes filles prépubères chez qui une stimulation par FSH n'est pas envisageable. Elle peut être couplée au recueil des ovocytes *ex vivo*. À l'inverse, une limite d'âge fixée à 35-37 ans est souvent respectée, du fait du déclin de la densité folliculaire du tissu ovarien observé au-delà de cet âge [40].

Cette technique implique une amputation de la réserve ovarienne et donc la diminution potentielle des chances de fertilité naturelle à l'issue du traitement ; aussi ses indications sont-elles controversées en cas d'IOP, quel que soit l'âge. Par ailleurs, la densité folliculaire attendue dans ce contexte sera faible, avec des chances

réduites de récupération d'une fonction endocrine et exocrine.

Nouveaux concepts

Activation folliculaire

La première description d'une activation folliculaire a été publiée par le groupe de Hsueh, en Californie [41]. Cette étude a montré la possibilité d'obtenir une « activation folliculaire » chez des patientes atteintes d'IOP. Différentes voies agissent sur la croissance folliculaire : il existe une voie de répression (la voie Hippo) et une voie d'activation (la voie AKT). Dans leur protocole, ils associent un prélèvement ovarien de type bandelette de corticale ovarienne qu'ils fragmentent afin d'inhiber la voie Hippo à une incubation dans des milieux stimulateurs de la voie AKT. Après congélation, les prélèvements sont greffés dans la fossette ovarienne. Un groupe japonais a utilisé la même technique. Après protocole de stimulation ovarienne, vingt patientes sur trente-sept présentaient des follicules ovariens et neuf ont eu une croissance folliculaire. Vingt-quatre ovocytes ont été recueillis, menant à trois grossesses [42]. Des auteurs chinois viennent de publier la même technique de stimulation de la voie AKT, en utilisant une greffe de tissu frais [43]. À ce jour, un enfant est né suite à cette technique.

Cellules souches

L'existence de cellules souches germinales dans l'ovaire pourrait être une source illimitée de nouveaux follicules primordiaux [44]. Cet argument irait dans le sens d'un prélèvement systématique du tissu ovarien, même quand les paramètres du statut folliculaire ovarien sont très altérés.

Mitochondries ovocytaires

La maturation ovocytaire préovulatoire qui aboutit à l'expulsion de premier globule polaire nécessite une énergie très importante, fournie par les mitochondries ovocytaires. L'amélioration de la fonction mitochondriale pourrait donc favoriser l'obtention d'ovocytes matures compétents. La supplémentation en coenzyme Q10 n'a pas montré de résultats significatifs [45]. La technique Augment (*AU*tologous *Germline*

Mitochondrial ENergy Transfert), qui consiste à augmenter le contenu mitochondrial des patientes au moment de l'ICSI après prélèvement ovarien et récupération des mitochondries de follicules primordiaux [46], est en cours d'expérimentation.

Indications et stratégie

Les étiologies pouvant conduire à une IOP sont multiples et peuvent être classées entre étiologies primaires (chromosomique, génétique et auto-immune) et secondaire ou iatrogène (chirurgicale, chimio- ou radio-toxique). Cependant, pour la majorité des IOP primaires, l'étiologie demeure inconnue. Sur une cohorte française de 357 patientes présentant une IOP primaire, une étiologie était identifiée dans seulement 7,8% cas [6].

Indications de préservation de la fertilité pour des insuffisances ovariennes prématurées d'origine primaire

Le chromosome X

Les anomalies de nombre ou de structure du chromosome X sont les étiologies les plus fréquemment rapportées. Le syndrome de Turner est la plus fréquente des anomalies chromosomiques responsables d'IOP et d'infertilité. La perte folliculaire accélérée observée dans ce syndrome rend compte des difficultés de PF chez ces patientes. En présence de mosaïque, davantage de ménarches spontanées sont observées. Des grossesses naturelles surviennent dans 5,6% des cas, dont un tiers mènent à des fausses couches [47]. Ces grossesses sont pourvoyeuses de risques obstétricaux (césariennes, hypertension artérielle ou pré-éclampsie) et d'anomalies congénitales [48]. Un bilan préconceptionnel s'impose afin de dépister une contre-indication, notamment cardiovasculaire, à la grossesse, et un suivi spécialisé en cas de grossesse. Une cryopréservation ovocytaire après stimulation ovarienne est envisageable chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner mosaïque ayant eu une puberté spontanée et chez qui persiste un nombre suffisant de follicules antraux. En

cas d'altération déjà sévère de la fonction ovarienne malgré la persistance de cycles menstruels réguliers, des cryopréservations ovocytaires en cycle semi-naturel peuvent être proposées. Certains considèrent possible une congélation de cortex ovarien avant la puberté, et jusqu'à 12-13 ans, notamment chez les patientes 45,X homogènes pour qui aucune possibilité de cryopréservation ovocytaire n'est envisageable [49]. Cependant, il n'existe pas de données sur l'intérêt d'un tel prélèvement. Par ailleurs, quelle que soit la technique proposée, la compétence des gamètes et/ou du tissu ovarien prélevés chez ces patientes reste inconnue.

Indications génétiques non syndromiques

Prémutation de FMR1

L'association génétique avec l'IOP la plus significative est représentée par la prémutation du gène FMR1 [50]. Les femmes porteuses de la mutation complète possèdent le même risque que la population générale de développer une IOP. Ce risque est en revanche multiplié par dix en présence d'une prémutation de FMR1, associée en outre à un sur-risque de maladies auto-immunes [51].

La prévalence de l'insuffisance ovarienne chez ces femmes varie de 13 à 26%. La prémutation a été identifiée chez 0,8 à 7,5% de femmes porteuses d'une IOP sporadique et chez 13% de celles ayant une IOP familiale [52]. Le nombre de triplets CGG a une influence, même si la relation n'est pas linéaire, avec le risque de développer une IOP. En effet, le risque de développer une IOP est majeur à quatre-vingt triplets, stagne ensuite puis décroît au-delà de 100 triplets [53]. Le mécanisme exact associant le gène FMR1 et l'IOP n'est pas connu actuellement.

Dans cette situation, la vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne doit, si possible, être proposée. Plusieurs cycles sont alors réalisés afin de collecter un nombre « suffisant » de gamètes. Cela est d'autant plus important que le syndrome de l'X fragile peut faire l'objet d'un diagnostic préimplantatoire, qui sera d'autant plus efficace que le nombre d'ovocytes et d'embryons sera élevé.

Autres gènes

De nombreux autres gènes impliqués dans les situations d'IOP sont actuellement en cours de découverte. On peut citer BMP15, qui est un facteur de croissance ovarien de la famille des facteurs de croissance transformants β (TGF β , pour *transforming growth factor β*), SF1, un récepteur nucléaire qui intervient dans le développement de la stéroïdogénèse ovarienne et surrénalienne, ou encore le gène NOBOX. La recherche de ces mutations étant généralement réalisée lorsque le tableau d'IOP est avancé, les techniques de PF s'adressent plus particulièrement aux membres de la fratrie.

Indications génétiques syndromiques

Galactosémie congénitale

La galactosémie est un groupe de maladies métaboliques génétiques rares caractérisées par des anomalies du métabolisme du galactose. 65 à 95 % des filles atteintes développeront une IOP malgré une prise en charge néonatale et une restriction en galactose [54]. Une diminution drastique du pool de follicules primordiaux, dès l'enfance, ainsi qu'une atrésie folliculaire accélérée sont les deux mécanismes en cause [55]. Des grossesses spontanées ont été décrites chez des patientes ayant une AMH indétectable [56].

Comme pour toutes les patientes atteintes d'une pathologie faisant suspecter un risque d'IOP, tenter d'engager une grossesse au plus tôt dans la vie reproductive est une option valable. Des mesures de PF pourraient être mise en place avant la puberté, avec une cryopréservation tissulaire. Si elle est réalisée trop tard, les chances de grossesse sont faibles. Les patientes ayant achevé leur puberté peuvent bénéficier d'une stimulation ovarienne.

Syndrome blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus

Le syndrome blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus (BPES) est une affection génétique rare, comportant une malformation palpébrale associant un blépharophimosis, un ptosis, un télécantus et un épicanthus inversus. Sa transmission est autosomique dominante avec 50 %

de mutations *de novo*. Le gène en cause est localisé en 3q23, altérant le facteur de transcription FOXL2. Il s'agit d'une mutation autosomique dominante. Le type 1 de ce syndrome peut être associé à une IOP. Généralement, seul le prélèvement de tissu ovarien est envisageable du fait de l'altération sévère de la fonction ovarienne, avec cependant des résultats inconnus.

Indications pour insuffisance ovarienne prématurée d'origine auto immune

Le lien entre l'auto-immunité et l'IOP a été suggéré devant la forte prévalence (10 à 20 %) de patientes en IOP porteuses de désordres auto-immuns, même si ce sont des pathologies fréquentes chez la femme. La confirmation de l'atteinte ovarienne auto-immune n'est pas réalisée en pratique car elle demande un examen anatomopathologique. Certaines équipes ont montré, sur les biopsies ovariennes, une ovarite lymphocytaire définie par un infiltrat inflammatoire des cellules de la thèque. La biopsie n'est pas recommandée. De plus, les anticorps antiovariens sériques [57] n'ont pas de valeur prédictive positive dans le bilan d'une IOP.

Indications de préservation de la fertilité pour insuffisance ovarienne prématurée d'origine secondaire

La majeure partie des IOP sont secondaires. Leur incidence est croissante du fait d'une meilleure prise en charge oncologique et d'une augmentation de la survie chez ces patientes. La chimiothérapie et la radiothérapie sont les causes principales de l'IOP secondaire, mais l'IOP peut également survenir après une chirurgie ovarienne.

Insuffisance ovarienne prématurée post-cancer

Les altérations folliculaires quantitatives et qualitatives faisant suite à une chimioet/ou radiothérapie pelvienne impactent significativement la fertilité des jeunes survivantes du cancer [60-63].

En conséquence, la PF doit être systématiquement proposée avant toute initiation d'un traitement potentiellement gonado-

toxique. Lorsque cela n'a pas été possible, la vitrification ovocytaire peut se discuter à distance des traitements anticancéreux, alors que la réserve ovarienne est déjà altérée. Si elle n'est pas idéale, du fait d'un nombre limité d'ovocytes recueillis, avec, qui plus est, un potentiel réduit [64], la PF devra répondre à certaines spécificités liées à la pathologie originelle. Ainsi, en cas de pathologie œstrogéno-dépendante telle que le cancer du sein, des protocoles de stimulation spécifiques pourront être proposés (létrozole, tamoxifène). Il conviendra systématiquement d'évaluer le rapport entre les réels bénéfices de cette autoconservation suboptimale et les risques de l'administration de gonadotrophines exogènes.

Maladies auto-immunes

Les maladies de système (lupus érythémateux disséminé, connectivites, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome des antiphospholipides, vascularites granulomateuses avec ou sans autoanticorps anticytoplasme des neutrophiles [ANCA], maladie de Behçet, sclérodermie, sarcoïdose, etc.) sont désormais des indications de plus en plus fréquentes de PF. En effet, une PF s'impose en cas d'indication à un traitement alkylant type cyclophosphamide, et peut se discuter lors de l'administration de traitements à gonadotoxicité inconnue (e.g., anti-TNF). Par ailleurs, certaines pathologies, comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Behçet et la spondylarthrite sont directement associées à des altérations de la réserve ovarienne, indépendamment de leur traitement [65, 66]. Enfin, la sarcoïdose, les vascularites granulomateuses ou les histiocytoses peuvent être à l'origine d'un hypogonadisme hypergonadotrope via une infiltration hypophysaire.

En dehors des cas de traitement par cyclophosphamide, où l'indication de PF est reconnue, la mise en place de stratégies de PF en présence de maladies auto-immunes ne fait pas consensus. La vitrification d'ovocytes ou d'embryons après stimulation ovarienne est une possibilité si l'on dispose de deux à trois semaines avant le début du traitement. Cependant dans certains cas tels qu'un lupus actif avec un syndrome des antiphospholipides associé, la stimu-

lation ovarienne peut être contre-indiquée en raison du risque accru de complications thromboemboliques [67]. Ainsi, le recueil d'ovocytes immatures en vue d'une MIV suivie d'une congélation ovocytaire ou embryonnaire peut être indiqué [68]. La cryopréservation de tissu ovarien peut plus rarement se discuter, en particulier chez les femmes prépubères.

Chirurgies pelviennes répétées et ovaire unique

Les chirurgies pelviennes peuvent être à l'origine, notamment lorsqu'elles touchent les ovaires, d'une réduction du pool de follicules primordiaux. La particularité de ces situations est que l'altération de la réserve ovarienne reste strictement quantitative, par effet mécanique. La qualité ovocytaire n'est pas impactée. La stimulation ovarienne devra être discutée chez des patientes devant être réopérées, alors que leurs paramètres de statut folliculaire ovarien sont altérés. Elle pourra également être proposée préventivement, en cas de pathologie ovarienne susceptible de récidiver. En cas de stimulation ovarienne irréalisable, des autoconservations ovocytaires en cycle semi-naturel pourront être discutées.

Les patientes avec ovaire unique constituent un cas particulier. En effet, la situation à l'origine de l'ovariectomie unilatérale est souvent à risque de récurrence. Cependant, les données de la littérature laissent penser que des mécanismes d'adaptation de la perte folliculaire se mettent en place pour épargner le stock restant. Ainsi, ces femmes ne sont pas ménopausées plus tôt – ou quasiment pas – que des patientes ayant leurs deux ovaires. Leur fertilité, naturelle ou médicalement assistée, est également semblable. Cependant, le simple risque de récurrence de la pathologie ovarienne pourrait, en soi, constituer une indication de PF par vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne. Le nombre limité d'ovocytes recueillis à chaque cycle contraindra de réaliser plusieurs stimulations et ponctions. Il conviendra d'informer systématiquement la patiente sur les risques potentiels de ces traitements (torsion d'annexe, ab-

cess ovarien), dont les conséquences sur un ovaire unique seraient majeures.

Endométriose

L'endométriose, bien que bénigne, s'associe fréquemment à une altération de la réserve ovarienne, et de plus en plus d'équipes intègrent la PF à la prise en charge des patientes endométriosiques sans pour autant qu'il existe de consensus. La baisse de la réserve ovarienne est d'origine multifactorielle, mais elle est le plus souvent la conséquence d'une chirurgie ovarienne pour endométriome, notamment itérative et bilatérale [69]. L'équipe chirurgicale est en première ligne dans une stratégie de PF : tout d'abord dans la pose raisonnée des indications opératoires puis dans la réalisation du geste, en privilégiant les techniques les moins délétères pour la réserve ovarienne. La réalisation d'une kystectomie bilatérale pour endométriomes est délétère pour la réserve ovarienne, avec une baisse de l'AMH observée en postopératoire [70]. La cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire après hyperstimulation ovarienne peut donc avoir une place dans les situations à risque d'IOP : endométriomes bilatéraux [71] ou sur ovaire unique, patientes récidivant sur l'ovaire unique restant [72]. Cette stratégie de PF peut être réalisée avant ou après la chirurgie en fonction des facteurs prédictifs de réponse à la stimulation ovarienne et de l'accessibilité des ovaires lors de la ponction. En effet, la réponse ovarienne est moindre chez les patientes ayant déjà été opérées [73]. En cas d'indication de PF, le prélèvement doit être effectué le plus tôt possible dans la vie reproductive de la patiente, afin de garantir un nombre suffisant d'ovocytes d'une qualité satisfaisante. La patiente doit être avertie du risque de poussée de la maladie lors de la stimulation ovarienne. En revanche, le risque d'abcès post-ponction dans ce contexte est négligeable [74].

La congélation de tissu ovarien peut également se discuter et la première grossesse après greffe de fragments de cortex ovarien prélevé dans un contexte d'ovariectomie bilatérale pour endométriose a été rapportée en 2012 [75]. Cependant,

il existe peu de données, notamment sur le risque de réactivation de la pathologie post-greffe. La place de la cryopréservation de tissu ovarien dans cette indication n'est pas réellement connue.

Découverte fortuite d'une baisse des marqueurs de la réserve ovarienne : autoconservation médicale ou sociétale ?

Un nombre croissant de patientes viennent consulter dans les centres de PF, avec une demande – personnelle ou recommandée par leur médecin – de vitrification ovocytaire, motivée par la découverte d'une AMH et/ou d'un compte folliculaire diminués de découverte fortuite. Si ces marqueurs peuvent attester d'une réduction du stock folliculaire, ils ne constituent en rien des facteurs prédictifs de la fertilité féminine. Par conséquent, au regard de la loi française, ces demandes sont à la frontière entre le médical et le sociétal. L'autoconservation ovocytaire sans motif médical n'étant pas autorisée en France, la proposition de PF sur une réduction isolée de la réserve ovarienne se fait au cas par cas, après concertation multidisciplinaire.

Conclusion

Une meilleure maîtrise des techniques de préservation des embryons, des ovocytes et du tissu ovarien a permis de progresser considérablement dans les possibilités offertes aux jeunes femmes faisant face à une pathologie potentiellement délétère pour leur fertilité. Une prise en charge globale, en collaboration avec les équipes médicales et de chirurgie, permet d'adapter pour chaque patiente, en fonction de sa pathologie et du protocole thérapeutique envisagé, la meilleure stratégie de préservation de la fertilité. Une meilleure connaissance des mécanismes de déplétion folliculaire permettra d'avancer dans la recherche de nouvelles stratégies. La mise en place d'un suivi de la fonction ovarienne après un traitement gonadotoxique ou l'annonce d'une maladie à risque d'IOP peut également faciliter une meilleure prise en charge.

M. Comtet, A. Benoit, M. Grynberg
michael.grynberg@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67:604-606.
2. Luisi S, Orlandini C, Regini C, et al. Premature ovarian insufficiency : from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest* 2015; 38:597-603.
3. République française. Plan Cancer 2014 - 2019. [Internet]. 2014. Available from : www.e-cancer.fr
4. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline : management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31:926-37.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization : the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011; 26:1616-24.
6. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:179-87.
7. Code de la santé publique - Article L2141-1. Code de la santé publique.
8. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013; 99:1994-99.
9. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012; 18:536-54.
10. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification : an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012; 27:1606-612.
11. Doyle JO, Richter KS, Lim J, et al. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril* 2016; 105:459-466.e2.
12. Cobo A, Serra V, Garrido N, et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014; 102:1006-1015.e4.
13. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod*. 2003; 69:1023-31.
14. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation : random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013; 100:1673-80.
15. Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 2011; 95:2125.e9-11.
16. Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization : analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod* 2010; 25:2092-100.
17. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 100:1681-1685.e1.
18. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online*. 2014; 29:684-91.
19. Roesner S, Pfäumer U, Germeyer A, et al. Natural cycle IVF : evaluation of 463 cycles and summary of the current literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289:1347-54.
20. Shaulov T, Vélez MP, Buzaglo K, et al. Outcomes of 1503 cycles of modified natural cycle in vitro fertilization : a single-institution experience. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32:1043-1048.
21. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munné S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis : identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999; 72:837-44.
22. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure : a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007; 87:858-61.
23. Blumenfeld Z. Pregnancies in patients with POF gonadotropin stimulation and pretreatment with ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 2007; 88:763; author reply 763.
24. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, et al. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3615-21.
25. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders : a case series. *Hum Reprod Oxf Engl* 2000; 15:2129-32.
26. Yeung TWY, Li RHW, Lee VCY, et al. A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:380-388.
27. Grynberg M, El Hachem H, de Bantel A, et al. In vitro maturation of oocytes : uncommon indications. *Fertil Steril* 2013; 99:1182-88.
28. Lane G. Principles and Practice of Fertility Preservation edited by Jacques Donnez and S Samuel Kim. *Obstet Gynaecol* 2012 ; 14:E1-E1.
29. Sonigo C, Grynberg M. Maturation in vitro des ovocytes en préservation de la fertilité féminine. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2014; 42:657-60.
30. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer : a prospective controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008; 26:2630-355.
31. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* 2010; 21:566-71.
32. Grynberg M, Poulain M, le Parco S, et al. Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016; 31:623-29.
33. Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, et al. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertil Steril* 2012; 98:355-60.
34. Poirot C, Abirached F, Prades M, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet Lond Engl* 2012; 379:588.
35. Poirot C, Martelli H, Lichtblau I, et al. [Female fertility preservation before sterilizing treatment : contribution of ovarian tissue cryopreservation]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2002; 31:717-23.
36. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue : a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*. 2013; 99:1503-13.
37. Donnez J, Dolmans M-M. Ovarian cortex transplantation : 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2015; 32:1167-70.
38. Huang JYJ, Tulandi T, Holzer H, et al. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification : an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril* 2008; 89:567-72.
39. Dolmans M-M, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013; 99:1514-22.
40. De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet Lond Engl* 2014; 384:1302-10.
41. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles in infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:17474-79.
42. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod Oxf Engl* 2015; 30:608-15.
43. Zhai J, Yao G, Dong F, et al. In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4405-12.
44. Dunlop CE, Telfer EE, Anderson RA. Ovarian stem cells--potential roles in infertility treatment and fertility preservation. *Maturitas* 2013; 76:279-83.
45. Bentov Y, Hannam T, Jurisicova A, et al. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneuploidy in Women Undergoing IVF-ICSI Treatment. *Clin Med Insights Reprod Health* 2014; 8:31-36.
46. Woods DC, Tilly JL. Autologous Germline Mitochondrial Energy Transfer (AUGMENT) in Human Assisted Reproduction. *Semin Reprod Med* 2015; 33:410-21.
47. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2016 Apr;31(4):782-8.
48. Hovatta O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2012; 9 (Suppl 2):713-17.
49. Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3618-23.
50. Cronister A, Hagerman RJ, Wittenberger M, Amiri K. Mental impairment in cytogenetically positive fragile X females. *Am J Med Genet* 1991; 38:503-504.
51. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, et al. Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet A* 2008; 146A:1009-1016.
52. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007; 87:456-65.
53. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18:107-34.
54. Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, et al. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med* 1981; 304:994-98.
55. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, et al. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Hum Reprod Update* 2010; 16:177-88.

56. Gubbels CS, Kuppens SMI, Bakker JA, et al. Pregnancy in classic galactosemia despite undetectable anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril* 2009; 91:1293.e13-16.
57. Monnier-Barbarino P, Forges T, Faure G-C, Béné M-C. [Ovarian autoimmunity and ovarian pathologies : antigenic targets and diagnostic significance]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005; 34:649-57.
58. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol AJRIM* 1988; 16:115-22.
59. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, et al. Premature ovarian failure--the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril* 1993; 59:750-55.
60. Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reprod Camb Engl* 2012; 144:153-63.
61. Meirou D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:727-39.
62. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12:519-35.
63. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer* 1968; 22:767-78.
64. Sonigo C, Seroka A, Cédric-Durnerin I, et al. History of ABVD alters the number of oocytes vitrified after in vitro maturation in fertility preservation candidates. *Future Oncol* 2016; 12:1713-19.
65. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases : impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatol Oxf Engl* 2015; 54:1709-12.
66. Lawrenz B, Henes J, Henes M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women : evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus* 2011; 20:1193-97.
67. Henes M, Henes JC, Neunhoffer E, et al. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy : experiences from the FertiPROTEKT network. *Lupus* 2012; 21:953-58.
68. Elizur SE, Chian RC, Pineau CA, et al. Fertility preservation treatment for young women with autoimmune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. *Rheumatol Oxf Engl* 2008; 47:1506-509.
69. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility : pathophysiology and management. *Lancet Lond Engl* 2010; 376:730-38.
70. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve : a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012; 98:1531-38.
71. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011; 26:3000-3007.
72. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, et al. Fertility preservation in women with endometriosis : for all, for some, for none? *Hum Reprod Oxf Engl* 2015; 30:1280-86.
73. Somigliana E, Daguati R, Vercellini P, et al. The use and effectiveness of in vitro fertilization in women with endometriosis : the surgeon's perspective. *Fertil Steril* 2009; 91:1775-79.
74. Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess : a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 2008; 89:1263-66.
75. Donnez J, Jadoul P, Pirard C, et al. Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease. *Fertil Steril* 2012; 98:720-25.

Les syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes

Patrice Rodien, Delphine Prunier-Mirebeau, Frédéric Illouz

Centre de référence des maladies rares de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux, service EDN, CHU Université d'Angers

Mots clés : hormones thyroïdiennes, résistance, récepteur, transporteur, désiodase

Historique du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

En 1967, une famille consanguine au sein de laquelle trois enfants sont atteints de surdimutité et sont porteurs d'un goitre, est décrite par Samuel Refetoff et al. [1]. Ces enfants ont la particularité d'avoir des anomalies de la maturation osseuses (des épiphyses ponctuées) comme on le décrit dans l'hypothyroïdie congénitale, mais des concentrations d'hormones thyroïdiennes élevées (à l'époque mesurées par l'iode lié aux protéines) et une valeur de TSH normale. L'administration d'hormone thyroïdienne ne provoque pas les

effets métaboliques et cardiaques attendus d'une hyperthyroïxémie. En particulier, elle ne permet pas de freiner la sécrétion de TSH. Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) est né. Depuis cette description princeps, plus de 700 cas et plus de 200 familles ont été rapportés. Si le mécanisme moléculaire de cette résistance a été élucidé pour la majorité des cas, il reste inconnu pour 15 à 20% des cas d'authentique RHT de mécanisme inconnu. De plus, la variabilité phénotypique entre familles et au sein d'une même famille reste inexplicée. La fréquence du syndrome est estimée à un cas sur 50 000 naissances [2-4].

Le syndrome de RHT

Définition

Le syndrome de RHT est défini comme une situation où une concentration élevée de thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) ne provoque pas les effets attendus.

On observe donc une élévation de la T4 et de la T3 libres avec une TSH le plus souvent normale, rarement élevée, en tous cas inadaptée. La définition du syndrome est donc biologique. Le syndrome de RHT constitue, avec l'adénome thyroïdienne, le groupe des sécrétions inappropriées de TSH.

Les manifestations cliniques : une résistance variable selon l'organe

L'anomalie la plus fréquente est la présence d'un goitre (85 % des cas) diffus qui peut, au cours du temps, devenir irrégulier et multinodulaire.

La tachycardie est fréquente (75 % des cas) [2, 5] ; c'est d'ailleurs souvent le motif de consultation. Elle peut manquer au repos mais se démasquer à l'effort avec la sensation de palpitations. Les troubles du rythme cardiaque à type de fibrillation auriculaire sont également fréquents (6 %) comme dans l'hyperthyroïdie [5].

L'asthénie est fréquente, elle coexiste avec une tendance à la nervosité, parfois des sueurs et une accélération du transit.

Chez l'enfant, on peut observer un retard de croissance avec retard de maturation osseuse, plus rarement une accélération avec avance de maturation osseuse [5].

Un syndrome d'hyperactivité-trouble de l'attention est extrêmement fréquent (70 % chez les enfants *versus* 20 % chez les apparentés sains et 3 à 10 % dans la population générale ; 50 % chez les adultes) conduisant à une situation d'échec scolaire et de mauvaise insertion socio-professionnelle ou familiale [6]. Enfin, un retard de développement psychomoteur peut être observé (25 %), parfois sévère (3 %) [5].

Une hypoacousie fréquente (21 %, jusqu'à 50 % de dysfonctionnement cochléaire asymptomatique), mais trop rarement recherchée et appareillée, peut contribuer à ces médiocres performances scolaires et à des troubles du langage (35 %) [5, 7]. Les causes de cette hypoacousie sont multiples : les hormones thyroïdiennes participent à la maturation de l'oreille interne pendant l'embryogenèse, mais surtout les otites et infections ORL sont fréquentes pendant l'enfance [5].

Les avortements spontanés sont plus fréquents. On observe volontiers des retards de croissance intra-utérins [8].

Le diagnostic

Il n'est possible que par la confrontation d'une T4 libre et d'une T3 libre élevées à une TSH non freinée. Cela revient à dire que de nombreux cas sont méconnus, ou

diagnostiqués tardivement, lorsque l'exploration hormonale de la fonction thyroïdienne est limitée au dosage de la TSH. En particulier, le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale, basé en France sur le seul dosage de la TSH, ne permet pas de dépister les cas de RHT.

Les marqueurs périphériques d'imprégnation en hormones thyroïdiennes (cholestérol, CPK, SHBG, enzyme de conversion, ferritine, ostéocalcine...) sont souvent dans l'intervalle de normalité, contrairement à ce qui est attendu en cas d'hyperthyroïdie [2, 3, 5].

Les diagnostics différentiels

L'artéfact : Le syndrome de RHT est rare, les artéfacts de dosage des hormones thyroïdiennes le sont moins.

Il est de règle d'éliminer la présence d'anticorps interférant dans le dosage (anticorps anti-T4, anti-T3, ou anticorps hétérophiles), de substance circulante interférant (médicaments, Biotine), d'anomalies des protéines porteuses qui interfèrent moins avec les dosages modernes. En pratique, le seul fait de renouveler le dosage en utilisant une trousse différente suffit fréquemment à incriminer un artéfact. L'expertise du biologiste qui connaît les caractéristiques, y compris les faiblesses, de la trousse utilisée est ici essentielle, et l'on est rarement amené à utiliser la méthode de la dialyse à l'équilibre, méthode de référence, pour authentifier le syndrome.

Un artéfact trop fréquemment oublié, avec les dosages des hormones thyroïdiennes libres, est l'existence d'anomalies des protéines porteuses, qui altèrent leur affinité pour la T4 et/ou la T3. Au premier rang d'entre elles, la dysalbuminémie familiale. Nous avons pu trouver une muta-

tion de l'albumine chez environ 20 % des patients suspects de RHT, sans mutation du récepteur des hormones thyroïdiennes. Certains cas de mutation de la préalbumine ou transthyrétine ont également été identifiés (données personnelles non publiées).

L'adénome thyroïdienne

Il est encore plus rare que le syndrome de RHT. L'imagerie hypophysaire lorsqu'elle identifie un macroadénome hypophysaire apporte rapidement le diagnostic. Lorsqu'on ne visualise pas d'adénome, ou qu'il s'agit d'une image de microadénome, de surcroît douteuse, le diagnostic différentiel fait appel à des tests dynamiques. La fréquence des incidentalomes hypophysaires dépasse largement celle des adénomes thyroïdiens.

Le test à la TRH : il n'y a typiquement pas de réponse dans l'adénome et une réponse conservée dans la RHT [2, 3, 9].

Le test de freinage par la T3 : la sécrétion est non freinée dans l'adénome, elle l'est dans la RHT [2, 3, 9].

Le traitement prolongé par les analogues de la somatostatine : il est efficace dans le cas de l'adénome ; on observe un échappement dans le cas de la RHT [2, 3, 9].

Pourquoi ces réponses atypiques ?

Le rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH, qui est l'élément de régulation essentiel, reste opérationnel dans la RHT, mais avec un seuil plus élevé, alors que l'adénome est réputé autonome.

Ainsi, la TRH reste capable de stimuler la TSH malgré l'hyperthyroïdie, car l'hypophyse et l'hypothalamus se perçoivent en euthyroïdie voire en hypothyroïdie. La somatostatine et ses analogues peuvent freiner

Tableau 1. Diagnostic différentiel entre la RHT et l'adénome thyroïdienne.

Test	RHT	Adénome
Freinage par la T3	Positif (90 %)	Négatif (75 %)
Test TRH	Positif	Négatif (60 %)
Freinage par la Somatostatine	Echappement	Efficace
SU α /TSH	Normal	Élevé
Imagerie	Normale ou incidentalome	Adénome ou normale

ner la sécrétion de TSH, et donc secondairement celle de T4 et de T3, mais la chute de la T4 et de la T3 conduit à une levée de l'inhibition exercée par la somatostatine sur la sécrétion de TSH. Toutefois, chacun de ces tests, réalisé isolément, peut être pris en défaut. Le test de freinage par la T3 n'est pas dénué de risque cardiaque, ne doit être pratiqué qu'en milieu hospitalier, et est contre indiqué au-delà de l'âge de 50 ans. Il est d'ailleurs rarement nécessaire. Enfin, le dosage de la sous unité alpha des hormones glycoprotéiques, en base ou au cours d'un test TRH peut, lorsque la valeur est élevée, orienter plutôt vers le diagnostic d'adénome. Ce dosage peut, cependant, être pris en défaut, en particulier dans les adénomes de petite taille [2, 3].

Le caractère familial de l'hyperthyroïdisme avec TSH inappropriée est un argument fort pour le diagnostic de RHT. Il ne reste alors, parmi les diagnostics différentiels, que les anomalies familiales des protéines porteuses : TBG, albumine, transthyréline.

Les mécanismes du syndrome de RHT

La RHT est, dans la majorité des cas, une maladie familiale à transmission autosomique dominante. Elle est due dans plus de 85 % des cas à une mutation hétérozygote du récepteur β des hormones thyroïdiennes (TR β) dont le gène est situé sur le chromosome 3. Les mutations identifiées conduisent à une perte de fonction, c'est-à-dire à une diminution ou une perte de la capacité de TR β à transactiver ou réprimer, en présence de T3, les gènes régulés par les hormones thyroïdiennes [3, 4, 10].

L'expression clinique et biologique de ces mutations hétérozygotes perte de fonction a conduit au concept de **dominant négatif**. Théoriquement, la persistance d'une copie saine du gène de TR β devrait suffire à assurer une action normale des hormones thyroïdiennes dans les tissus cibles. Cependant, les récepteurs α et β des hormones thyroïdiennes fonctionnent sous forme de dimères : homodimères et/ou hétérodimères (en association avec le récepteur RXR en particulier). Le récep-

teur muté, dont la capacité à transmettre le signal hormonal est réduite, est capable de perturber le récepteur normal soit en constituant un homodimère (récepteur sauvage/récepteur muté) inactif, soit en constituant un hétérodimère (récepteur muté/RXR) inactif en compétition avec les hétérodimères normaux.

Les premières mutations identifiées affectent la liaison de la T3 et elles siègent logiquement dans le domaine de liaison de l'hormone. Secondairement, ont été identifiées des mutations hors du site de liaison de l'hormone, n'affectant pas ou peu la liaison, altérant néanmoins la régulation des gènes cibles par la T3 et capables de générer un effet dominant négatif. Ces mutations situées dans les régions d'interaction entre TR β et les co-activateurs ou les co-répresseurs, vont perturber l'accrochage des co-activateurs ou la libération des co-répresseurs. Les mutations sont concentrées dans 3 zones ou hot spot [3, 4]. Des modèles animaux de RHT ont été créés. Il s'agit de souris dont les deux copies du gène TR β sont inactivées (forme récessive de RHT, différente du syndrome humain) ou dont une copie est porteuse d'une mutation identifiée dans un cas humain de RHT, générant un effet dominant négatif (forme autosomique dominante comme dans l'espèce humaine). Dans environ 15 % des cas de RHT, incluant des cas familiaux bien documentés, on ne trouve pas de mutation de TR β et on a pu, dans certaines familles, exclure l'implication de TR β par analyse de liaison [2, 3, 10, 11]. De nombreux gènes candidats ont été testés : TR α , RXR γ , un certain nombre de co-activateurs et de co-répresseurs, les désiodases, en particulier la désiodase de type 2. Pour tous ces candidats, à l'exception de TR α , des modèles de souris génétiquement modifiées ont permis de montrer qu'ils sont susceptibles d'être effectivement impliqués [12-14].

La variabilité phénotypique

Forme généralisée et forme hypophysaire de RHT

Une distinction a été proposée entre deux formes de RHT : La RHT généralisée et

la RHT centrale ou hypophysaire [15]. La formule hormonale est la même dans les deux formes : T4 et T3 libres élevées et TSH inappropriée. C'est en fait la présentation clinique qui amène à cette distinction. Dans la forme généralisée, le patient est globalement en euthyroïdie clinique. Dans la forme centrale, on trouve des manifestations d'hyperthyroïdie : nervosité, diarrhée, sueurs, ... La tachycardie et/ou les troubles du rythme cardiaque sont observés dans les deux formes.

On sait à présent que les deux formes correspondent à une seule maladie [3, 4, 16]. On a ainsi pu voir des patients différents mais porteurs de la même mutation avec une présentation de RHT généralisée ou de RHT centrale. Cette variabilité phénotypique est même observée au sein d'une même famille et parfois, chez un même individu au cours de son évolution. La distinction entre les deux formes de RHT paraît donc artificielle. Cependant, certaines mutations semblent décrites avec une plus grande fréquence dans les RHT centrales. Si la dichotomie entre forme centrale et forme généralisée a perdu sa justification avec l'élucidation du mécanisme de la RHT, elle garde un intérêt dans la prise en charge du malade. Il peut être intéressant de « classer » le patient dans un groupe « à prédominance centrale » où l'objectif sera de contrôler les manifestations d'hyperthyroïdie, ou dans un groupe « résistance généralisée » où l'on vise surtout à respecter l'équilibre spontané. La distinction clinique entre les deux formes généralisée et hypophysaire est également importante pour la compréhension des mécanismes de modulation tissulaire de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes, et pour la recherche des gènes impliqués dans les formes sans mutation de TR β .

Une troisième forme a été décrite, limitée à un seul cas et dont la réalité est très discutée. Il s'agirait d'une résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire de manifestations cliniques et métaboliques d'hypothyroïdie, malgré une hormonémie normale (T4, T3 et TSH), corrigées par de fortes doses de thyroxine [17].

Les manifestations cardiaques

Elles sont communes aux deux formes. Elles sont en apparence contradiction avec le concept de résistance aux hormones thyroïdiennes. Le cœur paraît avoir gardé une sensibilité normale, contrairement aux autres organes. Ceci s'explique, en partie, par la répartition non homogène des différents isotopes de récepteurs aux hormones thyroïdiennes. Le cœur est un organe où le TR α est prédominant, et où le TR β est largement minoritaire. On en fait schématiquement un « organe α », par opposition au foie où à la cellule thyrotrope où le TR β est majoritaire. Dans les tissus cardiaques, l'effet dominant négatif est de moindre importance que dans l'hypophyse et le foie en raison de la prépondérance de TR α . Ils restent donc sensibles aux hormones thyroïdiennes qui circulent à concentration élevée [18].

Les mécanismes de la variabilité

La variabilité phénotypique reste largement inexpliquée, mais on évoque le rôle de variants polymorphiques des co-activateurs et co-répresseurs, des désiodases, des transporteurs des hormones thyroïdiennes, des partenaires de dimérisation... L'implication de ces variants dans le réglage de la valeur basale de la T4 et de la T3 libres ainsi que de la TSH a été évoquée chez le sujet sain [19, 20]. Par extrapolation elle l'est aussi chez les sujets atteints de RHT. Elle pourrait ainsi concourir non seulement à la variabilité phénotypique interindividuelle du syndrome de RHT, mais aussi à la variabilité d'expression entre les différents organes chez un même individu. La sensibilité d'un tissu à l'action des hormones thyroïdiennes est ainsi dépendante de sa richesse en TR α et en TR β , mais aussi des variations quantitatives et qualitatives en partenaires de dimérisation, en cofacteurs, en transporteurs, en désiodases, ...

Le traitement

La règle est de respecter, chaque fois que possible, l'équilibre hormonal spontané et de s'en tenir aux traitements symptomatiques [2, 21]. Les traitements anti-thyroï-

diens, la chirurgie ou l'irathérapie, visant à diminuer la concentration en hormones thyroïdiennes, conduisent à l'élévation de la TSH et à la majoration ou la récurrence du goitre. Ils conduisent également à un état d'hypothyroïdie tissulaire, et à une hormonothérapie substitutive particulièrement difficile à doser. Ils sont donc à proscrire. Le freinage de la TSH par les analogues de la somatostatine ou par les dopaminergiques est suivi d'un échappement avec réascension des concentrations de T4 et T3 libres [9].

Le seul moyen efficace de diminuer le seuil où s'exerce le rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la TSH sans provoquer d'hypothyroïdie ni majorer la taille du goitre paraît être d'agir directement à l'intérieur de la boucle de régulation en introduisant un analogue de la T3. Ainsi, des effets bénéfiques du traitement par la D-T4 [22, 23] ou par le Tiratricol [3, 24, 25] ont été rapportés. Il s'agit de molécules analogues à la T4 ou la T3, dotées d'une activité biologique moindre que la T3 et capables de se lier aux récepteurs de la T3. Cependant, aux doses nécessaires pour freiner la TSH, ces molécules ne sont pas dénuées d'effet thyromimétiques et donc d'effets délétères. De nouvelles molécules, agonistes sélectifs du TR β , encore en cours d'évaluation pour leurs effets métaboliques [26, 27], pourront vraisemblablement représenter une nouvelle approche dans certains cas. La régulation négative de la TSH étant dépendante essentiellement de TR β , on observerait alors une diminution de la concentration en T4 et T3, et une compensation de l'« hypothyroïdie » tissulaire par l'effet thyromimétique β -sélectif des analogues. Les effets α , en particulier cardiaques, seraient limités puisque la concentration en T4 et en T3 serait normalisée. Il reste à déterminer dans quelle mesure les agonistes β pourront soit se lier au TR β mutant soit, en l'absence de liaison à celui-ci, dépasser le blocage du TR β sauvage dû à l'effet dominant négatif exercé par le mutant.

La tachycardie peut, la plupart du temps, être contrôlée par les bêta-bloquants [2]. La prise en charge des troubles du rythme est plus difficile ; l'amiodarone est bien entendu proscrite. Les traitements symp-

tomatiques du syndrome d'hyperactivité-troubles de l'attention méritent d'être tentés dans les situations de retard aux acquisitions et d'échec scolaire, lorsque les soutiens éducatifs et psychothérapeutiques sont insuffisants. Le traitement par la T3 a été proposé, mais il n'est évidemment pas dénué de risques [28]. Un élément primordial est, sans aucun doute, la détection et l'appareillage des hypoacusies et avant cela, le traitement des otites.

Le traitement doit donc être discuté au cas par cas en fonction de la symptomatologie et ne doit être mis en œuvre que lorsqu'on en attend plus que l'abstention.

Le conseil génétique

La révélation du diagnostic de RHT et de sa cause conduit invariablement à la question du risque de transmission à la descendance ou, lorsque le propositus est un enfant, du risque de récurrence pour les grossesses ultérieures. Le risque de transmission ou de récurrence est de 50% pour les formes familiales autosomiques dominantes. Il est plus incertain pour les patients avec une forme apparemment sporadique et n'ayant pas de mutation de TR β . Le conseil génétique est singulièrement compliqué par la variabilité phénotypique du syndrome et la méconnaissance des mécanismes de cette variabilité. Le syndrome de RHT, volontiers présenté comme une particularité ayant peu de conséquences, peut conduire dans certains cas à un retard mental sévère ou à des complications cardiaques, y compris chez les apparentés de sujets peu symptomatiques. Pour autant, faute de thérapeutique spécifique ayant démontré son efficacité, *a fortiori* au cours de la grossesse, il ne paraît pas souhaitable de proposer un diagnostic prénatal. Il semble d'ailleurs que le syndrome de RHT maternel affecte différemment les enfants eux-mêmes atteints et les enfants indemnes [5, 8]. Un suivi attentif des grossesses permettra de mieux comprendre le retentissement fœtal du syndrome de RHT. Un dépistage néonatal des enfants de parents atteints de RHT doit être proposé afin de mettre en place une surveillance spécialisée et le cas échéant une prise en charge spécifique de l'hypoacousie et/ou du retard psychomoteur.

Les syndromes apparentés à la RHT

La résistance cérébrale à la T3

En 2004 sont décrits simultanément plusieurs cas de retard mental sévère, n'affectant que les garçons, associés à des valeurs un peu basses de la T4 libre avec une TSH normale ou discrètement augmentée mais surtout une T3 libre franchement augmentée [29, 30]. Le retard mental est extrêmement sévère associé à une grande hypotonie entrecoupée de phases spastiques.

Les garçons atteints meurent fréquemment en bas âge. Le gène responsable est localisé sur le chromosome X, il code pour un transporteur membranaire des hormones thyroïdiennes, MCT8, exprimé en particulier dans le système nerveux central, notamment dans les neurones.

La T4 libre traverse la barrière hémato-méningée par un premier transporteur. Elle est ensuite désiodée par la désiodase de type 2, présente dans les cellules de la glie mais pas dans les neurones. La T3 produite dans la glie pénètre dans le neurone par le transporteur MCT8, où elle peut exercer son action. Elle est ensuite désiodée par la désiodase de type 3.

Le neurone est ainsi dépendant des cellules de la glie pour la production de T3 et d'un transporteur membranaire. Le retard mental sévère s'explique alors aisément. L'explication de la valeur élevée de T3 est moins claire. Elle fait intervenir une hyperproduction secondaire à l'induction de la désiodase de type 2 par « l'hypothyroïdie tissulaire » des tissus dépendant de MCT8, et une accumulation faute de dégradation par la désiodase de type 3.

De façon intéressante, des anomalies de MCT8 ont été identifiées également dans un syndrome de retard mental lié au chromosome X, dont les anomalies thyroïdiennes n'avaient guère attiré l'attention : le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley. Les deux syndromes ne font qu'un [31, 32]. Il s'agit ici d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes limitée ou au moins prédominant sur le cerveau [10]. Des essais thérapeutiques avec des analogues de la T3, ne requérant pas MCT8 pour atteindre le neurone, sont en cours [33].

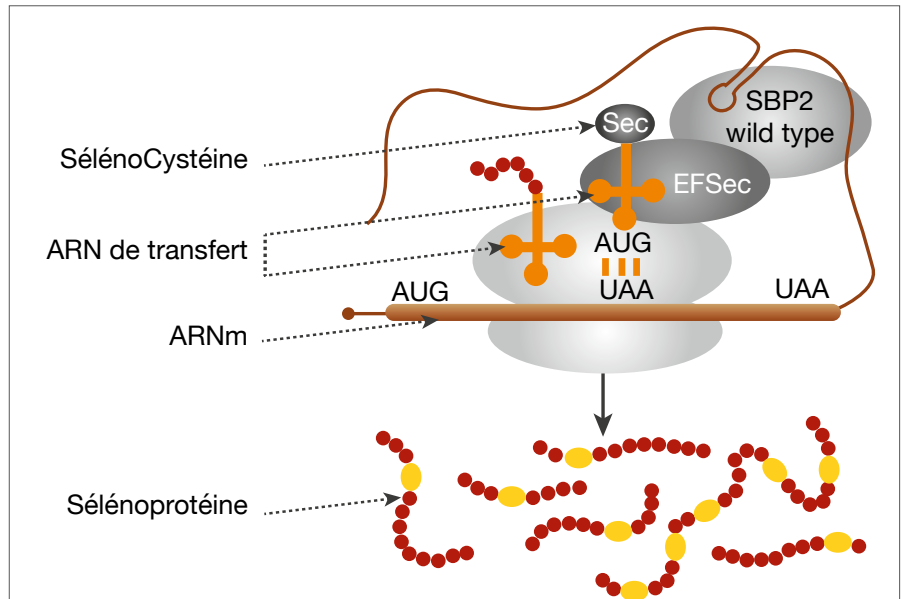


Figure. La traduction des messagers des sélénoprotéines.

Tableau 2. Caractéristiques hormonales des syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes.

Gène atteint	TRβ	MCT8	SBP2	TRα
Paramètre				
TSH	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↓
T4l	↑	↓	↑	N ou ↓
T3l	↑	↑	↓	N ou ↑
Freinage par T4	Oui	Oui	Non	Oui
Freinage par T3	Oui	Oui	Oui	Oui

La résistance à la T4 avec sensibilité normale à la T3

Parmi les gènes candidats pour les RHT où aucune mutation n'a été trouvée, on retient le gène de la désiodase de type 2. De fait, l'inactivation homozygote de ce gène chez la souris conduit à un phénotype de RHT. Deux familles ont été décrites initialement, dans lesquelles on notait un retard modéré de croissance, avec un rattrapage partiel à la puberté. La formule hormonale montrait une T4 libre élevée, une TSH normale ou discrètement augmentée et une T3 libre effondrée. Le freinage de la TSH par la T3 est normal tandis que le freinage par la T4 est largement inefficace. L'activité désiodase de type 2 est très basse et non inductible dans les fibroblastes de ces patients, alors que le messageur de la désiodase de type 2

est présent et inductible et que la séquence codante ne révèle pas de mutation.

L'analyse de liaison permettra de localiser l'anomalie sur le chromosome 9, dans le gène codant pour la protéine SBP2. SBP2 (*SECIS binding protein 2*), est une protéine qui se fixe sur la séquence SECIS (*SelenoCystein Insertion Sequence*) de la partie 3' non codante des gènes de désiodase, et permet l'accrochage d'un facteur d'élongation ainsi que d'un ARN de transfert spécifique de Sélénocystéine. Le complexe ainsi formé sur l'ARN messageur des désiodase permet d'insérer une Sélénocystéine en lieu et place d'un codon STOP (Figure). La désiodase de type 2 produite, dénuée de sélénocystéine dans son centre catalytique, est donc inactive. Il s'agit d'une transmission autosomique récessive [34]. D'autres familles

ont été identifiées qui permettent de préciser et compléter le phénotype. On note une hypoacousie, un retard mental variable, une scoliose due à une atteinte musculaire rappelant une myopathie due à une sélénoprotéine, une oligo-azoospermie, une photosensibilisation [10].

Plus récemment, une mutation de l'ARN de transfert de la sélénocystéine a été identifiée chez un patient [35].

La résistance aux hormones thyroïdienne par anomalie du récepteur α

On a longtemps cru que les mutations du récepteur alpha des hormones thyroïdiennes (TR α) étaient létales, puisque l'on n'avait identifié aucun patient avec une telle anomalie. En 2012, un premier cas a été rapporté, identifié par un séquençage d'exome, pour retard mental modéré, retard de croissance, retard de maturation osseuse et constipation sévère [36]. Le dosage de T4I était dans la partie basse de la norme, le dosage de T3I dans la partie haute et le dosage de TSH normal. L'aspect des épiphyses des os longs rappelait les signes d'hypothyroïdie congénitale. Depuis, plusieurs autres cas ont été rapportés. Ils partagent le même phénotype hormonal mieux apprécié sur le ratio T4I/T3L qui est abaissé. Le retard de croissance affecte surtout les membres inférieurs, il existe une macrocéphalie relative, le retard mental est variable. Une anémie macrocytaire, arégénérative, sans carence vitaminique, est souvent notée également. Elle est probablement à relier au rôle du TR α dans la différenciation de la lignée érythrocytaire. Dans certains cas, un traitement précoce par L-T4, pour suspicion d'hypothyroïdie centrale, a permis d'améliorer la croissance et le développement psychomoteur, ce qui fausse un peu le tableau [37]. Le syndrome est encore en cours de délimitation. Ainsi certains cas familiaux permettent de noter une grande variabilité phénotypique, en particulier en terme de retard mental [38, 39]. Des traits autistiques ont pu être rapportés également [40].

P. Rodien, D. Prunier-Mirebeau, F. Illouz
PaRodien@chu-angers.fr

RÉFÉRENCES

- Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppel epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27:279-94.
- Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14:348-99.
- Beck-Peccoz P, Mannavola D, Persani L. Syndromes of thyroid hormone resistance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66:264-69.
- Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000; 1:97-108.
- Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:572-83.
- Hauser P, Zemetkin AJ, Martinez P, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328:997-1001.
- Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikus A, et al. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:2768-72.
- Anselmo J, Cao D, Karrison T, et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *Jama* 2004; 292:691-95.
- Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:176-81.
- Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830:3987-4003.
- Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3609-17.
- Weiss RE, Gehin M, Xu J, et al. Thyroid function in mice with compound heterozygous and homozygous disruptions of SRC-1 and TIF-2 coactivators: evidence for haploinsufficiency. *Endocrinology* 2002; 143:1554-57.
- Schneider MJ, Fiering SN, Pallud SE, et al. Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (DIO2) results in a phenotype of pituitary resistance to T4. *Mol Endocrinol* 2001; 15:2137-48.
- Brown NS, Smart A, Sharma V, et al. Thyroid hormone resistance and increased metabolic rate in the RXR-gamma-deficient mouse. *J Clin Invest* 2000; 106:73-9.
- Gershengorn MC, Weintraub BD. Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of « inappropriate secretion of TSH ». *J Clin Invest* 1975; 56:633-42.
- Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6:132-34.
- Kaplan MM, Swartz SL, Larsen PR. Partial peripheral resistance to thyroid hormone. *Am J Med* 1981; 70:1115-21.
- Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005; 26:704-28.
- Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and liothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2880-88.
- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1068-72.
- Weiss RE, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone—primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:401-404.
- Hamon P, Bovier-Lapierre M, Robert M, et al. Hyperthyroidism due to selective pituitary resistance to thyroid hormones in a 15-month-old boy: efficacy of D-thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:1089-93.
- Pohlenz J, Knobl D. Treatment of pituitary resistance to thyroid hormone (PRTH) in an 8-year-old boy. *Acta Paediatr* 1996; 85:387-90.
- Takeda T, Suzuki S, Liu RT, DeGroot LJ. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2033-40.
- Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, Faglia G. Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAC). *J Endocrinol Invest* 1983; 6:217-23.
- Grover GJ, Egan DM, Sleph PG, et al. Effects of the thyroid hormone receptor agonist GC-1 on metabolic rate and cholesterol in rats and primates: selective actions relative to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology*. 2004; 145:1656-61.
- Trost SU, Swanson E, Gloss B, et al. The thyroid hormone receptor-beta-selective agonist GC-1 differentially affects plasma lipids and cardiac activity. *Endocrinology* 2000; 141:3057-64.
- Weiss RE, Stein MA, Refetoff S. Behavioral effects of liothyronine (L-T3) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1997; 7:389-93.
- Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364:1435-7.
- Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74:168-75.
- Holden KR, Zuniga OF, May MM, et al. X-linked MCT8 gene mutations: characterization of the pediatric neurologic phenotype. *J Child Neurol* 2005; 20:852-7.
- Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, et al. Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet* 2005; 77:41-53.
- Verge CF, Konrad D, Cohen M, et al. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of MCT8 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:4515-23.
- Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, et al. Mutations in SCISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet* 2005; 37:1247-52.
- Schoenmakers E, Carlson B, Agostini M, et al. Mutation in human selenocysteine transfer RNA selectively disrupts selenoprotein synthesis. *J Clin Invest* 2016; 126:992-96.
- Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, S, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 2012; 366:243-9.
- Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hor-

mone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29:647-57.

38. Demir K, van Gucht AL, Buyukinan M, et al. Diverse Genotypes and Phenotypes of Three Novel Thyroid Hormone Receptor-alpha Mutations. *J Clin*

Endocrinol Metab 2016; 101:2945-54.

39. van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, et al. Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. *Thyroid* 2016; 26:338-46.

40. Kalikiri MK, Mamidala MP, Rao AN, Rajesh V. Analysis and functional characterization of sequence variations in ligand binding domain of thyroid hormone receptors in autism spectrum disorder (ASD) patients. *Autism Res* 2017; Aug 30.

Hypothyroïdies congénitales : physiopathologie et thérapeutique

Mireille Castanet

Département de pédiatrie, CHU Charles Nicolle, Rouen

Mots clés : hypothyroïdie congénitale, syndrome transitoire

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est l'une des maladies endocriniennes les plus fréquentes chez l'enfant. Elle se caractérise par une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes dès la naissance entraînant en l'absence de traitement substitutif un retard mental et statural. Le dépistage systématique à la naissance, mis en place depuis 1979 en France, a permis une amélioration considérable du pronostic mental des enfants atteints [1, 2]. Sa prévalence est actuellement de 1/3 000 en France. Elle atteint ainsi chaque année près de 300 nouveaux nés (d'après le rapport de l' Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) 2016).

Physiopathologie des hypothyroïdies congénitales

Les différents types étiologiques

Dans près de la moitié des cas d'HC, il existe une anomalie du développement de la glande thyroïde ou dysgénésie thyroïdienne (DT), de type anomalie de migration (ectopies), agénésie de la glande (athyréoses) ou plus rarement hypoplasies ou héli-agénésies thyroïdiennes (lobes uniques) [3]. Dans l'autre moitié des cas, la glande thyroïde est en place et l'hypothyroïdie est donc due à un trouble de l'hormonosynthèse [4] (rapport de l'AFDPHE 2016).

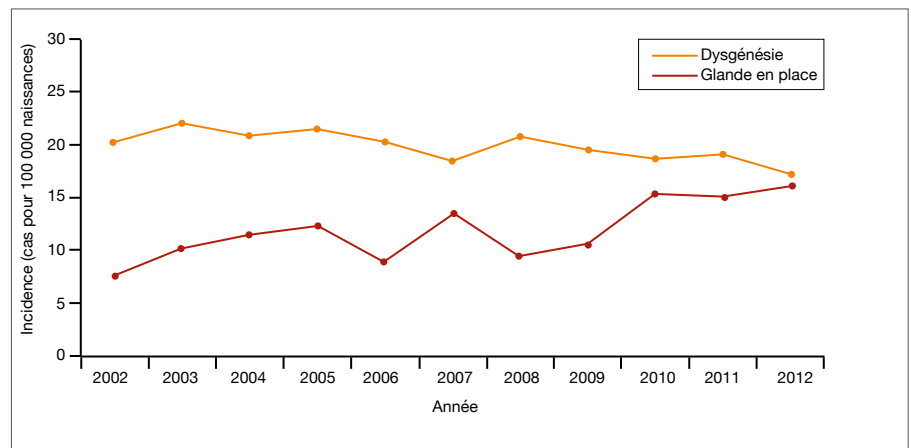


Figure 1. Evolution des taux d'incidence des hypothyroïdies congénitales (pour 100 000) en France de 2002 à 2012. D'après le rapport du bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS, mai 2015.

Cette distinction étiologique se base sur les résultats de l'échographie et/ou scintigraphie thyroïdienne, examens réalisés le plus souvent dès la période néonatale. De plus, lorsque la glande est en place, le test au perchlorate couplé à la scintigraphie permet de diagnostiquer un trouble de l'organification de l'iode, complet lorsque la chasse à 2h est supérieure à 90 % ou partiel lorsqu'elle est entre 10 et 90 %. La fréquence de ces troubles de l'organification de l'iode reste encore mal connue (15 % ?), car la scintigraphie couplée au test au perchlorate n'est pas toujours réalisée de manière systématique. Notons

que la présence d'un goitre clinique et/ou échographique peut orienter vers un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes, mais il n'est pas constant [4, 5].

Dans ces cas où la glande thyroïdienne est en place, il est recommandé de faire un dosage des hormones thyroïdiennes chez la mère ainsi qu'une recherche d'anticorps antithyroïdiens afin d'éliminer une hypothyroïdie maternelle parfois subclinique qui pourrait être responsable d'une hypothyroïdie néonatale chez le bébé. Par ailleurs, il est également conseillé de rechercher un contexte de surcharge iodée périnatale et de faire des dosages d'iodé-

mie et d'iodurie chez le bébé, même si les résultats biologiques sont peu fiables [6].

Données épidémiologiques

Sur un plan épidémiologique, les rapports annuel de l'A FDPHE ont permis de montrer une augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale ces dernières années, notamment aux dépens des formes avec glande en place, amenant à se poser la question d'un facteur environnemental dans la physiopathologie de cette pathologie congénitale (Figure 1).

Une pathologie familiale et/ou génétique ?

L'hypothyroïdie congénitale est le plus souvent une pathologie isolée. Elle peut être associée à d'autres anomalies et s'inscrire dans un syndrome génétique. De plus, si elle atteint le plus souvent un seul membre de la famille, une récurrence familiale peut s'observer notamment en cas de glande en place.

En effet, le caractère familial des défauts fonctionnels de la glande thyroïde est connu

depuis de nombreuses années, et plusieurs gènes codant pour les facteurs clés de la synthèse des hormones thyroïdiennes tels que la thyroglobuline, la thyroperoxydase et ses cofacteurs DUOX et DUOX2 et/ou la pendrin (PDS ou SLC26A4) ont été incriminés. En cas d'anomalies de ces gènes, il existe fréquemment un goitre anté et/ou périnatal, et la transmission familiale de l'hypothyroïdie se fait le plus souvent sur un mode récessif autosomique, la pathologie survenant lorsque les allèles sont mutés. Il n'est donc pas rare d'observer des fratries atteintes d'hypothyroïdie congénitale avec glande en place dans des familles consanguines (Figure 2).

Afin d'orienter les études génétiques, il est recommandé, lorsque la glande thyroïde est en place, d'effectuer un dosage de thyroglobuline, protéine clé de l'hormonosynthèse, qui lorsqu'il est abaissé suggère un défaut du gène de la thyroglobuline. Cependant un taux normal n'exclut pas ce diagnostic, l'anomalie génétique pouvant entraîner un simple défaut de fonction de la protéine

sans défaut de production [7].

Par ailleurs, un test au perchlorate est également conseillé au cours de l'examen scintigraphique afin d'orienter, en cas de chasse > 10% à 2h, vers un trouble de l'organification de l'iode. Dans ce cas, peut être évoquée une mutation du gène codant pour la thyroperoxydase, enzyme principale responsable du couplage et de l'organification de l'iode, et/ou une mutation de son cofacteur la dual oxydase (DUOX ou THOX). La fréquence des mutations de ces gènes reste encore très discutée mais pourrait atteindre plus de la moitié des cas d'HC avec glande en place [8–10].

Un trouble partiel de l'organification de l'iode peut également être observé en cas de mutations du gène codant pour la pendrin (PDS ou SLC26A4), transporteur d'iode situé à la membrane apicale de la cellule folliculaire. Dans ce cas, la triade complète appelée syndrome de Pendred associe une HC avec goitre thyroïdien, une surdité de transmission, et des anomalies osseuses de l'oreille interne de type malformation

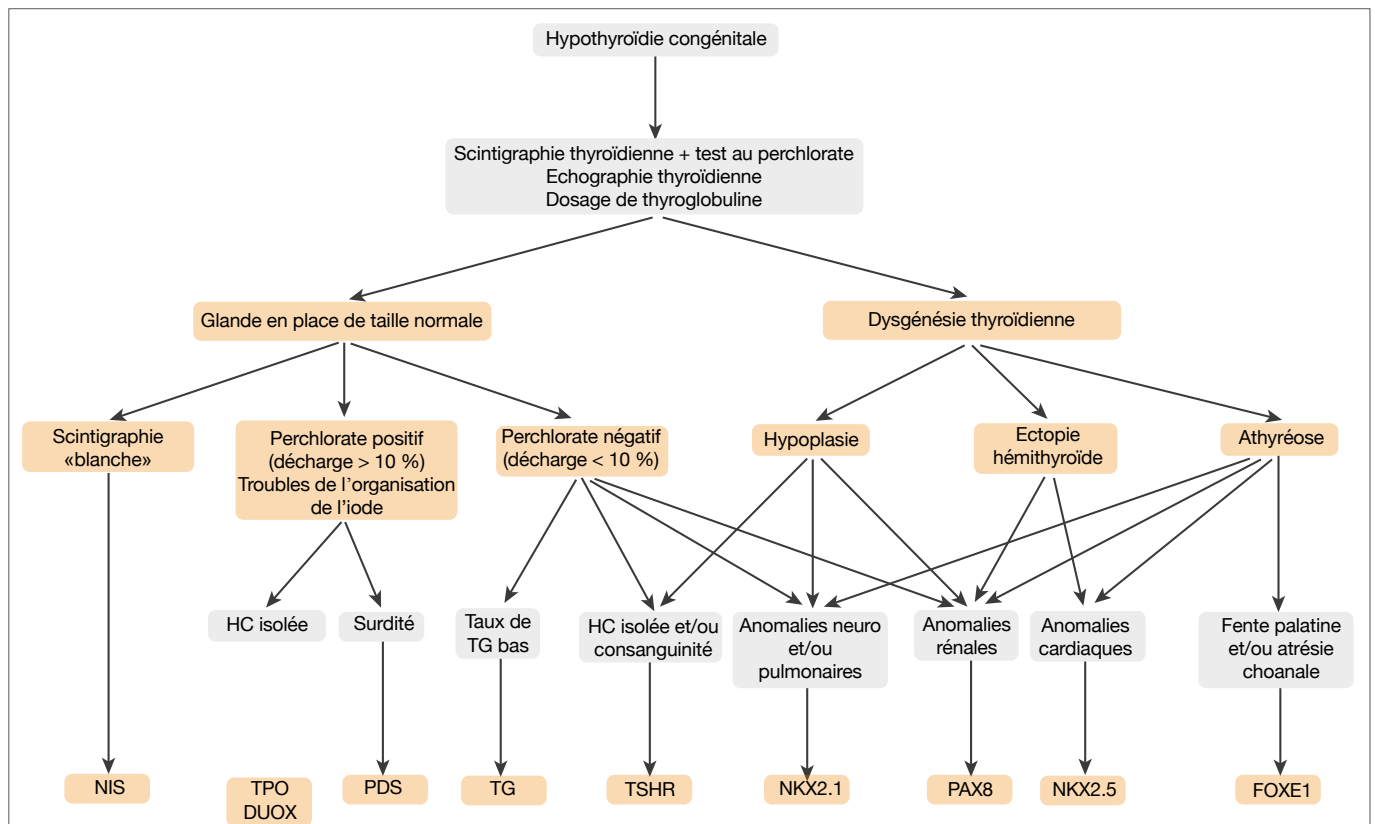


Figure 2. Stratégie génétique proposée dans le cas d'une hypothyroïdie congénitale (HC).

de Mondini visible sur un scanner [11, 12]. Enfin, une discordance entre résultats échographique et scintigraphique pourra orienter vers une anomalie du gène codant pour le transporteur d'iode situé à la membrane basale de la cellule folliculaire, appelé NIS (*sodium iodide symporter* ou SLC5A5). En effet, dans ce cas, il existe un défaut de captation d'iode et la scintigraphie thyroïdienne est donc le plus fréquemment dite « blanche », c'est-à-dire sans aucune prise de contraste, alors qu'un tissu thyroïdien en place est visible à l'échographie. A noter que les mutations de NIS peuvent ne pas s'exprimer dès la naissance, et le défaut de production des hormones thyroïdiennes peut ne se révéler que plus tardivement dans l'enfance [13, 14]. Une discordance inverse avec tissu prenant le contraste identifié à la scintigraphie et absence de glande thyroïde à l'échographie fera évoquer une altération du gène codant pour le récepteur de la TSH (TSH-R). En effet, dans ce cas, la thyroïde est souvent hypoplasique et la détection échographique du tissu thyroïdien nécessite souvent des échographistes entraînés [8, 15, 16].

Lorsque l'HC est secondaire à une dysgénésie thyroïdienne, il a été montré dans les années 2000 qu'une récurrence familiale pouvait aussi s'observer de manière plus importante que ne le voulait le simple hasard [17], et plusieurs gènes codant notamment pour des facteurs de transcription ont été incriminés. Cependant ces facteurs étant impliqués non seulement dans le développement embryonnaire de la glande mais également dans la transcription des gènes codant pour la thyroperoxydase (TPO) et la thyroglobuline (TG), leurs mutations peuvent être responsables d'une HC, soit secondaire à une dysgénésie thyroïdienne, soit secondaire à un défaut d'hormonosynthèse. Ainsi, la morphologie de la glande thyroïde, sa présence et sa localisation ne permet pas toujours d'orienter vers l'un ou l'autre de ces gènes et la corrélation génotype/phénotype reste encore mal définie. De plus, dans le cas d'une anomalie de l'un de ces facteurs de transcription, l'hypothyroïdie peut s'inscrire dans un tableau d'atteinte pluri-systémique, du fait

de l'expression pluri-tissulaire durant le développement de ces gènes [18, 19]. Elle peut aussi être isolée, mais dans ce cas il est conseillé de rechercher les potentielles autres anomalies associées parfois asymptomatiques. Ainsi les mutations de Pax8 et Nkx2.5 peuvent se retrouver soit dans des cas isolés, soit dans des formes syndromiques d'HC associant le défaut de production des hormones thyroïdiennes et des anomalies du système urogénital (type rein unique ou syndrome de jonction) dans le cas des mutations de Pax8 [20, 21] ou des anomalies cardiaques dans le cas des mutations de Nkx2.5 [22]. En revanche les altérations des gènes TTF2/FOXE1 et TTF1/Nkx2.1 n'ont été identifiées à ce jour que dans des formes syndromiques d'HC associée à une atrésie choanale et/ou une fente palatine en cas de mutations de FOXE1, association retrouvée dans le syndrome de Bamford-Lazarus [23, 24] ou à des anomalies respiratoires (type maladies des membranes hyalines) et/ou neurologiques (type choréoathétose) dans le cas des mutations de Nkx2.1 [21, 24]. En effet, Nkx2.1 code pour une protéine qui s'exprime dans le tissu pulmonaire où elle est responsable de l'activation de la transcription des gènes codant pour les protéines du surfactant. Ainsi une détresse respiratoire néonatale à terme et/ou infections pulmonaires récidivantes inexplicables dans les premières années de vie peuvent orienter vers une mutation du gène TTF1/Nkx2.1 lorsqu'une HC est associée [25]. La récurrence familiale dans le cas d'anomalies de l'un de ces 4 facteurs sus-cités est variable, dépendant de l'effet récessif ou dominant de la mutation identifiée. Ainsi si les mutations de TTF2/FOXE1 ne s'expriment qu'à l'état homozygote, celles des facteurs Pax8 et TTF1/Nkx2.1 s'expriment dès que l'un des 2 allèles est muté, ainsi la transmission peut dans ce cas s'effectuer d'un parent à un enfant et ce quel qu'en soit le sexe.

Au total, face à cet ensemble de gènes potentiellement responsables d'HC, un organigramme décisionnel dépendant de la présentation clinico-radiologique, basée sur une analyse phénotypique précise (étiologie de l'HC, malformations associées, etc.), peut être proposé afin de

mieux cibler l'étude génétique. Cependant il est de nos jours fréquemment utilisé des puces permettant de rechercher dans une seule et même analyse des mutations dans l'ensemble de ces gènes candidats [8, 26].

Une pathologie familiale et/ou environnementale ?

La récurrence familiale de l'HC suggérant fortement l'implication de facteurs génétiques, des études se poursuivent afin d'aller plus loin dans l'identification de gènes impliqués dans les défauts congénitaux de production d'hormones thyroïdiennes et/ou dans les anomalies du développement de la glande thyroïde. Ainsi l'étude du génome entier dans des familles consanguines a permis récemment d'identifier un nouveau gène, la BOREALIN, comme gène responsable de dysgénésie thyroïdienne [27]. Par ailleurs, l'étude des présentations syndromiques intégrant une hypothyroïdie congénitale peut également amener à identifier de nouveaux gènes responsables de cette pathologie [28]. Toutefois, malgré des recherches actives et poussées, moins de 10% d'anomalies génétiques ont été identifiées à ce jour, notamment chez les patients porteurs d'une HC secondaire à une dysgénésie thyroïdienne [29]. Il est possible que d'autres gènes encore inconnus restent à découvrir, hypothèse suggérée par les résultats d'une étude de liaison menée dans 19 familles comportant plus de 2 membres atteints d'HC due à une DT, qui montrait l'exclusion des gènes précédemment cités dans plusieurs familles [30].

Cependant récurrence familiale ne signifie pas obligatoirement transmission génétique, et l'impact de facteurs environnementaux et/ou endocriniens responsables d'un défaut de développement de la thyroïde fœtale durant la grossesse est une hypothèse qui reste à ce jour non explorée. Cette hypothèse s'appuie notamment sur l'observation d'une différence d'incidence de l'HC selon les régions en France, notamment dans le cas des HC avec glande en place (Figure 3). Elle repose aussi sur l'observation d'une prédominance nette de filles atteintes en cas d'ectopie et/ou d'athyréose alors que le sex ratio semble plus proche de 1 dans le cas des HC avec glande en place (cf rapports de l'AFDPHE).

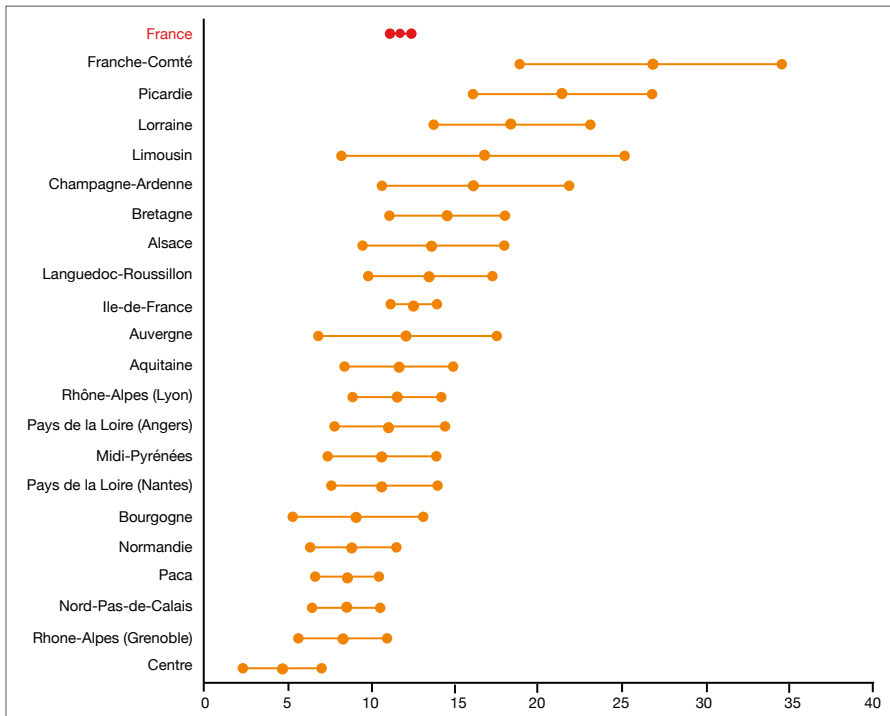


Figure 3. Répartition régionale des taux d'incidence pour 100 000 naissances des hypothyroïdies congénitales avec glande en place en France de 2002 à 2012. D'après le rapport du bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS, mai 2015.

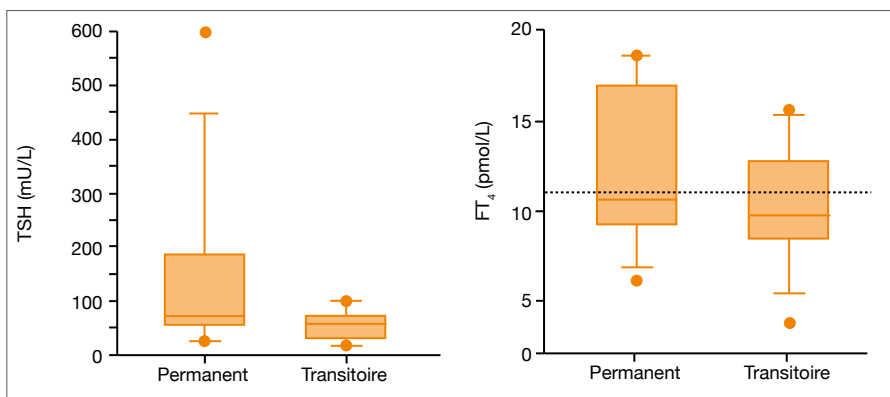


Figure 4. Taux de TSH et de T4 initial dans les HC selon le statut ultérieur (forme permanente ou transitoire) [6].

Prise en charge des hypothyroïdies congénitales

Le dépistage systématique a permis une prise en charge précoce dès les premiers jours de vie de la dysfonction thyroïdienne. Actuellement, le traitement substitutif est débuté en moyenne dès 10 jours de vie quelle qu'en soit la cause, ce qui permet le développement quasi normal des enfants sur le plan

neuro développemental et staturopondéral. Ce traitement est initié à la dose de 8 à 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, dose dépendante de la présentation clinique et des taux initiaux de TSH et de T4. Ainsi, plus l'hypothyroïdie sera « profonde », plus la dose initiale sera élevée. Le traitement est le plus souvent instauré sous forme de gouttes de lévothyroxine (1 goutte = 5 μg), ce qui permet d'adapter au plus juste la dose aux différents bilans thyroïdiens ef-

fectués initialement de manière bimensuels, mensuels, puis trimestriels jusqu'à l'âge de 2-3 ans. L'objectif du traitement est d'obtenir une euthyroïdie biologique dès la fin du 1^{er} mois de vie et de la maintenir tout au long de la vie [31].

Si, dans le cas des dysgénésies thyroïdiennes, il est clair que l'hypothyroïdie est permanente et qu'aucune rémission ne peut être envisagée, il a été démontré que dans près de 30 % de ces cas d'HC avec glande en place, la dysfonction thyroïdienne pouvait être transitoire. Ces cas transitoires sont dus non seulement aux surdosages iodés et aux HC secondaires à une dysfonction thyroïdienne maternelle, mais également ils peuvent aussi s'observer en l'absence de toute explication reconnue et aucun facteur prédictif discriminant n'est clairement identifié à l'heure actuelle, que ce soit le taux de TSH et/ou de T4 initial (Figure 4). Dans ces cas, le traitement substitutif est souvent arrêté dans les 1^{ères} années de vie sans récurrence de l'hypothyroïdie, suggérant une immaturité de l'axe thyroïdienne durant la petite enfance [6]. En pratique il est donc recommandé de diminuer de moitié la dose de lévothyroxine après l'âge de 2 ans en cas de non nécessité d'augmentation de doses significatives dans les mois précédents, et de reconstruire le bilan thyroïdien 4 à 6 semaines après, puis d'arrêter totalement le traitement substitutif en cas d'euthyroïdie biologique. Un contrôle du bilan thyroïdien est recommandé de nouveau 4 à 6 semaines après, puis tous les 3 mois initialement afin de s'assurer de l'absence de besoin en hormones thyroïdiennes [31]. La question de la récurrence ultérieure en cas de puberté et/ou de grossesse reste en suspens, et il est donc nécessaire de poursuivre un suivi de ces enfants au moins annuellement [32].

Dans les cas d'hypothyroïdie permanente, les besoins en hormone thyroïdienne diminuent au cours de l'enfance pour arriver à une dose moyenne de 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ chez un adolescent. En cas de grossesse, il est bien sûr nécessaire d'augmenter drastiquement cette dose d'au moins 20 à 30 % dès le diagnostic effectué [31].

La question de la substitution des hypothyroïdies chez le prématuré, pathologie liée le plus souvent à une immaturité de l'axe

thyroïdienne, reste discutée, de même que celle de la substitution des hypothyroïdies subcliniques ou hypertropinémies isolées néonatales. Toutefois il est classiquement recommandé d'instaurer un traitement par L-thyroxine dès que le taux de TSH reste élevé > 10 mU/L, même si les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent dans les normes [33].

Enfin reste la question de la prise en charge anténatale d'un goitre fœtal lorsqu'il existe des signes évocateurs d'hypothyroïdie, notamment dans les familles dans lesquelles un membre est déjà porteur d'une HC avec glande en place secondaire à un trouble de l'homogénéité. Dans ces cas, l'amniocentèse et/ou le traitement intra-amniotique doit faire l'objet d'une concertation entre endocrinologue, généticien, néonatalogue et radiologue afin de déterminer la balance bénéfique/risque, et si un geste est décidé, il doit être réalisé par des spécialistes entraînés [34].

Au total, l'hypothyroïdie congénitale est une maladie endocrinienne fréquente chez l'enfant, dépistée de manière systématique et traitée dès les premiers jours de vie. Si de nombreux gènes sont impliqués dans cette pathologie, la majorité des cas restent encore inexplicables et la recherche de malformations associées, parfois asymptomatiques, peut s'avérer utile dans l'enquête génétique. Toutefois, il est possible que d'autres facteurs anténataux (environnementaux, endocriniens, etc.) interviennent pour conduire à cette pathologie, d'autant plus qu'elle est le plus souvent sporadique, notamment lorsque l'hypothyroïdie est due à une anomalie du développement de la glande. Un traitement substitutif bien conduit permet un développement psychomoteur et statural normal le plus souvent, et il est important de remettre en cause la pérennité de la pathologie lorsque la glande est en place. En effet, de nombreux cas de formes transitoires sont maintenant décrits sans qu'aucun facteur pronostic n'ait été clairement démontré.

M. Castanet
mireille.castanet@chu-rouen.fr

RÉFÉRENCES

- Léger J, Larroque B, Norton J, Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001;90:1249-56.
- Léger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:R67-77.
- Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2009-2014.
- Cavarzere P, Castanet M, Polak M, et al. Clinical description of infants with congenital hypothyroidism and iodide organification defects. *Horm Res* 2008; 70:240-48.
- Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004; 114:e683-688.
- Castanet M, Goischke A, Léger J, et al. Natural history and management of congenital hypothyroidism with in situ thyroid gland. *Horm Res Paediatrics* 2015; 83:102-110.
- Citterio CE, Machiavelli GA, Miras MB, et al. New insights into thyroglobulin gene: molecular analysis of seven novel mutations associated with goiter and hypothyroidism. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 365:277-91.
- Nicholas AK, Serra EG, Cangul H, et al. Comprehensive Screening of Eight Known Causative Genes in Congenital Hypothyroidism With Gland-in-Situ. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4521-31.
- Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31:195-212.
- Mittal K, Rafiq MA, Rafiullah R, et al. Mutations in the genes for thyroglobulin and thyroid peroxidase cause thyroid dysmorphogenesis and autosomal-recessive intellectual disability. *J Hum Genet* 2016; 61:867-72.
- Wémeau J-L, Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31:213-24.
- Ladsous M, Vlaeminck-Guillem V, Dumur V, et al. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct. *Thyroid* 2014; 24:639-48.
- Szinnai G, Lacroix L, Carré A, et al. Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:70-76.
- Kühnen P, Turan S, Fröhler S, et al. Identification of PENDRIN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and «apparent» thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E169-176.
- Qiu Y-L, Ma S-G, Liu H, Yue H-N. Two novel TSHR gene mutations (p.R528C and c.392+4del4) associated with congenital hypothyroidism. *Endocr Res* 2016; 41:180-84.
- Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C. Congenital Hypothyroidism: Role of Nuclear Medicine. *Semin Nucl Med* 2017; 47:135-42.
- Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000; 343:441-42.
- Abu-Khudir R, Larrivée-Vanier S, Wasserman JD, Deladoëy J. Disorders of thyroid morphogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31:143-59.
- Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev* 2014; 26:60-78.
- Ramos HE, Carré A, Chevrier L, et al. Extreme phenotypic variability of thyroid dysgenesis in six new cases of congenital hypothyroidism due to PAX8 gene loss-of-function mutations. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:499-507.
- Hermanns P, Shepherd S, Mansor M, et al. A new mutation in the promoter region of the PAX8 gene causes true congenital hypothyroidism with thyroid hypoplasia in a girl with Down's syndrome. *Thyroid* 2014; 24:939-44.
- Khatami M, Heidari MM, Tabesh F, et al. Mutation analysis of the NKX2.5 gene in Iranian pediatric patients with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30:857-62.
- Castanet M, Park S-M, Smith A, et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2051-59.
- Carré A, Hamza RT, Kariyawasam D, et al. A novel FOXE1 mutation (R73S) in Bamforth-Lazarus syndrome causing increased thyroidal gene expression. *Thyroid* 2014; 24:649-54.
- Guillot L, Carré A, Szinnai G, et al. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in «Brain-Lung-Thyroid Syndrome». *Hum Mutat* 2010; 31:E1146-62.
- Wang F, Liu C, Jia X, et al. Next-generation sequencing of NKX2.1, FOXE1, PAX8, NKX2.5, and TSHR in 100 Chinese patients with congenital hypothyroidism and athyreosis. *Clin Chim Acta* 2017; 470:36-41.
- Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Hum Mol Genet* 2017; 26:599-610.
- Löf C, Patyra K, Kuulasmaa T, et al. Detection of Novel Gene Variants Associated with Congenital Hypothyroidism in a Finnish Patient Cohort. *Thyroid* 2016; 26:1215-24.
- de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Hum Mol Genet* 2017; 26:2507-14.
- Castanet M, Sura-Trueba S, Chauty A, et al. Linkage and mutational analysis of familial thyroid dysgenesis demonstrate genetic heterogeneity implicating novel genes. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:232-39.
- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014; 8:80-103.
- Maruo Y, Nagasaki K, Matsui K, et al. Natural course of congenital hypothyroidism by dual oxidase 2 mutations from the neonatal period through puberty. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:453-63.
- Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, et al. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol* 2017, Jul 22.
- Ribault V, Castanet M, Bertrand A-M, et al. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3731-39.

Effets gonadiques des perturbateurs endocriniens

Nicolas Chevalier^{1, 2, 3}

¹ Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la Reproduction, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Hôpital de l'Archet 2

² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) UMR U1065/UNS, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), Equipe 5 « Cellular Basis and Signaling of Tumor Metabolism », Nice

³ Université de Nice-Sophia Antipolis, Faculté de Médecine, Institut Signalisation et Pathologie (IFR 50), Nice

Mots clés : perturbateurs endocriniens, polluants, estrogènes, cryptorchidie, syndrome de dysgénésie testiculaire, programmation fœtale

Les perturbateurs endocriniens sont des composés chimiques naturels ou de synthèse, présents dans notre environnement domestique quotidien, capables d'interférer avec les systèmes de régulation hormonale, et d'entraîner ainsi des effets délétères sur la santé des individus. Bien que leur responsabilité en clinique humaine reste encore l'objet de débats et de controverses, il est de plus en plus vraisemblable qu'ils interviennent comme facteur de risque dans de nombreuses pathologies chroniques : anomalies du développement ou de la reproduction, cancers hormono-dépendants (sein, prostate, testicule), troubles métaboliques (obésité et diabète de type 2), maladies neuro-dégénératives ou psychiatriques. Leur exposition chronique, à faibles doses, cumulées par « effet cocktail » et bioaccumulation, en particulier dans le tissu graisseux, dans des fenêtres d'exposition sensibles comme la période fœtale, périnatale ou péri-pubertaire, pourrait constituer un des éléments de l'interface génétique/environnement, incriminée dans de nombreuses pathologies.

Concept de perturbation endocrinienne

Depuis la fin du XIX^{ème} siècle, la révolution industrielle s'est accompagnée d'une utilisation croissante, et quasiment ubiquitaire, de produits chimiques, polluants ou non. De nombreux chercheurs ont établi des connexions entre exposition à des produits chimiques et des anomalies chez les animaux et chez l'homme, en particulier dans la région des Grands Lacs, fortement industrialisée. Défini en juillet 1991 lors de la conférence de Wingspread, le terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE ; ou EDC, pour *endocrine-disrupting chemicals*) [1, 2] décrit actuellement toute substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, étrangère à l'organisme, capable d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et ainsi induire des effets délétères sur l'individu et/ou sa descendance, qu'il s'agisse de pathologies chroniques du développement, de la reproduction, de cancers hormono-dépendants ou de pathologies métaboliques [3]. En 1997, l'Agence Américaine de Protection de l'Environnement (*Environmental Protection Agency*

Tableau. Principaux perturbateurs endocriniens à activité estrogénique et anti-androgénique. D'après [28].

	Molécules	Utilisation
Estrogéno-mimétiques	Estradiol, estrone, estriol	Synthèse naturelle (eaux résiduelles)
	Ethinyl-estradiol	Contraception (eaux résiduelles)
	DES	Sédatifs
	Tamoxifène	SERM (cancer du sein)
	Coumestrol, génistéine	Phyto-estrogènes
	Zéaralénone	Mycotoxine
	Endosulfan, aldrine, Dieldrine, chlordécone (Képone)	Insecticides organochlorés
	Atrazine	Pesticide, herbicide
	Polychlorobiphényles (pyralines), nonylphénol	Industrie
	Bisphénol A	Agent plastifiant
Estrogéno-mimétiques & anti-androgéniques	Furanes	Solvants, déchets industriels
	Méthoxychlore	Fongicides
	DDT et métabolites	Insecticides
	TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine)	Déchet d'incinérateur

[U.S. EPA]) définit un perturbateur endocrinien comme un agent exogène capable d'interférer avec la synthèse, le stockage, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison ou l'élimination des hormones endogènes naturellement produites par l'organisme et responsable du maintien de l'homéostasie, des phénomènes de reproduction et/ou du développement [3]. L'Union Européenne a ajouté à cette définition la notion d'induction d'un effet nocif sur la santé (ou *adverse effect*), que ce soit à l'échelle de l'individu, de ses descendants ou des populations.

Plus de 90 000 composés anthropiques chimiques sont couramment utilisés, principalement dans l'industrie chimique et/ou phyto-sanitaire [4] (Tableau page précédente). Parmi eux, les composés reconnus comme PEE constituent un groupe très hétérogène au sein duquel on retrouve des solvants industriels et leurs déchets (polychlorobiphényles [PCB], dioxines), des plastiques (2,2'-bis-4-hydroxyphenyl-propane ou bisphénol A [BPA]), des plastifiants (phtalates), des pesticides (méthoxychlore, chlorpyrifos, dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT]), des fongicides (vinclozoline) et des agents pharmacologiques (diéthylstilbestrol [Distilbène®, DES], mycotoxines comme la zéaralénone). A ces produits synthétiques s'ajoutent les substances naturelles retrouvées dans l'alimentation humaine comme additifs de l'alimentation animale (notamment les phyto-oestrogènes, les isoflavonoïdes et les lignanes contenus dans le soja, la luzerne, le lin... comme la génistéine et le coumestrol). Ces produits sont largement répandus dans notre environnement quotidien, dans l'air, dans l'eau, dans les objets usuels ainsi que dans la chaîne alimentaire en tant que contenant, cosmétiques, surfactants, conservateurs, retardateurs de flamme... y compris dans l'alimentation pour les nouveau-nés et les enfants [1, 3]. Les sources d'exposition sont diverses et peuvent varier autant dans le temps que dans l'espace. Habituellement, les PEE sont dispersés dans l'air ou dans le sol où ils contaminent les nappes d'eau souterraines : les mélanges rejoignent ainsi la chaîne alimentaire *via* l'eau de boisson et le cycle

alimentaire vers les animaux supérieurs. En général, ils ont une mauvaise solubilité dans l'eau, mais forte dans les graisses, conduisant ainsi à leur accumulation dans le système adipeux [3]. En effet, ces produits sont théoriquement métabolisés par le foie, impliquant leur oxydation par des enzymes de détoxification (principalement les cytochromes p450), puis glucurono- ou sulfo-conjugués, permettant leur élimination rénale ou entérale. Cependant, compte tenu des capacités limitées de détoxification hépatique et d'une longue demi-vie, ces produits vont être bioaccumulés pour plusieurs années dans le tissu adipeux compte tenu de leur caractère le plus souvent lipophile (c'est le cas notamment pour les pesticides organochlorés, les dioxines...) [4]. A l'inverse, d'autres PEE (comme le BPA) peuvent être métabolisés très rapidement, mais compte tenu de leur présence quasi ubiquitaire dans l'environnement, leur exposition devient permanente et prolongée, et donc potentiellement dangereuse pour des populations plus fragiles ou à des périodes clé du développement (femmes enceintes, enfants en bas âge) [3]. Il est d'ailleurs prouvé que l'ensemble de la

population présente des taux faibles mais détectables de BPA, autant au niveau urinaire que sanguin, et ce dès la naissance [2].

Cibles et mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

Les cibles des PEE sont multiples. Si les premiers effets décrits concernaient essentiellement les gonades, la thyroïde et les surrénales [5], on sait actuellement que les PEE peuvent interférer avec tous les systèmes endocrines de l'organisme, mais également au niveau du système nerveux central, du système lymphoïde, du système cardiovasculaire et du tube digestif [3]. Par ailleurs, si la description initiale des PEE impliquait un mode d'action via des récepteurs hormonaux nucléaires aux stéroïdes (estrogènes, progestérone, androgènes, hormones thyroïdiennes et acide rétinolique) (Figure 1), il est reconnu actuellement que les modes d'action sont beaucoup plus complexes et peuvent faire intervenir des récepteurs membranaires, des récepteurs non nucléaires, des récepteurs orphelins (comme AhR [*Aryl hydrocarbon Receptor*] ou GPR30) et différentes voies

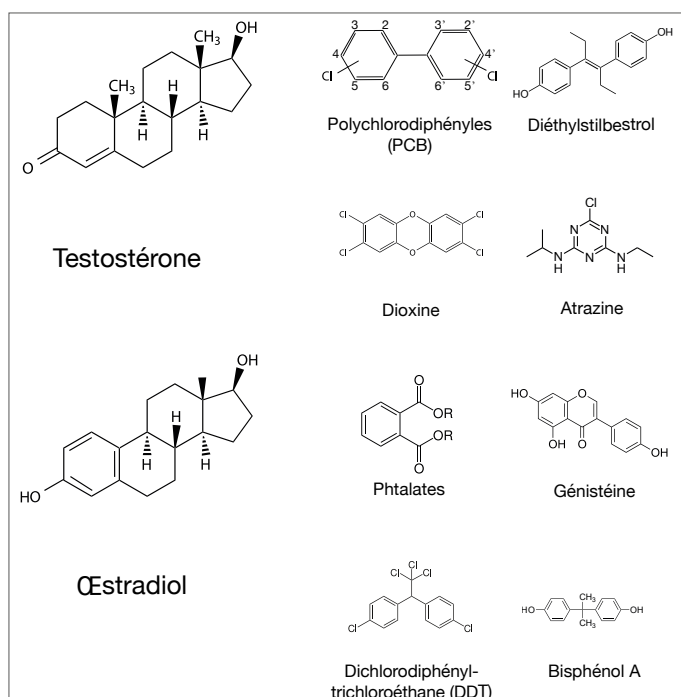


Figure 1. Structure chimique des deux principales hormones sexuelles stéroïdiennes et de quelques perturbateurs endocriniens environnementaux.

de signalisation enzymatique [3]. Ainsi, la perturbation endocrinienne se caractérise non pas par un effet toxique, mais plutôt par une modification du système endocrinien empêchant l'organisme d'interagir convenablement avec l'environnement, et donc susceptible d'entraîner un effet toxique en cas de modification des régulations homéostatiques. Un PEE est donc défini *in fine* par un ou plusieurs mécanismes d'action et non pas uniquement par l'effet nocif potentiellement induit ou par ses propriétés physico-chimiques toxicologiques, ce qui explique pourquoi il est très difficile de définir *a priori* les effets potentiels d'une substance [3].

Cette identification des PEE est rendue d'autant plus difficile qu'ils ne partagent pas forcément des propriétés physico-chimiques communes et que leurs effets spécifiques peuvent être masqués en cas d'exposition multiple, ce qui est habituellement la règle dans la population générale, une exposition massive unique étant plutôt liée à un accident toxicologique [3, 6]. L'effet cocktail résulte donc du fait qu'il n'existe pas, dans l'environnement, de dose pure mais plutôt une multi-exposition avec possibilité :

- d'addition des concentrations, lorsque les PEE utilisent les mêmes voies de signalisation ou d'action, le mélange pouvant ainsi entraîner un effet alors que les produits pris séparément non ;
- d'addition des réponses de chaque composé, un mélange de composés en dessous de la dose sans effet observé étant lui-même sans effet ;
- d'effet synergique lorsque les produits se potentialisent les uns les autres, posant ainsi de grandes difficultés, notamment celle de connaître l'exposition réelle d'une population [6].

Les mécanismes d'action des PEE sont par ailleurs complexes et non prévisibles [7, 8], et n'entraînent habituellement pas une mort cellulaire immédiate (Figure 2). En effet, le concept toxicologique habituel, tel que défini initialement par Paracelse, est celui d'une relation linéaire entre dose et effet. Ceci a conduit à l'utilisation de dose journalière acceptable (ou DJA) qui doit garantir qu'une exposition chronique à un produit toxique est sans effet sur la

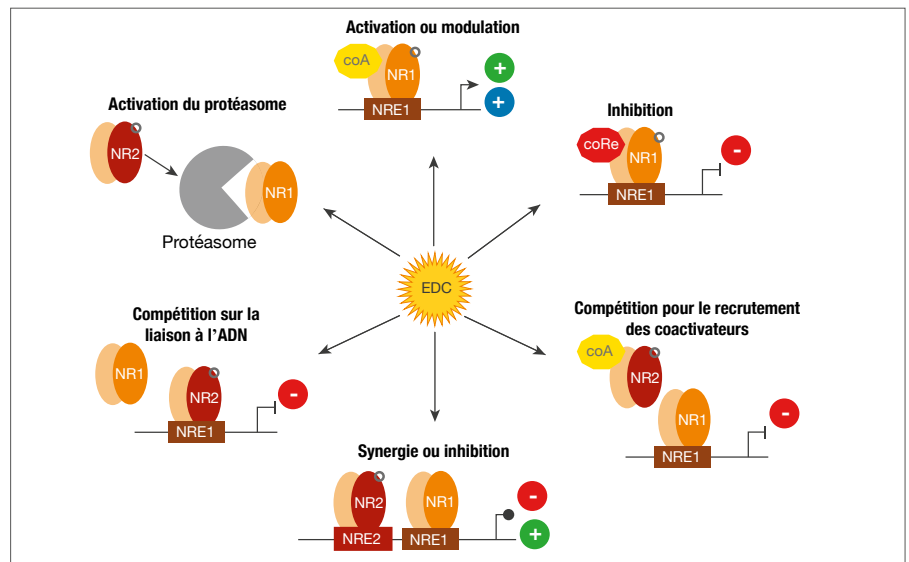


Figure 2. Mécanismes d'action possibles des perturbateurs endocriniens sur la machinerie transcriptionnelle. D'après Casals-Casas et coll. [8]. NR : récepteur nucléaire ; NRE : élément de réponse spécifique du récepteur nucléaire ; coAct : co-activateur ; coRe : co-répresseur ; EDC : *Endocrine Disrupting Compound* (perturbateur endocrinien).

santé humaine en deçà de ce seuil. Cette dose est calculée à partir de la dose létale 50 (DL50) et de la dose à partir de laquelle aucun effet n'est observé sur les animaux de laboratoire (ou NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level*). Néanmoins, de multiples observations ont rapporté que les PEE étaient capables d'induire des anomalies à de très faibles doses, voire uniquement par leur présence, alors que, paradoxalement, ils peuvent n'avoir qu'un effet faible ou nul à forte dose. Certains PEE peuvent également avoir une activité selon une courbe en U ou en U inversé (également appelées courbes non monotoniques), ce qui est classiquement observé pour les hormones et les neurotransmetteurs [3, 4, 8].

Un autre point important à considérer est celui de l'âge à l'exposition. En effet, l'exposition d'un adulte à un PEE peut avoir des conséquences très différentes de celles observées chez le fœtus ou chez l'enfant. L'exemple le plus démonstratif a été apporté par la thalidomide, utilisée comme sédatif et anti-émétique chez les femmes enceintes entre 1957 et 1961, et qui détermine une phocomélie en cas d'administration entre le vingtième et le trente-sixième jour suivant la fécondation, même à de très faibles doses [9]. Ceci a conduit à la notion de fenêtre de

vulnérabilité, retrouvée pour de multiples composés fœto-toxiques, notamment le DES, puissant estrogène de synthèse qui a été utilisé jusqu'en 1975 pour la prévention des fausses-couches, responsable de malformations du tractus génital féminin [10], mais aussi d'infertilité et de cancers hormono-dépendants chez les descendants, avec un effet trans-générationnel marqué [11, 12]. Plus récemment, il a été montré que l'exposition prénatale au DES était responsable de la survenue d'une obésité chez la souris, avec un phénotype similaire à celui observé chez les enfants en cas de retard de croissance intra-utérin marqué, qui présentent ensuite un rebond pondéral (catch up) résultant à terme en une obésité infantile. Ce concept n'est pas sans rappeler les travaux de David Barker qui avait montré que des conditions environnementales délétères, comme un stress, une carence nutritionnelle ou un déséquilibre métabolique, dans certaines périodes critiques du développement (comme la période fœtale ou périnatale), étaient capables, tout en s'exprimant initialement sous la forme d'une hypotrophie fœtale, de déterminer à l'âge adulte la survenue d'une obésité, d'un syndrome métabolique et/ou d'un diabète type 2. C'est ce que l'on appelle la théorie

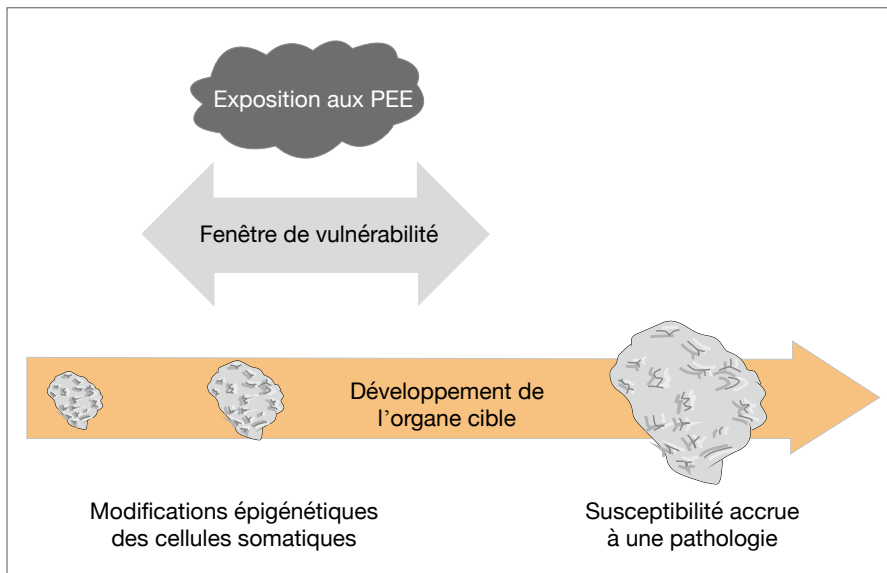


Figure 3. Modèle illustrant l'hypothèse de programmation fœtale de Barker (*Developmental Origin of Health and Disease* [DOHAD]), selon laquelle une exposition précoce à des facteurs d'environnement délétères, comme une exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE), pourrait entraîner des altérations cellulaires responsables d'une modification des processus physiologiques et donc de pathologies à l'âge adulte, adapté de Chevalier et al. [25].

de programmation fœtale (*Developmental Origin of Health and Disease* [DOHAD]), qui suppose l'existence d'une fenêtre de vulnérabilité aux PEE, variable selon le produit considéré et selon l'organe cible [13]. Ceci souligne également le délai possible entre l'exposition à un ou plusieurs PEE et sa répercussion clinique, latence qui peut aller jusqu'à plusieurs décades (Figure 3).

Effets gonadiques des perturbateurs endocriniens

Observations animales

Depuis plusieurs décennies, les observations de pathologies induites par les PEE se sont multipliées dans le règne animal et les évidences sont nombreuses en matière d'écotoxicologie.

La première observation est bien entendue celle de Rachel Carson sur l'effondrement de la fertilité de l'aigle américain lié à l'usage massif du DDT, réversible quelques années après son interdiction. La région des Grands Lacs aux Etats-Unis, fortement industrialisée, constitue une réserve d'observations pathologiques [14, 15]:

- baisse de la fertilité des visons du lac

Michigan par consommation de poissons contaminés par du lindane et des PCB [14, 15];

- malformations chez les nouveau-nés cormorans du lac Ontario par contamination à la dioxine [16];
- comportement féminisé des goélands mâles et diminution de la fertilité par contamination *via* le DDE et le méthoxychlore, deux dérivés du DDT à activité estrogénique [16, 17].

Les alligators de l'Apopka Lake, en Floride, constituent également un exemple avec un tableau de syndrome de dysgénésie testiculaire (micropénis, anomalies testiculaires et hypofertilité) en rapport avec une contamination accidentelle par des pesticides organochlorés à activité estrogénique et anti-androgénique (DDT et DDE), avec une concentration massive retrouvée dans les œufs de ces reptiles [18]. Dans la même région, une plus grande incidence de la cryptorchidie et de l'hypofertilité (ainsi qu'une hypertrophie thyroïdienne et des anomalies cardiovasculaires) ont été rapportées chez les panthères des Everglades et mises en relation avec des taux plus élevés d'exposition au mercure, au DDE, au méthoxychlore et à des PCB [19].

Un autre modèle est représenté par la virilisation des femelles gastéropodes marins (*Nucella lapillus*, le pourpre de l'Atlantique), avec développement d'un micropénis les rendant inaptes à la reproduction. Ce phénomène, appelé « imposex », est en fait lié à une contamination par le tributylétain (TBT) qui était utilisé comme pesticide mais surtout comme antifouling, c'est-à-dire comme peinture anti-salissure, dans la construction navale. Son action est liée à une inhibition du gène de l'aromatase par interaction du tributylétain avec RXR ou PPAR gamma [20]. Enfin, de nombreuses observations ont été rapportées chez les poissons, en particulier la production, par les mâles, de vitellogénine, une protéine habituellement sécrétée par les femelles lors de la maturation ovocytaire et après la fertilisation, aboutissant à la quasi extinction de certaines espèces [21]. Cette féminisation est en fait liée à une contamination par des dérivés estrogéniques naturels (estrone et 17bêta-estradiol) ou synthétiques (éthynil-estradiol) dont la source est essentiellement anthropique via les rejets dans les eaux usées [21].

Beaucoup d'autres espèces sont exposées à l'action des perturbateurs endocriniens, avec des anomalies touchant essentiellement la sphère génito-urinaire: il s'agit des ours polaires, des phoques, des cétacés, contaminés par leur alimentation et avec un phénomène de concentration dans leur tissu adipeux compte tenu de leur position supérieure dans la chaîne alimentaire [16].

Données humaines

En dehors des accidents d'exposition qui entraînent des effets déterministes, c'est-à-dire des effets certains et mesurables comme ceux observés avec les rayonnements ionisants, il n'existe que peu de données permettant d'incriminer formellement un perturbateur endocrinien ou un autre dans l'apparition d'une pathologie dans l'espèce humaine. Les deux preuves formelles sont finalement apportées par l'exposition au DES, qui détermine, lorsqu'administré pendant la grossesse, des anomalies du tractus génital féminin ainsi qu'un adénocarcinome à cellules claires du vagin et, chez l'homme, un hypospadias et une oligospermie [12], dont

l'effet est transmis à travers les générations, même en l'absence d'exposition secondaire, via des modifications épigénétiques [11]. L'autre preuve est celle fournie par l'exposition professionnelle au chlordécone, un pesticide organochloré employé jusqu'en 1993 aux Antilles pour lutter contre le charançon des bananiers. Le chlordécone possède des propriétés estrogéniques et son exposition est associée à un risque accru de cancer de la prostate (OR = 1,77 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,21 – 2,58) [22].

L'observation des registres des pays scandinaves montre une incidence du cancer germinale testiculaire très variable d'un pays à un autre. Ainsi, si l'on considère les danois et les finlandais, respectivement à haut et à bas risque de développer un cancer testiculaire, qui émigrent vers la Suède, un pays où l'incidence du cancer testiculaire est intermédiaire, ces patients conservent une incidence du cancer testiculaire similaire à leur pays d'origine. Néanmoins, leur descendance acquiert le risque du pays d'accueil, ce qui suggère l'implication forte de facteurs environnementaux dans la carcinogenèse testiculaire, et ce à un moment très précoce de la vie et/ou pendant la vie fœtale. Dans le même temps, il a été observé, dans de multiples études épidémiologiques et de manière parallèle à l'augmentation de l'incidence du cancer germinale testiculaire, une augmentation de l'incidence de la cryptorchidie, de l'hypospadias (abouchement anormal du méat urétral) et de l'hypofertilité masculine par anomalie spermatique. Ceci a conduit l'équipe de Skakkebaek à formuler l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (ou TDS, pour *Testicular Dysgenesis Syndrome*) regroupant ces quatre entités cliniques [23]. Cette hypothèse a été depuis largement confirmée par plusieurs études européennes et mondiales, et plusieurs travaux ont montré le rôle de l'environnement, et en particulier d'une exposition *in utero* à des anti-androgènes, des estrogènes ou à des xéno-estrogènes dans le déterminisme du syndrome de dysgénésie testiculaire. Il a été ainsi rapporté des corrélations positives entre anomalies du tractus génital (hypospadias, cryptorchidie) chez les garçons nés de mères exposées aux phtalates, PCB et DDE [24], ce qui a pu même être confirmé

par le dosage direct de ces perturbateurs endocriniens dans la graisse inguinale abdominale prélevée lors de la cure chirurgicale de la cryptorchidie. Pour la cryptorchidie, l'hypothèse la plus probable est celle d'une suppression ou d'une modulation de l'expression de INSL3, indispensable à la migration testiculaire, et nous avons d'ailleurs pu mettre en évidence une corrélation inverse entre les taux d'INSL3 et les taux de bisphénol A mesurés au sang de cordon des enfants nés cryptorchides [25].

Il existe également de nombreux arguments du rôle d'une exposition aux PEE dans la survenue de pathologies gonadiques chez les femmes, parmi lesquels une surincidence de puberté précoce [4] et la survenue de cancer du sein chez les filles nées de mères exposées au DDT [26]. Il a été également rapporté une plus grande fréquence du syndrome des ovaires polykystiques en lien avec le BPA [11, 27], une diminution de la fertilité [27] et une augmentation de fréquence de l'endométriose [3], même si les mécanismes ne sont pas toujours bien compris.

N. Chevalier
chevalier.n@chu-nice.fr

RÉFÉRENCES

- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993; 101:378-84.
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007; 24:139-77.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30:293-342.
- Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, et al. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 2009; 30:75-95.
- Mauduit C, Florin A, Amara S, et al. [Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34:978-84.
- Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect* 2007; 115 (Suppl 1):98-105.
- Swedenborg E, Ruegg J, Makela S, Pongratz I. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *J Mol Endocrinol* 2009; 43:1-10.
- Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-62.
- Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects:

resolving a 50-year-old puzzle. *Bioessays*. 2009; 31:1327-36.

10. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199:142-50.

11. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbene(R) (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:253-59.

12. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 2006; 147(6 Suppl):S11-17.

13. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:733-36.

14. Giesy JP, Verbrugge DA, Othout RA, et al. Contaminants in fishes from Great Lakes-influenced sections and above dams of three Michigan rivers. II: Implications for health of mink. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994; 27:213-23.

15. Giesy JP, Verbrugge DA, Othout RA, et al. Contaminants in fishes from Great Lakes-influenced sections and above dams of three Michigan rivers. I: Concentrations of organo chlorine insecticides, polychlorinated biphenyls, dioxin equivalents, and mercury. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994; 27:202-12.

16. Colborn T. The wildlife/human connection: modernizing risk decisions. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 12):55-59.

17. Fry DM, Toone CK. DDT-induced feminization of gull embryos. *Science* 1981; 213:922-4.

18. Guillette LJ, Jr., Gross TS, Masson GR, et al. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect* 1994; 102:680-88.

19. Facemire CF, Gross TS, Guillette LJ, Jr. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect*. 1995; 103 (Suppl 4):79-86.

20. Nakanishi T. Endocrine disruption induced by organotin compounds; organotins function as a powerful agonist for nuclear receptors rather than an aromatase inhibitor. *J Toxicol Sci* 2008; 33:269-76.

21. Kidd KA, Blanchfield PJ, Mills KH, et al. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:8897-901.

22. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, R et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3457-62.

23. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-78.

24. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 2008; 23:1708-18.

25. Chevalier N, Fenichel P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2015; 41:107-15.

26. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2865-72.

27. Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, et al. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet* 2003; 361:2205-6.

28. Mauduit C, Florin A, Amara S, et al. Effets à long terme des perturbateurs endocriniens environnementaux sur la fertilité masculine. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 978-84.

Perturbateurs endocriniens et perturbations métaboliques

Brigitte Le Magueresse-Battistoni

Université Claude Bernard Lyon1, CarMeN laboratory, INSERM U1060, INRA U1397, INSA Lyon, Charles Mérieux Medical School, Oullins

Mots clés : perturbateurs endocriniens, polluants, tolérance au glucose, résistance à l'insuline, maladies métaboliques

L'obésité est un problème majeur de santé publique car c'est un facteur de risque pour le développement de troubles métaboliques tels que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et certains cancers dont l'évolution est pandémique. Ces maladies représentent un défi sociétal pour la santé et la qualité de vie, notamment en raison des conséquences psychologiques importantes et des handicaps physiques liés au surpoids et au diabète. Les maladies métaboliques sont également l'une des principales causes de morbidité et de mortalité. Les chiffres donnés par l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) sont alarmants. En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids dont 650 millions de personnes obèses. Plus inquiétant encore, 41 millions d'enfants de moins de 5 ans et plus de 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans étaient en surpoids ou obèses. Les chiffres du diabète ne sont pas plus rassurants. Ainsi, le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. Enfin, les maladies métaboliques constituent un fardeau économique considérable estimé à environ 16 milliards pour le diabète de type 2 en France. Les maladies métaboliques sont des maladies multifactorielles. Plusieurs facteurs étiologiques ont été identifiés en lien avec les comportements alimentaires, la sédentarité, le manque de sommeil ou des prédispositions génétiques. Mais il a aussi été avancé que les polluants, dont la fabrication exponentielle coïncide avec l'ampleur et la cinétique de progression de l'obésité et de la prévalence du diabète, pourraient constituer de nouveaux facteurs étiologiques et notamment les perturbateurs endocriniens. C'est l'objet de cette note.

Tableau 1. Fiche synoptique sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Définition	Les PE sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur l'organisme d'un individu ou sur ses descendants (OMS, 2002)
Cibles	Tous les organes endocrines sont des tissus cibles potentiels. En conséquence, toutes les fonctions physiologiques sont des cibles potentielles (reproduction, croissance et développement, homéostasie et métabolisme énergétique)
Caractéristiques	-Effets à faible dose c'est-à-dire effets à doses environnementales et possiblement inférieures aux valeurs toxicologiques de référence (Ex : Doses Journalières Tolérables, DJT) -Effets non-monotones c'est-à-dire effets non-dépendants de la dose (pas de linéarité et donc difficulté à établir la dose sans effet) - Effets à distance c'est-à-dire différés par rapport à l'exposition avec l'existence de périodes de vulnérabilité (développement foetal, pubertaire) - Effet cocktail car il faut considérer les multiples expositions auxquelles l'homme est soumis

Perturbateurs endocriniens et perturbateurs métaboliques

Il existe un consensus sur la définition donnée par l'OMS qui précise qu'un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange qui modifie la fonction du système endocrinien et provoque par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact ou de sa descendance ou de ses (sous-) populations. Ainsi, la perturbation endocrinienne est caractérisée par une modification du système endocrinien qui peut entraîner un effet toxique lorsque les régulations homéostatiques sont perturbées. Les mécanismes d'action possibles sont de type agoniste, antagoniste ou en lien avec la synthèse ou la dégradation hormonale. Élément important, la problématique des perturbateurs endocriniens renvoie sur trois notions importantes empruntées à l'endocrinologie mais distinctes de la

toxicologie (Tableau 1). Précisément, il s'agit des :

- Effets à faible dose c'est-à-dire des effets à doses environnementales et possiblement inférieures aux valeurs toxicologiques de référence (VTR) que sont par exemple les doses journalières tolérables (DJT). Or les DJT sont calculées par extrapolation de la dose sans effet définie en expérimentation animale (espèce la plus sensible, paramètre le plus sensible) en appliquant un facteur de correction pour tenir compte des variations individuelles, inter-espèces et du corpus de données scientifiques. Ce facteur varie de 300 à 1 000 généralement.
- Effets non-monotones c'est-à-dire des effets non-dépendants de la dose contrairement à la toxicologie classique. En absence de linéarité des effets, il devient très difficile d'extrapoler la courbe dose-réponse jusqu'à une dose sans effet.

Tableau 2. Tableau non exhaustif d'interactions entre récepteurs nucléaires et molécules chimiques. D'après [2].

Récepteurs nucléaires	Interactions avec molécules chimiques
Récepteurs aux hormones stéroïdiennes	
ER	Bisphénol A (BPA)
AR	BPA
GR	BPA, phtalates
PR	BPA
TR	BPA, retardateurs de flamme
Hétérodimères RXR	
PPAR α	Phtalates, insecticide (pyréthrinoides)
PPAR γ	Phtalates, BPA, organoétains (TBT)
FXR	Pyréthrinoides
CAR	Phtalates, BPA
LXR α	Phtalates, BPA
PXR	Phtalates, BPA
Autres récepteurs	
AhR	Dioxines, PCB dioxin-like

R : récepteurs aux estrogènes (ER), aux androgènes (AR), aux hormones thyroïdiennes (TR), aux glucocorticoïdes (GR), à la progestérone (PR), aux xénobiotiques (*aryl hydrocarbon receptor*, AhR ; *constitutive androstane receptor*, CAR; *pregnane X receptor*, PXR), aux activateurs de peroxysomes (PPAR). Autres récepteurs: *Liver X receptor* (LXR), *Retinoid X receptor* (RXR), *Farnesoid X receptor* (FXR).

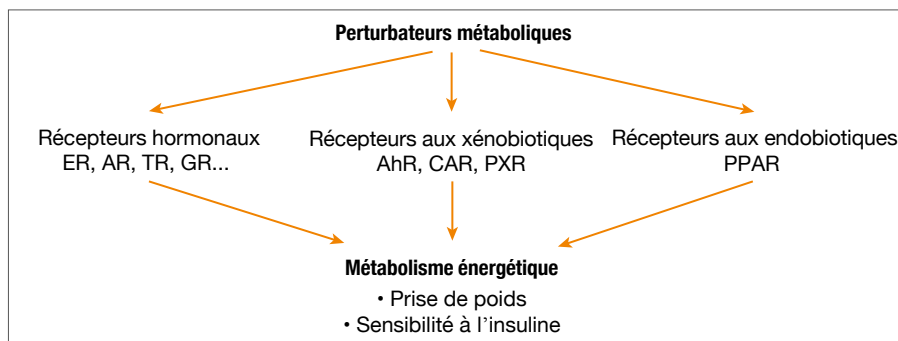


Figure 1. PM : perturbateurs métaboliques. R : récepteurs aux estrogènes (ER), aux androgènes (AR), aux hormones thyroïdiennes (TR), aux glucocorticoïdes (GR), aux xénobiotiques (*aryl hydrocarbon receptor* (AhR), *constitutive androstane receptor* (CAR), *pregnane X receptor* (PXR)), aux activateurs de peroxysomes (PPAR).

- Effets à distance c'est-à-dire qu'il n'y a pas immédiateté des effets. Les effets peuvent être différés par rapport à l'exposition. Par exemple, il existe des périodes de vulnérabilité très forte aux polluants comme le développement fœtal, la puberté etc, qui sont des périodes caractérisées par des modifications

hormonales importantes. Certains effets passent les générations et affectent donc des individus non exposés. Les mécanismes d'action passent par des modifications épigénétiques. Il s'agit d'un domaine d'investigation en plein essor aujourd'hui.

Enfin, dans le contexte de la perturbation

endocrinienne, il faut aussi aborder les effets cocktail parce que l'homme est exposé à un très grand nombre de molécules chimiques selon entre autres la localisation géographique, les habitudes alimentaires, l'âge et le sexe et qu'il est difficile de prédire la résultante des effets. C'est le fameux 1+1=beaucoup pour signifier que l'exposition à faibles doses de très nombreux PE peut provoquer un effet adverse quand aucun de ces PE pris individuellement ne génère un effet.

Environ un millier de molécules pourraient être des perturbateurs endocriniens, au nombre desquels les oestrogéno-mimétiques (Distilbène, DDT ; bisphénol A, BPA ; phytoestrogènes, certaines mycotoxines) mais également d'autres produits possiblement retrouvés dans l'alimentation comme les organoétains (ex. tributyletain, TBT), certains pesticides, des perfluorés, des plastifiants (phtalates) qui peuvent cibler de nombreuses voies de signalisation de différents récepteurs nucléaires (Tableau 2). Or, ces récepteurs nucléaires, lorsqu'ils sont physiologiquement activés par leurs ligands naturels (hormones, endobiotiques), participent à la régulation du métabolisme énergétique et contribuent à l'homéostasie. On comprend donc bien que l'activation inappropriée d'un ou plusieurs récepteurs nucléaires par des xénobiotiques est susceptible d'entraîner des effets délétères répondant ainsi à la définition de perturbateur métabolique, et de perturbateur endocrinien lorsque les récepteurs activés sont des récepteurs hormonaux (Figure 1) [1, 2]. Enfin, une molécule obésogène se définit comme une molécule chimique interférant soit avec la prise alimentaire, la dépense énergétique, l'efficacité énergétique ou la prolifération (hyperplasie) ou la différenciation (hypertrophie) des adipocytes tandis qu'un perturbateur métabolique (diabétogène) se caractérise par sa propension à interférer avec la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline ou les deux [3]. A noter que la distinction n'est pas si évidente puisque que l'obésité est un facteur de risque pour le diabète.

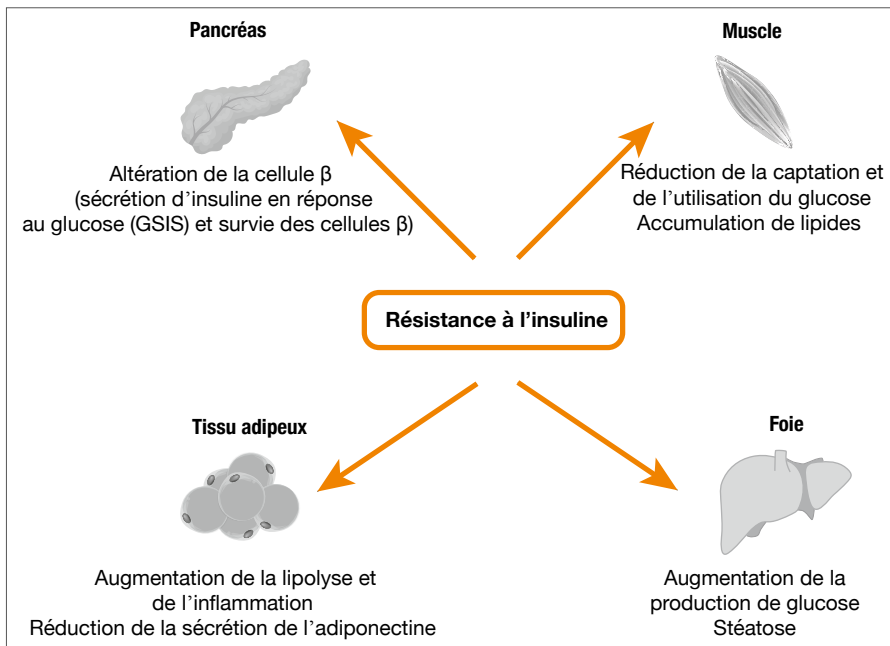


Figure 2. La résistance à l'insuline définit un état métabolique dans lequel un organe sensible à l'insuline ne répond pas correctement à l'insuline. Or, l'insuline est une hormone anabolique qui régule l'entrée du glucose, la synthèse de glycogène et la lipogénèse, l'inhibition de la glycolyse, de la néoglucogénèse et de la lipolyse. L'insulino-résistance va donc se manifester selon sa gravité par tout ou partie des événements suivants : augmentation du poids corporel, dyslipidémie, hyperglycémie et intolérance au glucose, hyperinsulinémie, inflammation de bas grade mais aussi hypertension, pouvant conduire à un large panel de maladies métaboliques telles que diabètes de type 2, stéatoses hépatiques non alcooliques, cancers et maladies cardiovasculaires.

Rappel sur la régulation hormonale du métabolisme énergétique et l'implication des récepteurs nucléaires

La régulation du métabolisme énergétique repose sur l'action intégrée d'un grand nombre d'hormones opérant centralement pour contrôler le comportement alimentaire et la dépense énergétique, et de manière périphérique pour maintenir la glycémie à un niveau physiologique tout en couvrant les besoins énergétiques. La régulation de la glycémie dépend (1) de la sécrétion pancréatique d'insuline, hormone hypoglycémisante, et de glucagon, hormone hyperglycémisante ; (2) de leur niveau de sécrétion régulé par les incrétines qui sont des hormones gastro-intestinales ; (3) mais également de la qualité de la réponse des tissus métaboliques (ex foie, muscle et tissu adipeux) à ces hormones et notamment à l'insuline définissant la sensibilité à l'insuline. La résistance à l'insuline va donc caractériser un état métabolique dans lequel un organe

sensible à l'insuline ne répond pas correctement à l'insuline (Figure 2). Au nombre des hormones impliquées dans le métabolisme énergétique, on peut citer les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, la leptine et l'adiponectine produites par les adipocytes, l'hormone de croissance mais également les hormones sexuelles (oestrogènes et androgènes). Syndrome de Cushing, hypo/ hyper-thyroïdie, hypogonadisme s'accompagnent de troubles métaboliques. De même, l'excès d'oestrogènes (prise de pilule, grossesse), le déficit en oestrogènes (ménopause) ou en androgènes chez les hommes et l'excès d'androgènes chez les femmes se traduisent également par des perturbations métaboliques.

Le métabolisme énergétique présente un fort dimorphisme sexuel, que ce soit au niveau du comportement alimentaire, de la répartition des graisses (tissu adipeux sous-cutané et viscéral), de la sensibilité à l'insuline (Figure 3). De fait, les récepteurs aux oestrogènes sont largement ubiquitaires.

Ils sont exprimés au niveau du pancréas où ils contrôlent la fonction des cellules β mais également leur activité de prolifération et d'apoptose. Ils sont également exprimés dans les tissus métaboliques sensibles à l'insuline comme le foie, le muscle et les tissus adipeux. Cette répartition large des récepteurs aux oestrogènes au niveau des tissus périphériques mais également au niveau central explique le phénotype d'obésité et d'insulino-résistance observé chez les souris mâles comme chez les souris femelles déficientes pour le récepteur ER α (Tableau 3). De même, les récepteurs aux androgènes s'expriment dans ces différents tissus métaboliques et leur invalidation provoque stéatose et obésité chez les souris mâles (Tableau 3). Ainsi, l'équilibre entre les signalisations induites majoritairement par les oestrogènes chez les femmes et par les androgènes chez les hommes explique pour partie le dimorphisme sexuel. Deux autres éléments majeurs y contribuent. Il s'agit du sexe génétique (les gamètes X et Y ne sont pas équivalents sur le plan du métabolisme énergétique) et de l'effet programmeur du pic de testostérone en période périnatale qui va déterminer le comportement alimentaire chez les mâles [4].

Outre les hormones, de nombreux récepteurs nucléaires tels que les récepteurs PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) ainsi que les xénosenseurs PXR (*Pregnane X receptor*), CAR (*Constitutive Androstane Receptor*) et AhR (*aryl hydrocarbon receptor* ou récepteur de la dioxine) sont impliqués dans la régulation du métabolisme énergétique. Par exemple, l'analyse des phénotypes de souris déficientes pour AhR ou PXR ou de souris traitées par un agoniste puissant de CAR a démontré l'importance de ces xénosenseurs dans le métabolisme des acides gras, des lipides et du glucose et sur l'obésité et/ou la résistance à l'insuline (Tableau 3).

Données de la littérature sur l'implication des PE dans l'initiation ou l'aggravation des désordres métaboliques

Les premières évidences proviennent d'expositions professionnelles à une famille de molécules toxiques ou d'accidents indus-

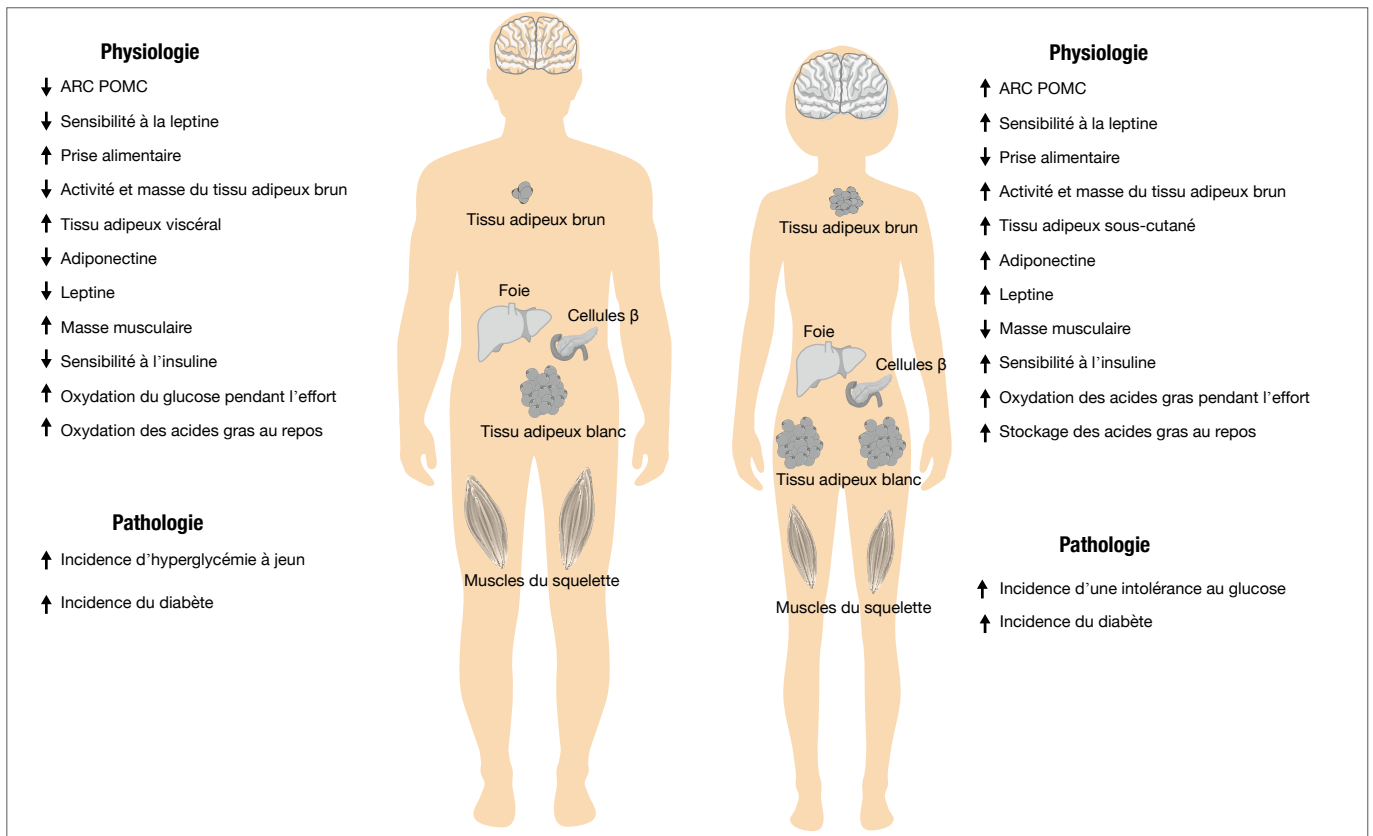


Figure 3. Métabolisme énergétique et dimorphisme sexuel. D'après Mauvais-Jarvis [4].

triels. Par exemple, les vétérans exposés à l'agent Orange ont un risque relatif accru de développer un diabète [5]. De même, après l'explosion industrielle de Seveso en Italie, il a été observé que le risque de développer un diabète était augmenté chez les femmes exposées [6]. Des associations entre les polychlorobiphényles (PCB) et le diabète ont également été mises en évidence chez l'homme [7]. Plus récemment, il a été montré que le profil plasmatique en POP pouvait discriminer dans une population de femmes ménopausées obèses, les patientes métaboliquement saines de celles insulino-résistantes. En effet, la sensibilité à l'insuline était inversement corrélée avec la concentration plasmatique en POP [8]. Les mécanismes d'action n'ont pas été explorés, mais on peut penser qu'ils sont liés aux propriétés inflammatoires des POP. Un certain nombre d'études expérimentales sont venues appuyer les évidences épidémiologiques et proposer des mécanismes d'action. Par exemple, il a été

montré que l'administration néonatale de diéthylstilbestrol (DES) à des souris provoque une obésité à l'âge adulte et cet effet implique au moins les récepteurs aux œstrogènes puisque le DES se lie avec une très forte affinité à ces récepteurs [9]. Cela illustre bien la complexité des effets de type estrogénique puisque les souris mâles et femelles déficientes en ER α sont également obèses et résistantes à l'insuline (Tableau 2). Le tributylétain (TBT) autrefois largement utilisé dans les peintures de coque de navires (biocide empêchant la fixation des organismes aquatiques sur les coques de navires) ou encore le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane ; utilisé pour lutter contre le paludisme) ont fourni également des exemples clairs d'effets obésogènes. Par exemple, le TBT qui est capable d'interagir avec le récepteur RXR (*retinoid X récepteur*) et PPAR γ peut modifier la programmation des cellules souches mésenchymateuses (MSC) vers la voie des adipocytes au détriment de la voie des ostéoblastes

puis leur différenciation en adipocytes. En conséquence, une exposition périnatale au TBT pendant la fenêtre de différenciation des MSC provoquera une obésité à l'âge adulte et une stéatose hépatique. De plus, ces événements peuvent être observés dans la génération F3 alors que seule la F1 a été directement exposée, indiquant que les effets sont transgénérationnels [3, 10]. Ces expériences sont une illustration de l'hypothèse DOHaD (*Developmental Origins of Human adult Diseases*) qui propose que certaines maladies (et notamment l'obésité ou le diabète) trouvent leurs origines pendant la vie fœtale. Cela signifie que la période maternelle (gestation, allaitement) est une période de grande vulnérabilité par rapport à une exposition à un milieu environnemental défavorable (présence de polluants, restriction alimentaire, excès calorique). Ces expériences ont également ouvert un nouveau pan de recherche avec la mise en évidence de mécanismes épigénétiques (acétylation ou méthylation des

Tableau 3. Tableau synthétique du phénotype métabolique des souris génétiquement modifiées pour les récepteurs aux estrogènes et androgènes ou pour les xéno-récepteurs (sauf pour CAR).

Nom	Phénotype des souris invalidées pour le gène (sauf CAR)	Références
AR	Obésité tardive chez les mâles. Diminution de la dépense énergétique. Pas de modification de l'insulino-sensibilité. Augmentation de la sécrétion d'adiponectine.	[19]
Era	Développement du tissu adipeux, résistance à l'insuline et intolérance au glucose chez les mâles et les femelles.	[20]
ERB	Augmentation du poids corporel et de la masse grasse chez les femelles. Diminution de la quantité de lipides hépatiques. Amélioration de la tolérance au glucose. Amélioration de la sensibilité à l'insuline.	[21]
GPR30	Augmentation du poids corporel chez les mâles et du tissu adipeux avec altération du métabolisme des lipides. Chez les femelles, hyperglycémie et intolérance au glucose sans modification du poids du tissu adipeux.	[22] [23]
AhR	Résistance à la prise de poids sous régime gras, à la stéatose hépatique, à la résistance à l'insuline et à l'inflammation (chez les mâles)	[24]
CAR	Après activation du récepteur par agoniste et mise sous régime gras, observation d'une résistance à la prise de poids avec amélioration des paramètres métaboliques (sensibilité à l'insuline et tolérance au glucose), inhibition de la lipogenèse de novo et de la néoglucogenèse	[25]
PXR	Résistance à la prise de poids sous régime gras, à la stéatose hépatique, à l'inflammation chronique dans le tissu adipeux et amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline	[26]

histones, méthylation de l'ADN) pouvant entraîner une altération de l'organisation de la chromatine et ainsi une modification de l'activité transcriptionnelle.

Des preuves solides de résistance à l'insuline en réponse à une exposition à des POP ont été également rapportées sur des rats adultes nourris pendant 28 jours avec un régime riche en graisses contenant soit de l'huile de saumon brute (contenant des POP) soit de l'huile raffinée (dépourvue de POP). Ainsi, les rats nourris avec l'huile contaminée prennent du poids et développent une obésité abdominale, une résistance à l'insuline et une stéatose hépatique [11]. On peut également citer le BPA largement utilisé dans la production de polycarbonates, de résines époxy et de résines polyester avec une production globale estimée en 2015 à plus de 5 millions de tonnes. Il a été montré que le BPA pouvait agir *via* plusieurs récepteurs (Tableaux 2, 4) et que ces effets adverses pouvaient largement varier selon l'âge, le sexe, le contexte

nutritionnel, la période d'exposition et la posologie. Par exemple, une exposition maternelle au BPA peut induire un dysfonctionnement des cellules β -pancréatiques et une altération de la signalisation de l'insuline dans le foie, entraînant une intolérance au glucose à l'âge adulte, et ce phénotype est exacerbé si les descendants sont nourris avec un régime riche en graisses [12]. Fait intéressant, l'exposition au BPA pendant la gestation reproduit en partie les effets d'un régime riche en graisses et notamment une hyperinsulinémie et une altération de la tolérance au glucose, événements observés chez les souris mâles adultes. De fait, le BPA impacte non seulement le pancréas mais également les tissus cibles à l'insuline [13]. En plus des effets adverses liés à une exposition maternelle, le BPA peut également impacter la santé métabolique des adultes exposés à l'âge adulte. Par exemple, il a été montré que l'exposition à de faibles doses de BPA altère le métabolisme des lipides contribuant au dévelop-

pement de la stéatose dans le foie. De plus, les auteurs ont démontré que l'expression de nombreux gènes du métabolisme des lipides fluctuait de façon non dépendante de la dose d'exposition du BPA selon une courbe non monotone [14].

Au laboratoire, nous avons abordé la question de l'exposition à de multiples polluants à doses faibles. Dans le modèle développé, les souris ont été soumises à une exposition chronique incluant la période maternelle (gestation et lactation), à une mixture de 4 polluants (PCB153, TCDD [2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine], BPA et diethylhexyl phtalate [DEHP]) tous capables de perturbations endocriniennes et à large spectre d'action (Tableau 4) utilisés chacun à des doses proches de la dose journalière tolérable (DJT) et introduits dans une alimentation riche en gras et en sucres pour mimer un scénario d'exposition réaliste. Nous n'avons observé, en l'absence de toxicité générale (ce qui était un prérequis), aucune modification du poids corporel dans la descendance exposée par rapport aux souris contrôles. En revanche, des effets très fortement dépendants du sexe de l'animal ont été notés au niveau du foie. Ainsi, les mâles présentaient une altération du métabolisme des lipides et du cholestérol, tandis que les femelles présentaient une aggravation de l'intolérance au glucose associée à l'obésité, et une altération de la signalisation œstrogénique [15], suggérant que l'exposition à ces perturbateurs endocriniens a entraîné chez les femelles une baisse de la protection exercée par les œstrogènes contre les maladies métaboliques. Collectivement, ces études constituent donc une preuve de concept que de faibles doses de polluants à des doses soi-disant inefficaces pour l'homme ne sont en fait pas inoffensives en mélange [2, 16-17].

Conclusions

L'évolution pandémique de l'obésité et des troubles métaboliques associés sont aujourd'hui un enjeu majeur de Santé Publique. Les recherches scientifiques de ces 30 dernières années ont apporté des preuves suffisamment convaincantes quant à la nocivité des perturbateurs endocri-

Tableau 4. Tableau synthétique des altérations décrites dans des modèles animaux après exposition aux différents polluants. D'après Ruiz [18].

Altérations métaboliques	Polychloro-biphényles (PCB)	Pesticides organochlorés (OC)	Polluants atmosphériques	Bisphénol (BPA)	Phtalates
Augmentation du poids corporel, du tissu adipeux	X	X	X	X	X
Intolérance au glucose	X	X		X	X
Hyper-insulinémie, résistance à l'insuline	X	X	X	X	X
Altération de la fonction pancréatique	X	X		X	X
Altération de la fonction hépatique, stéatose	X	X	X	X	X
Altérations du tissu adipeux (différentiation ou inflammation)	X	X	X	X	X

niens pour qu'aujourd'hui leur utilisation toujours plus massive soit enrayée, que le développement de produits de substitution soit fortement encouragé et que des stratégies interventionnelles pour opposer leurs effets métaboliques adverses soient inventées.

B. Le Magueresse-Battistoni
brigitte.lemagueresse@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- Heindel JJ. A special Issue on the environment and Developmental Origins of Health and Diseases. *Reprod Toxicol* 2017; 68:1-2.
- Le Magueresse-Battistoni B, Labaronne E, Vidal H, Naville D. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World J Biol Chem* 2017; 8:108-119.
- Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:559-65.
- Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biol Sex Differ* 2015; 3: 6-14.
- Michalek JE, Pavuk M. Diabetes and cancer in veterans of Operation Ranch Hand after adjustment for calendar period, days of spraying, and time spent in Southeast Asia. *J Occup Environ Med*. 2008; 50:330-40.
- Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, et al. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1031-1044.
- Lee DH, Porta M, Jacobs DR, Jr., Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2014; 35: 557-601.
- Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1061-66.
- Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Phillips TM, Jefferson WN. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reprod Toxicol* 2007; 23:290-96.
- Shoucri BM, Martinez ES, Abreo TJ, et al. Retinoid X Receptor Activation Alters the Chromatin Landscape To Commit Mesenchymal Stem Cells to the Adipose Lineage. *Endocrinology* 2017; 158:3109-125.
- Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect*. 2010; 118:465-71.
- Wei J, Sun X, Chen Y, et al. Perinatal exposure to bisphenol A exacerbates nonalcoholic steatohepatitis-like phenotype in male rat offspring fed on a high-fat diet. *Journal Endocrinol* 2014; 222:313-25.
- Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:346-53.
- Marmugi A, Ducheix S, Lasserre F, et al. Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatology* 2012; 55: 395-407.
- Naville D, Pinteaur C, Vega N, et al. Low-dose food contaminants trigger sex-specific, hepatic metabolic changes in the progeny of obese mice. *FASEB J* 2013; 27:3860-70.
- Le Magueresse-Battistoni B, Vidal H, Naville D. Impact of in utero exposure to pollutants on metabolic health in adults. *Med Sci (Paris)* 2016; 32:51-56.
- Le Magueresse-Battistoni B, Vidal H, Naville D. Sex-specific metabolic alterations induced by environmental pollutants. *Curr Opin Toxicol* 2018; 7:9-16.
- Ruiz D, Becerra M, Jagai JS, et al. Disparities in Environmental Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals and Diabetes Risk in Vulnerable Populations. *Diabetes Care* 2017 Nov 15.
- Fan W, Yanase T, Nomura M, et al. Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity caused by decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion. *Diabetes* 2005; 54:1000-1008.
- Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, et al. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:12729-34.
- Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Hohmann S, et al. Metabolic actions of estrogen receptor beta (ERbeta) are mediated by a negative cross-talk with PPARgamma. *PLoS genetics* 2008; 4:e1000108.
- Sharma G, Hu C, Brigman JL, et al. GPER deficiency in male mice results in insulin resistance, dyslipidemia, and a proinflammatory state. *Endocrinology* 2013; 154:4136-45.
- Mårtensson UE, Salehi SA, Windahl S, et al. Deletion of the G protein-coupled receptor 30 impairs glucose tolerance, reduces bone growth, increases blood pressure, and eliminates estradiol-stimulated insulin release in female mice. *Endocrinology* 2009; 150:687-98.
- Xu CX, Wang C, Zhang ZM, et al. Aryl hydrocarbon receptor deficiency protects mice from diet-induced adiposity and metabolic disorders through increased energy expenditure. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39:1300-309.
- Gao J, He J, Zhai Y, et al. The constitutive androstane receptor is an anti-obesity nuclear receptor that improves insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2009; 284:25984-92.
- He J, Gao J, Xu M, Ren S, Stefanovic-Racic M, O'Doherty RM, Xie W. PXR ablation alleviates diet-induced and genetic obesity and insulin resistance in mice. *Diabetes* 2013.

CONFÉRENCES

La dysphorie de genre. La place de l'endocrinologue

Catherine Brémont Weill

Service d'endocrinologie, Hôpital Cochin - Port Royal

Mots clés: dysphorie de genre, transsexualisme

La prise en charge des personnes transsexuelles en France a débuté dans les années 1970 et s'est progressivement structurée pour mettre en place plusieurs équipes multidisciplinaires. Depuis 2010, grâce à la création de la SoFECT (Société Française d'Etude et de prise en Charge du Transsexualisme), ces équipes travaillent en réseau et partagent leur expérience pour collaborer et améliorer la prise en charge globale des personnes. Depuis 2013, la prise en charge des enfants et des adolescents s'est progressivement mise en place avec la constitution d'équipes pédiatriques spécialisées. Parallèlement à cette évolution médicale, il existe une évolution sociétale conduisant à englober le Transsexualisme dans une entité plus large, la Dysphorie de Genre, nécessitant de bien évaluer les personnes prises en charge dont les demandes et les attentes diffèrent. La prescription de l'hormonothérapie fait l'objet de recommandations, qu'il s'agisse de l'instauration du traitement après évaluation psychiatrique et décision collégiale, ou des modalités et de la surveillance du traitement. Le suivi à long terme est indispensable pour évaluer les bonnes pratiques.

La prise en charge endocrinologique des personnes ayant une dysphorie de genre ne se limite pas à la « simple prescription » de l'hormonothérapie mais s'inscrit dans la globalité de leur prise en charge. Il est donc important que l'endocrinologue ait toutes les informations nécessaires pour accompagner et aider ces personnes dans les différentes étapes de leur transition.

Diagnostic et parcours de soin

Comme cela est recommandé par la WPATH (*World Professional Association for Transgender Health*) et par la SOFECT (Société Française d'Etude et de Prise en charge du Transsexualisme), la prise en charge doit être assurée par une équipe multidisciplinaire avec des intervenants spécialisés dans la dysphorie de genre. La personne consultant pour une dysphorie de genre est informée des différentes étapes de son parcours de soins comme cela est précisé dans la charte de la SOFECT (www.sofect.org).

Ce parcours comporte 6 phases :

1. Phase d'évaluation diagnostique et pronostique assurée par les psychiatres et les psychologues de l'équipe
2. Confirmation collégiale (RCP) d'éligibilité à la demande de traitement hormonal et modalités de prise en charge
3. Hormonothérapie féminisante ou masculinisante, accompagnement des transformations induites
4. Confirmation collégiale (RCP) d'éligibilité à la demande d'un traitement chirurgical et modalités de prise en charge
5. Transformation chirurgicale
6. Suivi postopératoire

Le consentement par les personnes prises en charge à la transmission des informations les concernant entre les différents membres de l'équipe est une condition préalable importante.

Par ailleurs l'équipe médicale peut être amenée à accompagner la personne prise en charge dans son expérience de vie

réelle. Dans cette expérience, la vie progressive dans le statut social désiré permet à chacun de tester sa capacité adaptative, la congruence de ses attentes et de son vécu, sa motivation à poursuivre ses démarches de transformation malgré les difficultés légales, économiques, socio-professionnelles, amicales et familiales que cela peut induire.

Si un certain nombre de personnes ont déjà un rôle social et une apparence en congruence avec leur identité psychologique, d'autres peuvent rencontrer plus de difficultés et de peurs à en assumer les conséquences et ont besoin de plus de temps et d'accompagnement.

Il est cependant recommandé que la personne prise en charge ait débuté et assumé cette expérience de vie réelle avant de procéder à des transformations physiques irréversibles.

Le soutien de l'entourage et l'accompagnement par un psychiatre ou un psychologue qualifié sont bénéfiques pour assurer une adaptation de rôle de genre réussie [1].

Rôle des psychiatres et des psychologues

La prise en charge par les psychiatres et les psychologues est capitale et va permettre une évaluation diagnostique et également pronostique indispensable avant toute prescription d'hormonothérapie.

Rôle des endocrinologues

L'endocrinologue intervient au cours de 3 étapes lors de la prise en charge :

- Lors de l'évaluation et de l'accompagnement psychiatrique avec la réalisation d'un bilan clinique, endocrinologique et biologique.
- Après la décision d'éligibilité à l'hormonothérapie prise lors d'une RCP pour la prescription initiale du traitement.
- Pour assurer le suivi et la surveillance du traitement.

La consultation initiale permet de retracer la biographie, de rechercher les antécédents médicochirurgicaux personnels et familiaux et aussi de discuter avec la personne des effets attendus de l'hormonothérapie. L'entretien est mis à profit pour aborder la fiabilité et les nuances à apporter aux informations obtenues éventuellement sur internet et également pour mettre en garde les personnes contre la tentation et les risques de l'automédication.

Un examen clinique est réalisé et complété par des examens complémentaires associant un bilan métabolique et biologique complet, des dosages hormonaux, une étude du caryotype et des explorations échographiques (pelvienne ou testiculaire).

Ce bilan permet d'évaluer l'état clinique initial du patient, notamment la présence éventuelle de facteurs de risque, et de rechercher la présence de pathologies intercurrentes pouvant contre-indiquer l'hormonothérapie ou nécessiter une adaptation de celle-ci ou une surveillance particulière. L'impact et les conséquences de l'hormonothérapie sur la fertilité doivent également être évoqués.

Rôle des chirurgiens

Le chirurgien examine la personne prise en charge et lui apporte les informations relatives aux interventions chirurgicales de

transformations génitales et des caractères sexuels : nature et techniques, résultats attendus, modalités d'hospitalisation, aléas thérapeutiques et risques de complications, contre-indications éventuelles. Le chirurgien doit également détecter les attentes irréalistes des patients afin d'éviter les déceptions postopératoires.

Autres

Chaque membre de l'équipe peut se mettre en relation avec les médecins traitants habituels de la personne prise en charge, avec son accord, afin d'obtenir éventuellement des informations complémentaires et également de les tenir informés de l'avancée de son parcours.

Les proches, s'ils le souhaitent et en accord avec la personne prise en charge, peuvent rencontrer l'équipe pour poser leurs questions et parler de leurs éventuelles inquiétudes.

Éligibilité à la demande de traitement hormonal

Comme cela est précisé dans la charte de la SOFECT, les dossiers sont examinés lors de RCP au cours desquelles l'équipe s'assure :

- que le diagnostic de dysphorie de genre est confirmé,
- que le désir de transformation corporelle et de statut social de la personne prise en charge pour atténuer sa dysphorie de genre est stable et qu'elle accepte la phase d'évaluation du THC et en comprend la nécessité,
- que la personne prise en charge a bien reçu et compris l'information délivrée concernant les différentes étapes de la THC et que son consentement éclairé à s'engager volontairement dans son parcours est confirmé,
- qu'il n'existe aucune contre-indication pour l'hormonothérapie et que si tel était le cas, une information et une justification lui seraient données,
- que les éventuels facteurs de vulnérabilité ne nécessitent pas une durée plus importante d'observation et /ou de stabilisation.

Une décision collégiale est alors prise (RCP) :

- Si la personne prise en charge est éligible et remplit les critères de nécessité de soins, l'hormonothérapie est débutée.
- Si des facteurs de vulnérabilité sont mis en évidence, il pourra être nécessaire de poursuivre la phase d'évaluation et mettre en place un accompagnement avant d'envisager l'instauration du traitement hormonal.
- Si l'intensité d'une dysphorie nécessitant des soins n'est pas confirmée, l'hormonothérapie n'est pas préconisée. La personne se verra proposer un accompagnement si elle le souhaite et les justifications lui en seront données.

Il est important d'insister sur l'information de la personne prise en charge et sur l'obtention du consentement éclairé en s'assurant que les bénéfiques, les risques psychologiques et physiques, ainsi que les conséquences psychosociales ont été bien compris.

Hormonothérapie

L'hormonothérapie comporte 2 phases qui peuvent être mises en place de manière séquentielle :

- Le blocage des hormones du sexe d'origine
- L'administration des hormones du sexe désiré

Les personnes sont informées que le traitement sera poursuivi à long terme et nécessitera un suivi. Chez les personnes FtM, l'androgénotherapie est exceptionnellement arrêtée ; chez les personnes MtF, l'arrêt de l'œstrogénotherapie sera discuté au cas par cas.

La personne est également informée qu'il s'agit d'une prescription hors AMM, tant que le changement d'état civil n'a pas été prononcé.

A ce jour aucun essai clinique contrôlé de longue durée sur les protocoles hormonaux masculinisants ou féminisants n'a été conduit pour évaluer la sécurité ou l'efficacité des changements physiques induits. Néanmoins il faut citer l'étude multicentrique prospective du Réseau

Européen d'Etude de la Dysphorie de Genre (*European Network for the Investigation of Gender Congruence*) qui ne retrouve pas d'évènements notables survenus mais dont le suivi ne porte que sur un an [2].

Les modalités de prescriptions doivent tenir compte des recommandations publiées par l'Endocrine Society initialement en 2009 et qui ont été réactualisées en 2017 [3]. Préalablement à 2009, les équipes référentes avaient publié des articles concernant les traitements hormonaux et leurs conséquences [4-5]. Plus récemment, en 2015, une revue de la littérature a été publiée par Meriggiola [6, 7]. Bien évidemment, les prescriptions devront tenir compte d'éventuelles nouvelles données issues d'études de la littérature.

Hormonothérapie chez les personnes MtF

Schéma thérapeutique

Le traitement associe de façon le plus souvent séquentielle un traitement antiandrogénique et une œstrogénothérapie. Les antiandrogènes vont favoriser une dévirilisation et seront arrêtés après la chirurgie. L'œstrogénothérapie est associée dans un second temps et sera poursuivie à long terme.

Les antiandrogènes

L'acétate de cyprotérone est l'antiandrogène le plus couramment utilisé en France et en Europe à une posologie de 50 à 100 mg. Les agonistes du GnRh peuvent également être prescrits à raison d'une injection mensuelle ou trimestrielle.

Les autres antiandrogènes (spironolactone, finastéride ou flutamide) sont peu efficaces et très peu utilisés en pratique courante [6, 7].

Les progestatifs n'ont pas d'efficacité démontrée ni sur le développement mammaire, ni sur la baisse du taux de testostérone libre [8]. Leur utilisation est de plus controversée en raison de leur rôle incertain dans le développement de la glande mammaire et du risque potentiel d'augmentation de cancer du sein et également du risque cardiovasculaire mis en évidence dans l'étude de la Women's health [9, 10].

L'œstrogénothérapie

L'œstrogénothérapie est prescrite pour induire les caractères sexuels secondaires féminins.

Les œstrogènes injectables ne sont plus commercialisés en France en raison des risques thromboemboliques et cardiovasculaires; cependant certaines patientes notamment originaires d'Amérique du Sud continuent à s'en procurer.

L'Ethinyl Oestradiol n'est plus prescrit en raison de l'augmentation du risque thromboembolique comme cela a été rapporté dans de nombreuses études [3, 11, 12].

L'œstrogénothérapie prescrite actuellement est le 17bêta œstradiol par voie orale (à la posologie de 2 à 4 mg), transdermique ou percutanée (à une posologie équivalente); la voie transcutanée a l'avantage de délivrer des taux stables et de ne pas subir d'effet de premier passage hépatique diminuant ainsi le risque thromboembolique [11-13]. En pratique la voie transcutanée est recommandée chez les personnes de plus de 40 ans, fumeuses, ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ou ayant une séropositivité HIV [2, 3].

Effets féminisants attendus

Les effets observés associent une diminution de la pilosité, un développement mammaire, une diminution de la libido, un assèchement de la peau, une redistribution de la masse grasse avec une augmentation de la graisse sous-cutanée et une prise de poids, une diminution de la masse maigre et de la force musculaire; la voix reste inchangée pouvant nécessiter le recours à une prise en charge phoniatrice [3].

Le développement mammaire débute dans les 3 à 6 premiers mois après l'initiation des œstrogènes et est maximal après 2 ans [14]. En moyenne dans la littérature 50 à 60% des patientes jugent le résultat insuffisant et ont recours à une mammoplastie [15]. L'effet sur la pilosité commence à apparaître après 4 mois de traitement mais reste modeste particulièrement sur le visage et l'abdomen nécessitant le recours à des épilations laser et/ou électrique [16].

Il est important de bien expliquer aux personnes prises en charge que l'hormonothérapie ne modifiera pas leur squelette

et notamment pas la pomme d'Adam dont la réduction est pratiquée lorsqu'elle est proéminente [17].

Hormonothérapie chez les personnes FtM

Schéma thérapeutique

Un traitement progestatif en continu est habituellement prescrit assez tôt dans le parcours de soin de la personne prise en charge pour atténuer voire supprimer les règles.

L'androgénothérapie existe sous différentes formes :

- Orale : l'Undécanoate de testostérone dont l'absorption est variable avec une imprégnation androgénique modeste et donc peu utilisé en pratique.
- Injectable : Enanthate de testostérone ou l'Undécanoate de Testostérone qui a l'avantage d'avoir une longue durée d'action mais n'est pas remboursée.
- Voie percutanée (gel ou patch), mais onéreuse et non remboursée.

En pratique, c'est donc l'Enanthate de testostérone qui est prescrit; l'inconvénient de cette formule est de générer un pic supraphysiologique de testostérone dans les jours suivant l'injection avec une diminution significative entre la deuxième et la troisième semaine.

Il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie pour limiter notamment les effets sur l'humeur et de privilégier ensuite des doses plus faibles à des intervalles plus fréquents, habituellement 1/2 ampoule tous les 15 jours, ce qui atténue également les bouffées de chaleur souvent rapportées après la chirurgie lorsque les injections sont trop espacées (18-12).

Effets masculinisants attendus

Durant les 3 à 6 premiers mois, l'androgénothérapie peut favoriser une acné et une peau grasse mais à long terme peu de patients restent gênés [2].

Après 6 mois de traitement les effets observés associent une redistribution de la masse grasse, une augmentation de la masse et la force musculaires, un développement de la pilosité et une rauçité de la voix [3,

19]. Il existe également une hypertrophie clitoridienne [10, 21] et une augmentation de la libido.

L'androgénothérapie favorise également une aménorrhée, en pratique déjà observée sous traitement progestatif souvent préalablement prescrit.

Une chute des cheveux avec une alopecie androgénique est également observée et s'accroît avec la durée du traitement [21]. Ces effets masculinisants sont rapportés dans l'étude prospective européenne récente évaluant les effets à 1 an de l'androgénothérapie prescrite chez 53 personnes FtM [2].

Effets secondaires et risques

Peu d'études de cohorte ont été publiées et beaucoup de données concernant les risques à long terme de l'hormonothérapie proviennent de la publication de «case report». Récemment des revues de la littérature ont repris les grandes études et les case report publiés. Les résultats suggèrent l'absence d'augmentation de la morbidité dès lors que les règles de bonnes prescriptions de l'hormonothérapie sont respectées [6, 7, 22, 23].

Effets sur la fertilité

Population MtF

Les antiandrogènes inhibent de façon réversible la spermatogénèse. L'exposition prolongée aux œstrogènes s'accompagne d'une diminution de la spermatogénèse et d'une azoospermie secondaires à l'insuffisance gonadotrope [24, 25] mais cet effet semble également réversible [26]. Il n'y a cependant pas d'études réalisées sur la spermatogénèse et la fertilité après arrêt de l'hormonothérapie.

Population FtM

L'effet de la testostérone sur la fonction ovarienne est réversible [27] mais la récupération d'une folliculogénèse normale peut prendre 3 à 24 mois diminuant alors les effets virilisants obtenus sous traitement [28]. Récemment Light et son équipe ont rapporté des grossesses menées à terme chez 41 FtM non opérés, dont 25 avaient été traités par testostérone avec un retour

de cycles dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement [28]. Ces cas d'«hommes enceints» soulèvent des questions éthiques et juridiques qui ne sont pour l'instant pas abordées.

Surveillance

La surveillance est établie tout au long de la prise en charge des personnes traitées selon les recommandations actuelles établies par l'Endocrine Society et qui ont été réactualisées en 2017 [3]. Le suivi clinique permet d'évaluer l'imprégnation hormonale, de rechercher d'éventuels effets secondaires et d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaires en insistant sur la nécessité de maintenir une bonne hygiène de vie et d'encourager le sevrage tabagique.

Il est important de maintenir une liaison avec le médecin traitant.

Avant la chirurgie

Comme cela a été précédemment précisé un bilan biologique, métabolique et hormonal est pratiqué avant la prescription de l'hormonothérapie.

La recherche systématique de thrombophilies n'est pas recommandée mais réservée aux personnes ayant des facteurs de risque (antécédents personnels ou familiaux de pathologies thromboemboliques, obésité, tabagisme) [29]. Après l'instauration du traitement il est recommandé d'assurer un suivi clinique avec des dosages biologiques hépatiques, métaboliques et hormonaux tous les 3 mois durant la première année puis de l'espace ensuite tous les 6 mois à 12 mois. Une ostéodensitométrie est recommandée chez les personnes jugées à risque d'ostéoporose (antécédent fracturaire, antécédent familial, corticothérapie ou hypogonadisme prolongés).

Population MtF

L'objectif thérapeutique est de maintenir des taux de testostéronémie inférieurs à 1,9 nm /L et d'œstradiolémie idéalement entre 200 et 750 nm/L.

La surveillance du taux de PRL est conseillée tous les 6 à 12 mois et une IRM hypophysaire est recommandée en cas d'hyperpro-

lactinémie ne se normalisant pas avec une diminution des doses d'œstrogènes.

Population FtM

L'objectif thérapeutique est de maintenir des taux d'œstradiolémie inférieurs à 185 nm/L et de testostéronémie entre 10 et 24 nm/L ; les dosages de testostéronémie doivent être pratiqués au milieu des injections avec l'énanthate de testostérone, en fin d'injection avec l'undécanoate de testostérone et à n'importe quel moment après une semaine de traitement avec les formes transdermiques. La surveillance de la NFS doit être assurée. Le dépistage du cancer du sein et la surveillance des organes génitaux internes doivent être réalisés tant que la mastectomie et l'hystérectomie avec ovariectomie n'auront pas été pratiquées [30].

Après la chirurgie

La nécessité du suivi à long terme est indispensable et bien spécifiée dès le début de leur prise en charge. L'hormonothérapie est ajustée en fonction de l'âge et des comorbidités.

Le suivi est assuré annuellement associant un examen clinique, un bilan biologique hépatique, métabolique et hormonal, complétés par des examens propres à chaque sexe.

Il est actuellement préconisé d'effectuer une ostéodensitométrie après l'âge de 60 ans ou en cas de mauvaise observance de l'hormonothérapie après gonadectomie.

La question qui se pose est celle de l'âge à partir duquel l'arrêt de l'hormonothérapie doit être envisagée et il n'y a pas actuellement de données disponibles pour y répondre en l'absence d'études de suivi à long terme après 65 ans. En pratique, après 65 ans, en l'absence de contre-indication, l'hormonothérapie est le plus souvent maintenue, adaptée à chaque personne et aux plus faibles posologies maintenant une balance bénéfique /risque favorable pour les personnes prises en charge.

Particularités du suivi de la population MtF

La surveillance du taux de PRL est poursuivie de façon espacée en moyenne tous les 2 ans.

Le dépistage du cancer de la prostate est recommandé en tenant compte des recommandations de la population masculine générale et en restant prudent dans l'interprétation des taux de PSA dans cette situation de privation androgénique.

Le dépistage du cancer du sein doit être réalisé en cas de facteur de risque identifié en tenant compte des recommandations de la population féminine générale [31].

Particularités du suivi de la population FtM
Le contrôle de la NFS est effectué pour surveiller le taux d'hématocrite.

Prise en charge des adolescents

Généralités et Définition

Les enfants et les adolescents exprimant une dysphorie de genre doivent être pris en charge par des équipes spécialisées, multidisciplinaires, pédopsychiatriques et endocrino-pédiatriques. Les premières consultations dans l'évaluation clinique et la prise en charge des questions d'identité sexuée chez l'enfant et l'adolescent se sont développées depuis les années 1950 initialement aux Etats-Unis, puis au Canada, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne.

En France, la création de consultations spécialisées « identité sexuée » s'est mise en place depuis 2013. Cette prise en charge permet aux enfants et aux adolescents ayant des questionnements identitaires, avec ou sans trouble du développement sexuel, une évaluation diagnostique, une information, et le cas échéant des soins. Cela permet également d'accompagner et d'aider les familles qui se retrouvent souvent désemparées face à la souffrance et aux interrogations de leurs enfants.

Les critères diagnostiques de la dysphorie de genre chez l'enfant et l'adolescent sont référencés dans le DSM-5 en spécifiant si la dysphorie de genre s'accompagne ou non d'une anomalie de la différenciation sexuelle. La dysphorie de genre se manifeste par une non conformité marquée entre le genre vécu et le genre assigné durant au moins 6 mois et recouvrir 6 des 8 critères suivants, le premier étant obligatoire :

- Désir marqué ou conviction d'être de l'autre genre

Préférence marquée pour les vêtements typiques de l'autre genre

- Forte préférence pour incarner les rôles de l'autre genre dans les jeux
- Forte préférence pour les jouets et les activités de l'autre genre
- Forte préférence pour les camarades de jeu de l'autre genre
- Rejet des jouets ou activités du genre d'assignation
- Rejet de son anatomie sexuelle
- Désir pour les caractères sexuels de l'autre sexe

Une des principales différences entre les enfants et les adolescents est la proportion de sujets chez lesquels la dysphorie va persister à l'âge adulte. En effet selon les études longitudinales faites chez les enfants prépubères (principalement les garçons) adressés à des services spécialisés pour évaluation de la dysphorie de genre, seulement 6 à 23 % des sujets ont une dysphorie de genre persistante à l'âge adulte [32, 33].

Des études plus récentes concernant toujours les enfants, filles et garçons, ont montré un taux de persistance de la dysphorie de genre à l'âge adulte entre 12 et 27 % [34-35]. Chez les adolescents, la persistance à l'âge adulte semble être plus élevée ; il n'y a cependant pas d'étude prospective officielle menée.

Néanmoins, une étude longitudinale incluant 70 adolescents ayant un diagnostic de dysphorie de genre et dont la puberté a été bloquée par un traitement hormonal, rapporte que tous ont poursuivi leur parcours avec une hormonothérapie puis une chirurgie de réassignation [36].

Il faut également noter que le sex ratio diffère entre les enfants et les adolescents pris en charge. Parmi les enfants dysphoriques de moins de 12 ans suivis médicalement le sex ratio garçon / fille va de 6/1 à 3/1 [37]. Parmi les adolescents dysphoriques de plus de 12 ans sous suivi médical, le sex ratio garçon/fille est proche de 1/1 [38].

Prise en charge

La prise en charge est individualisée dans une approche pluridisciplinaire, pédopsychiatrique et endocrino-pédiatrique. Cela va permettre d'évaluer la situation clinique,

de rechercher un trouble du développement sexuel associé, une comorbidité éventuelle, puis accompagner l'enfant ou l'adolescent dans son développement psycho-affectif. Il est en effet essentiel de faciliter son intégration familiale, sociale et scolaire, de réduire la souffrance et de prévenir un risque post traumatique.

Cette prise en charge comporte plusieurs étapes :

Une phase d'évaluation clinique pédo-psychiatrique et endocrino-pédiatrique :

Il s'agit de confirmer ou non le diagnostic de dysphorie de genre, d'établir la présence éventuelle d'une anomalie de la différenciation sexuelle ou de comorbidité associée. Cette évaluation clinique est complétée par la réalisation de dosages hormonaux (inutiles chez les enfants prépubères), d'un caryotype et /ou d'une échographie pelvienne, ce qui permet également d'aider les adolescents ou les enfants et leurs parents dans leur réflexion et leur compréhension. Il est également nécessaire d'évaluer le retentissement psycho-affectif, familial et social associé.

Ces consultations permettent également d'aborder les différentes phases de la prise en charge, les traitements médicaux possibles, les effets attendus réversibles et irréversibles et les effets secondaires potentiels de ces traitements.

Enfin les adolescents et leurs parents sont mis en garde sur la fiabilité des informations recueillies sur internet et sur les dangers de l'automédication.

Une phase d'accompagnement psychologique et social :

Les enfants, les adolescents et leur famille sont suivis régulièrement en consultation ; les familles ont en effet un rôle essentiel pour améliorer la santé psychologique et le bien-être de leurs enfants [39, 40].

Un partenariat avec l'école est souvent nécessaire, pour faciliter l'intégration et parfois permettre, notamment chez les adolescents, l'usage d'un prénom choisi et correspondant au genre désiré.

Une psychothérapie individuelle et familiale peut être proposée pour permettre la

construction de l'identité dans les meilleures conditions possibles.

La phase de suppression pubertaire :

L'équipe de Cohen-Kettenis aux Pays-Bas a été pionnière en Europe pour assurer une prise en charge des jeunes patients.

L'Amsterdam Gender Identity Clinic a développé un protocole permettant de supprimer le développement pubertaire du sexe natal à l'aide des analogues de la GnRH, utilisés dans le traitement des pubertés précoces [41, 42].

Ce traitement est discuté en RCP après confirmation du diagnostic.

Pour un consentement éclairé de l'adolescent et de sa famille, il est recommandé que les adolescents expérimentent un début de puberté correspondant au stade 2 ou 3 de l'échelle de Tanner soit vers l'âge de 12 ans.

Deux raisons motivent et justifient ce blocage pubertaire : cela permet, d'une part de poursuivre l'exploration de la non conformité de genre en évitant l'angoisse du développement pubertaire, et d'autre part, de faciliter la transition en évitant le développement de caractères sexuels secondaires difficiles ou impossibles à inverser si l'adolescent poursuit sa réassignation sexuelle.

La suppression pubertaire est un traitement réversible dont la prescription ne conduit pas inévitablement à une transition sociale ou à une réassignation.

En revanche supprimer ou laisser évoluer la puberté ne sont pas des actes neutres.

D'un côté le fonctionnement de la vie ultérieure peut être compromis par le développement des caractères sexuels secondaires irréversibles ; de l'autre, les conséquences des analogues de la GnRH notamment sur la croissance et la minéralisation osseuse ne sont pas évalués ; même si les premiers résultats de cette approche avec des adolescents suivis depuis 10 ans sont prometteurs [41] les effets à long terme ne pourront être évalués que lorsque les premiers patients traités auront atteint un âge suffisamment avancé pour permettre des études comparatives.

Par ailleurs les adolescents MtF doivent être informés que le traitement peut

conduire à une insuffisance de tissu pénien pour une vaginopoièse par inversion de la peau pénienne nécessitant alors des techniques alternatives comme l'utilisation de greffe d'un lambeau cutané ou colique.

L'hormonothérapie féminisante ou masculinisante

La décision de débiter le traitement hormonal est prise en RCP et est actuellement discutée chez les adolescents à partir de l'âge de 16 ans.

Le consentement du mineur et le double consentement parental est requis.

Chez les adolescents ayant eu une suppression pubertaire, l'hormonothérapie est prescrite à une posologie progressivement croissante, similaire aux traitements utilisés dans les inductions pubertaires chez les patients agonadiques ou ayant un hypogonadisme hypogonadotrope, tout en poursuivant les analogues de la GnRH [3, 41].

Chez les adolescents pris en charge en fin de puberté ou pubères (stades 4 ou 5 de Tanner), l'hormonothérapie sera similaire à celle proposée chez les adultes en privilégiant des posologies progressivement croissantes [41].

Il est essentiel que cette prescription et le suivi rapproché soient assurés par l'endocrinopédiatre en étroite collaboration avec le pédopsychiatre.

Transition Adolescents – Adultes

L'accompagnement de l'adolescent vers l'âge adulte nécessite une collaboration entre les équipes pédiatriques et adultes.

Les chirurgies ne doivent être envisagées qu'à partir de l'âge de 18 ans selon les recommandations actuelles ; la limite de l'âge doit être un critère minimum, mais pas une indication en soi d'intervention active. Les personnes doivent avoir vécu au moins 12 mois dans le rôle de genre congruent avec leur identité de genre.

Changement d'état civil

Les personnes prises en charge sont confrontées à de nombreuses difficultés d'organisation dans leur vie sociale et professionnelle.

Antérieurement, la demande de rectification d'état civil était accordée par les magistrats des Tribunaux de Grande Instance dès lors que certaines conditions étaient respectées ; dans les faits, les juges ont accordé le changement d'état civil aux personnes qui avaient subi une THC avec ablation des organes génitaux.

Depuis novembre 2016, sous l'influence des milieux associatifs et de la Cour Européenne des Droits de l'Homme, la loi de modernisation de la justice du XXI^{ème} siècle permet d'une part la déjudiciarisation du changement de prénom et d'autre part la facilitation du changement d'état-civil. Dorénavant le changement de prénom se fait auprès d'un officier d'état civil. Quant au changement d'état civil, s'il reste judiciairisé, il s'est démedicalisé. En effet ce texte stipule que toute personne majeure ou mineure émancipée « qui démontre par une réunion suffisante de faits que la mention relative à son sexe à l'état civil ne correspond pas à celui dans lequel elle se présente et dans lequel elle est connue peut en obtenir la modification » devant un Tribunal de Grande Instance sans nécessairement avoir eu recours à une hormonothérapie ou à des interventions chirurgicales.

Reproduction – Parentalité

Les personnes prises en charge peuvent avoir eu des enfants avant d'avoir débuté leur parcours ou envisager une adoption. En France, le recours à la PMA est actuellement possible et réservé aux couples formés par une femme cis-genre et un homme FtM ayant eu une transformation hormonochirurgicale avec changement d'état civil.

L'équipe pionnière de cette prise en charge est celle du CECOS de l'hôpital Cochin qui a ouvert depuis 1999 une prise en charge pour ces couples et dont Colette Chiland a rapporté l'expérience des 10 premières années [43] ; il y a eu à ce jour environ 60 naissances.

Cependant certaines personnes sont demandeuses d'avoir recours à la PMA en utilisant leurs propres gamètes et des cas

de regrets d'incapacité à avoir des enfants biologiques après transformation hormonochirurgicale ont été rapportés [44]. Cela a conduit la WPATH et l'*Endocrine Society* à recommander que les personnes soient informées sur la possibilité d'effectuer une cryopréservation de gamètes avant de débuter l'hormonothérapie ou *a fortiori* de pratiquer une gonadectomie même si initialement cette demande n'est pas formulée notamment par les personnes jeunes prises en charge [45]. Il faut noter que les adolescents prépubères pris en charge et traités n'auront pas de gamétogénèse et pour préserver leur fertilité, il faudrait effectuer des prélèvements de tissu ovarien ou testiculaire, ce qui n'est pas pratiqué en France.

En France le Défenseur des droits a été saisi par quelques personnes MtF engagées dans un parcours de transition et qui s'étaient vues opposer par des CECOS des décisions de refus à la suite de demandes d'autoconservation de leurs gamètes formulées en application des dispositions de l'article L.2141-11 du Code de la santé publique formulé en 2011.

Cet article stipule que « Toute personne dont la prise en charge est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation des gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. »

La nature et la finalité de ses actes ont été précisées dans la liste des procédés biologiques régulièrement utilisés en AMP publiée par l'Agence de la Biomédecine en 2013 soulignant que la cryopréservation ou la congélation des tissus germinaux concernaient les individus dont la fertilité risquait « d'être altérée par une pathologie ou un traitement toxique pour ses cellules ou son tissu germinal ».

Le Défenseur des droits a recueilli les observations des associations requérantes ainsi que celles des personnes concernées par ces décisions puis a demandé les ob-

servations du président de la Fédération française des CECOS et a sollicité la réflexion de l'Ordre national des médecins, de l'Agence de la biomédecine, de l'Académie nationale de médecine et du comité consultatif national d'éthique (CCNE).

En octobre 2015 le Défenseur des droits s'est prononcé dans le cadre strict de sa saisine et a formulé un avis sur l'interprétation de l'article L.2141-11 du code de la santé publique considérant que « L'article L.2141-11 du code de la santé publique doit pouvoir être interprété comme permettant aux personnes qui s'engagent dans un parcours de transition de l'homme vers la femme, de se prévaloir de ses dispositions. »

Cela soulève néanmoins des questions entre l'identité parentale et l'identité procréative et des enjeux sociétaux résultant de ce mode de procréation. A ce jour l'autoconservation des gamètes n'est pas encore réalisée par les CECOS dans ce cadre.

Conclusion

La prise en charge des personnes ayant une dysphorie de genre, quelque soit l'âge, doit rester un travail d'équipe multidisciplinaire avec des praticiens investis. L'accompagnement des personnes par un psychiatre formé à la problématique de la dysphorie de genre est indispensable pour l'évaluation diagnostique et pronostique.

En endocrinologie, les études de suivi à long terme restent nécessaires pour évaluer les bonnes pratiques particulièrement chez les enfants et les adolescents dont la prise en charge est récente.

Avec l'évolution des demandes et de certaines revendications dans la prise en charge de la dysphorie de genre, les médecins vont se trouver confrontés à des enjeux sociétaux, éthiques et juridiques où il paraît nécessaire que chacun des protagonistes s'informe, échange et assume ses responsabilités.

C. Brémont Weill
catherine.bremont@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Bocking WO. Psychotherapy and the real life experience: From gender dichotomy to gender diversity. *Sexologies*. 2008; 17:211-24.
2. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med* 2014; 11:1999-2011.
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Gooren LJ, et al. Endocrine treatment of Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:3869-3903.
4. Dahln M, Feldman JL, Goldberg JM, Jaber A. Physical aspects of transgender endocrine therapy. *International Journal of Transgenderism* 2006; 9:111-34
5. Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:337-42.
6. Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:597-606.
7. Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of transpeople part II. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transwomen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:607-15.
8. Meyer WJ, 3rd, Webb A, Stuart CA, et al. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav* 1986; 15:121-38
9. Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:197-202.
10. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-33.
11. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:635-42.
12. Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5723-29.
13. Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A, et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia*. 2014; 46:791-95.
14. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3467-73.
15. Knezevich EL, Viereck LK, Drincic AT. Medical management of adult transsexual persons. *Pharmacotherapy* 2012; 32:54-66.
16. Giltay EJ, Gooren LJ. Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2913-21.
17. McNeill EJ. Management of the transgender voice. *J Laryngol Otol* 2006; 120:521-23.
18. Zucker KJ, Bradley SJ, Owen-Anderson A, et al. Is gender identity disorder in adolescents coming out of the closet? *J Sex Marital Ther* 2008; 34:287-90
19. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A, et

- al. Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *J Sex Med* 2008; 5:2442-53.
20. Mueller A, Haerberle L, Zollver H, et al. Effects of intramuscular testosterone undecanoate on body composition and bone mineral density in female-to-male transsexuals. *J Sex Med* 2010; 7:3190-98.
21. Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR, et al. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol.* 2004; 180:107-12.
22. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; a review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol* 2015; 2:55-60.
23. Brémont Weill C. Dysphorie de genre: La place de l'endocrinologue Correspondance en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition 2017 Septembre XXI(7): 140-150
24. Sapino A, Pagani A, Godano A, Bussolati G. Effects of estrogens on the testis of transsexuals: a pathological and immunocytochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 411:409-14.
25. Lubbert H, Leo-Rossberg I, Hammerstein J. Effects of ethinyl estradiol on semen quality and various hormonal parameters in a eugonadal male. *Fertil Steril* 1992; 58:603-608.
26. Payer AF, Meyer WJ, 3rd, Walker PA. The ultrastructural response of human Leydig cells to exogenous estrogens. *Andrologia* 1979; 11:423-36.
27. Van Den Broecke R, Van Der Elst J, Liu J, et al. The female-to-male transsexual patient: a source of human ovarian cortical tissue for experimental use. *Hum Reprod* 2001; 16:145-47.
28. Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM, Kerns JL. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1120-27.
29. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8:979-86.
30. Gooren LJ, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females. *J Sex Med* 2008; 5:765-
31. Weyers S, De Sutter P, Hoebeke S, et al. Gynaecological aspects of the treatment and follow-up of transsexual men and women. *Facts Views Vis Obgyn* 2010; 2:35-54.
32. Cohen Kettner PT. Gender identity disorder in DSM? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:391-391.
33. Zucker KJ, Bradley SJ. Gender identity disorder and psychosexual problems in children and adolescents. New York, London : Guilford ; 1995.
34. Drumond KD, Bradley SJ, Peterson-Badali M, Zucker KJ. A follow-up study of girls with gender identity disorder. *Dev Psychol* 2008; 44: 34-45.
35. Wallien MSC, Cohen-Kettenis PT. Psychosocial outcome of gender-dysphoric children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:1413-23.
36. de Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med* 2011; 8:2276-83.
37. Zucker KJ. Gender identity development and issues. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America.* 2004; 13(3):551-68, vii.
38. Cohen-Kettenis PT, Plaffin F. Transgenderism and intersexuality in childhood and adolescence : Making choices. Thousand Oaks, CA : Sage 2003
39. Brill SA, Pepper R. The transgender child : A handbook for families and professional. Cleis Press Berkeley CA, 2008.
40. Lev AI. Transgender emergence : Therapeutic guidelines for working with gender-variant people and their families ; In Haworth Clinical Practice Press. Binghamton, NY, 2004.
41. Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in gender identity disorder: the Amsterdam experience. *Nature reviews Endocrinology.* 2011; 7(8):466-72.
42. Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment to Suppress Puberty in Gender Dysphoric Adolescents. *J Sex Med* 2016; 13:1125-32.
43. Chiland C. Pères d'un nouveau genre et leurs enfants. *La psychiatrie de l'enfant.* 2013; 56:97-125.
44. De Sutter P, Kira K, Verschoor A, Hotimsky A. The desire to have children and the preservation of fertility in transsexual women: A survey. *International Journal of Transgenderism* 2002; 6:215-21.
45. De Sutter P. Reproductive options for transpeople: Recommendations for revision the WPATH's standards of care. *International Journal of Transgenderism* 2009; 11:183-85.

Le métabolisme des lipoprotéines

Bruno Vergès

Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Hôpital du Bocage, CHU de Dijon
INSERM LNC-UMR 1231, Dijon

Mots clés: lipoprotéines, triglycérides, cholestérol, VLDL, LDL, HDL

Les lipoprotéines, en charge du transport des lipides insolubles dans le plasma, sont des particules sphériques dont le cœur hydrophobe est composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines. Les lipoprotéines sont en règle définies selon leur densité en chylomicrons, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*) et HDL (*High Density Lipoprotein*).

Les différentes lipoprotéines

Les différentes lipoprotéines sont définies en fonction de leur densité. Leur séparation est, en règle, réalisée par ultracentrifugation. Les chylomicrons flottent à une densité inférieure à 0,980 g/mL en ultracentrifugation et ne migrent pas en électrophorèse. Ils mesurent entre 800 et 10 000 Å et transportent les triglycérides exogènes d'origine intestinale. Les VLDL flottent entre les densités de 0,980 à 1,006 g/mL et migrent en position pré-beta en électrophorèse. Ils

mesurent entre 300 et 800 Å et transportent, avant tout, les triglycérides endogènes synthétisés dans le foie. Les IDL flottent entre les densités 1 006 et 1 019 g/mL et sont de plus petite taille que les VLDL. Les LDL flottent entre les densités 1,019 et 1,063 et migrent en position beta en électrophorèse. Les LDL mesurent entre 200 et 220 Å et transportent essentiellement du cholestérol. Les HDL flottent à une densité supérieure à 1,063 g/mL et migrent en position alpha en électrophorèse. Les HDL mesurent entre 70 et 100 Å et véhiculent principalement

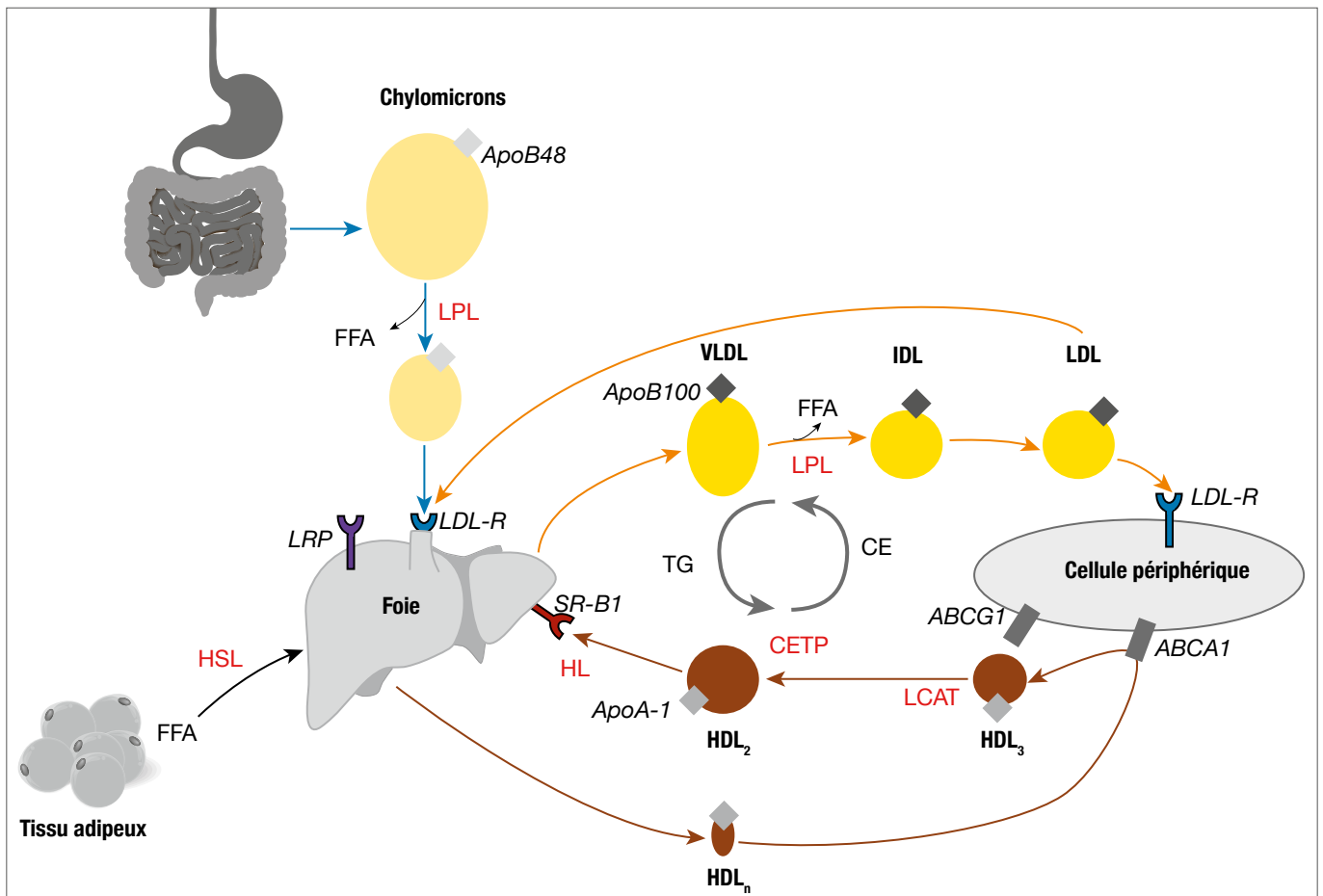


Figure 1. Schéma résumé du métabolisme des lipoprotéines. FFA : Free Fatty Acids (acides gras libres). LPL : Lipoprotéine Lipase. LDL-R : récepteur aux LDL. LRP : LDL-receptor Related Protein. HL : Hepatic Lipase. HSL : hormono-sensible lipase. CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein. CE : Cholesterol estérifié. TG : triglycérides. ABCA1 : ATP Binding Cassette Transporter A1. ABCG1 : ATP Binding Cassette Transporter G1. VLDL : Very Low Density Lipoprotein. IDL : Intermediate Density Lipoprotein. LDL : Low Density Lipoprotein. HDL : High Density Lipoprotein. HDLn : HDL naissante.

du cholestérol qu'elles ramènent au foie en vue de sa dégradation.

Les différentes voies du métabolisme des lipoprotéines sont résumées sur la Figure 1 [1].

Voie exogène : chylomicrons et chylomicron-remnants

Au cours de la digestion, les lipides alimentaires sont hydrolysés dans le tube digestif, sous l'action de la lipase, en cholestérol libre, acides gras et phospholipides. Ceux-ci sont véhiculés, sous forme de micelles vers la paroi du tube digestif où s'effectue leur absorption. Le cholestérol libre pénètre dans la cellule intestinale grâce à l'action du transporteur NPC1L1 (*Nieman Pick di-*

sease C1 like 1). Dans l'entérocyte, le cholestérol libre est rapidement estérifié sous l'action de l'ACAT (Acyl-CoA Cholestérol acyl transférase) [1]. Le cholestérol libre, non estérifié, pourra rejoindre la lumière intestinale sous l'action des transporteurs ABCG5/ABCG8 (Figure 2). Notons, par ailleurs, que les stérols végétaux (ou phytostérols) pénètrent aussi dans l'entérocyte par le transporteur NPC1L1 mais qu'ils sont rapidement redirigés vers la lumière intestinale via les transporteurs ABCG5/ABCG8 ce qui fait qu'une quantité très réduite de stérols végétaux est réellement absorbée par l'intestin et que le taux plasmatique de phytostérols est ainsi très faible. Les acides gras pénètrent dans l'entérocyte grâce aux transporteurs FATP (*Fatty Acid Transfer*

protein) et FABPpm (*plasma membrane Fatty Acid Binding Protein*). Les phospholipides sont absorbés dans l'entérocyte via le transporteur FABPpm (Figure 2).

Au sein de l'entérocyte, les différents composant lipidiques (cholestérol estérifié, phospholipides, triglycérides formés à partir des acides gras libres) se lient à l'apolipoprotéine B48 sous l'action de la MTP (*Microsomal Triglyceride Transfer protein*) afin de former les chylomicrons (Figure 1). Les chylomicrons, en charge du transport des lipides d'origine alimentaire, sont les lipoprotéines les plus larges. Ils sont composés de triglycérides (85-90%), d'esters de cholestérol, de phospholipides et d'apolipoprotéines (essentiellement apoB48 mais aussi apoA-I et apoA-IV).

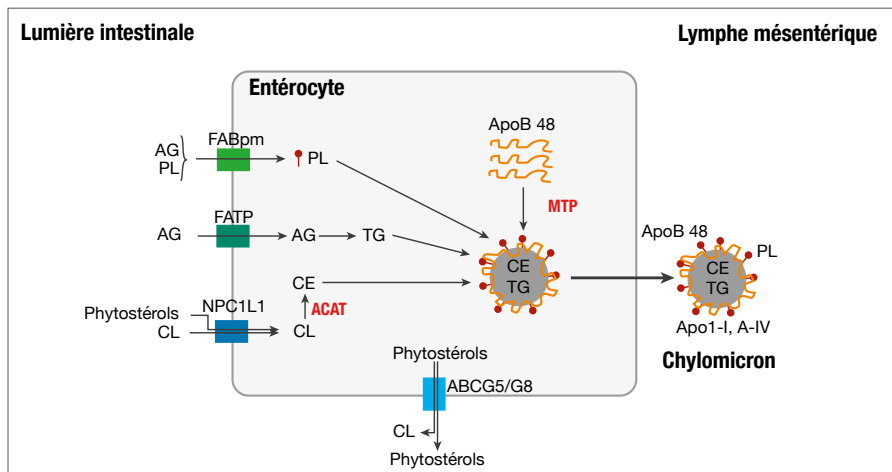


Figure 2. Absorption intestinale des lipides et synthèse des chylomicrons. Chol : cholestérol. TG : triglycérides. NPC1L1 : *Nieman Pick disease C1 like 1*. FATP : *Fatty Acid Transfer protein*. FABPm : *plasma membrane Fatty Acid Binding Protein*. ACAT : *Acyl-CoA Cholesterol Acyl Transferase*. MTP : *Microsomal Triglyceride Transfer protein*.

Les chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe d'où ils rejoignent la circulation sanguine. Dans le plasma, les chylomicrons distribuent, aux particules HDL, des apolipoprotéines A-I et A-IV, et, en échange, reçoivent des HDL des apolipoprotéines C-I, C-II, C-III et E. Dans la circulation, les triglycérides des chylomicrons sont rapidement hydrolysés sous l'effet d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, libérant des acides gras libres et donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en triglycérides appelées chylomicron-remnants. Ces dernières sont captées par le foie principalement à l'aide du récepteur LRP (*LDL-Receptor Related Protein*) et du récepteur au LDL. La lipoprotéine lipase est activée par l'apoC-II et inhibée par l'apoC-III.

Voie endogène : cascade VLDL-IDL-LDL

Les VLDL, sécrétées par le foie, sont composées majoritairement de triglycérides (55 à 65%). Elles contiennent aussi du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines (apoB-100, apoC-III, apoC-II, apoE). L'apoB-100 est l'apolipoprotéine majoritaire des VLDL. Dans l'hépatocyte, la formation des VLDL se déroule en 2 étapes. La première, qui se produit dans le réticulum endoplasmique granuleux, est caractérisée par la lipodation de l'apoB sous l'action de la MTP (*Microsomal Transfer Protein*),

donnant naissance aux pré-VLDL [2]. Au cours de la seconde étape, les pré-VLDL sont convertis en VLDL2 dans le réticulum endoplasmique par poursuite du processus de lipodation. Les VLDL2 quittent le réticulum endoplasmique dans des vésicules qui vont fusionner avec le Golgi. Au sein du Golgi, les VLDL2 peuvent éventuellement poursuivre leur lipodation aboutissant aux VLDL1, lipoprotéines de plus grande taille, sous l'action de différents agents comme l'ARF-1 (*ADP ribosylation factor 1*), la phospholipase D1 et ERK2 (*extracellular signal-regulated kinase 2*). Normalement les VLDL sont sécrétés essentiellement sous forme de VLDL2. En revanche, dans certaines situations cliniques (syndrome métabolique, diabète de type 2), il est observé une augmentation importante de la sécrétion de VLDL1, dont le caractère athérogène est plus élevé [3].

Dans la circulation, les triglycérides des VLDL sont hydrolysés, sous l'action de la lipoprotéine lipase, avec libération d'acides gras libres qui seront utilisés par les muscles et le cœur comme source d'énergie et qui seront stockés dans les adipocytes sous forme de triglycérides. Au cours de cette hydrolyse progressive des triglycérides, une partie de la surface des VLDL (comportant des phospholipides et des apolipoprotéines C et E) est transférée aux HDL. Cette cascade métabolique donne naissance aux

IDL, lipoprotéines de plus petite taille et moins riches en triglycérides. Environ 90% des IDL vont subir une poursuite de l'hydrolyse de leurs triglycérides, essentiellement sous l'action de la lipase hépatique, enzyme ayant une activité triglycéride lipase et phospholipase, aboutissant ainsi à la formation des LDL. Une petite partie des IDL est directement captée par le foie par l'intermédiaire des récepteurs aux LDL, voire des récepteurs LRP.

Les lipoprotéines LDL représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL. La lipoprotéine LDL est le transporteur majoritaire du cholestérol dans l'organisme, constituée d'un cœur comprenant du cholestérol estérifié et d'une zone périphérique composée de cholestérol libre, de phospholipides et d'une molécule d'apoB-100. L'apolipoprotéine B-100 joue un rôle essentiel dans la clearance des LDL permettant, par son intermédiaire, leur fixation sur les récepteurs aux LDL dont 70% est localisé sur les hépatocytes et 30% sur les autres cellules de l'organisme. Après fixation sur son récepteur, la lipoprotéine LDL est internalisée dans la cellule avec son récepteur par endocytose sous forme d'endosomes. Ces derniers peuvent ensuite fusionner avec des lysosomes contenant des enzymes protéolytiques. Après internalisation dans la cellule, le LDL-récepteur est soit recyclé et redirigé vers la membrane cellulaire, soit dégradé dans les lysosomes. La *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) joue un rôle majeur dans la régulation du LDL-récepteur en favorisant sa dégradation par les lysosomes dans la cellule plutôt que son recyclage vers la membrane cellulaire [4]. La captation de lipoprotéines LDL par la cellule a pour conséquence une augmentation du cholestérol libre dans la cellule, qui active son estérification (par stimulation de l'activité de l'ACAT [AcylCoA Cholestérol Acyl Transférase]), qui réduit sa propre synthèse, en inhibant l'HMGC0A réductase, et diminue l'expression des récepteurs aux LDL.

Lipoprotéines HDL

Les lipoprotéines HDL jouent un rôle essentiel dans la voie de retour du cholestérol

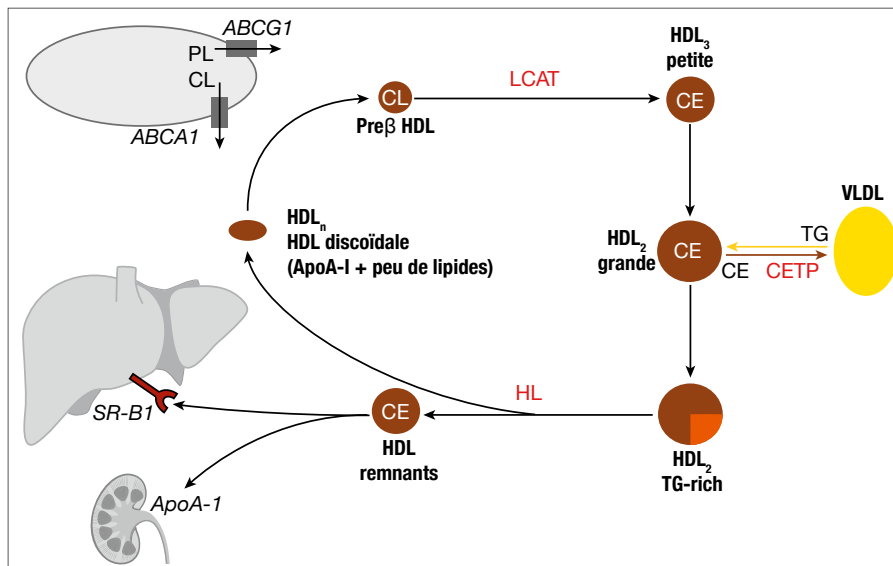


Figure 3. Métabolisme des HDL. HDL : High Density Lipoprotein. HDL_n : HDL naissante. VLDL : Very Low Density Lipoprotein. CE : Cholestérol estérifié. CL : Cholestérol libre. TG : triglycérides. PL : phospholipides. ABCA1 : ATP Binding Cassette Transporter A1. ABCG1 : ATP Binding Cassette Transporter G1. LCAT : Lecithin Cholesterol Acyl Transferase. HL : Hepatic Lipase. CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein. SR-B1 : Scavenger Receptor Class B type 1.

vers le foie. Elles ont aussi des propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes, anti-apoptotiques, anti-thrombotiques et vasodilatatrices. C'est pour toutes ces raisons qu'elles sont considérées comme antiathérogènes et cardioprotectives. Elles sont sécrétées par le foie et l'intestin sous forme de particules discoïdales (HDL naissantes) quasiment dépourvues de lipides et contenant des apolipoprotéines (essentiellement l'apoA-1). Dans la circulation, ces HDL naissantes reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL et vont capter du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme, incluant les macrophages [5, 6]. Le transfert du cholestérol intracellulaire vers les particules HDL fait intervenir des transporteurs spécifiques, principalement ABCA1 (ATP Binding Cassette Transporter A1) et secondairement ABCG1 [7]. Au sein des particules HDL, le cholestérol libre est estérifié sous l'action de la LCAT (*lecithin:cholesterol acyltransferase*). Les esters de cholestérol ainsi formés vont se loger au cœur de la lipoprotéine libérant de la place en périphérie pour continuer à recevoir du cholestérol. Ainsi, progressi-

vement les HDL de petite taille (HDL3) vont accroître leur contenu lipidique pour donner naissance aux HDL2 (HDL de grande taille). Au cours de leur métabolisme, les HDL2 vont, sous l'action de la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), recevoir des triglycérides en provenance des lipoprotéines riches en triglycérides (Chylomicrons, VLDL) en échange de cholestérol estérifié. Les HDL2 vont ensuite subir un catabolisme intra-vasculaire, sous l'action de la lipase hépatique, et ainsi donner naissance à des particules HDL-remnants captées, au niveau du foie, par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique SR-B1 (*Scavenger Receptor Class B type 1*).

Les protéines de transfert des lipides

Le métabolisme des lipoprotéines est sous l'influence de protéines de transfert des lipides qui favorisent les échanges lipidiques entre les différentes lipoprotéines. Parmi celles-ci, la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) et la PLTP (*Phospholipid Transfer Protein*) jouent un rôle important. La CETP facilite le transfert des triglycérides des VLDL

vers les LDL et les HDL en échange de celui du cholestérol estérifié des HDL et LDL vers les VLDL. L'activité de la CETP est augmentée par les triglycérides, les acides gras libres et certains phospholipides (phosphatidylcholine). La PLTP circule essentiellement liée aux HDL. Elle favorise le transfert de phospholipides entre les différentes lipoprotéines, et est particulièrement impliquée dans le transfert des phospholipides des VLDL vers les HDL.

Données générales sur la régulation du métabolisme lipidique

Le métabolisme des lipoprotéines subit une régulation fine à différents niveaux par plusieurs agents. Nous présentons ici sommairement les principaux facteurs modulant le métabolisme lipidique.

Récepteurs nucléaires et protéine de régulation SREBP1c

Plusieurs récepteurs nucléaires (PPAR, LXR, FXR) et la protéine SREBP sont d'importants modulateurs du métabolisme lipidique.

1. Les récepteurs PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) : Les récepteurs PPAR α et PPAR γ sont activés par les acides gras, ainsi que par certains médicaments (agonistes PPAR α ou fibrates, agonistes PPAR γ ou glitazones). Ils modulent l'expression de nombreux gènes du métabolisme lipidique (apoA-I, apoA-II, Lipoprotéine lipase, ABCA-1, SR-B1, apoC-III, différents gènes impliqués dans la lipogénèse et l'oxydation des acides gras...) [8].

2. Le récepteur LXR (*Liver X Receptor*) Le récepteur LXR, activé par les oxystérols, augmente la lipogénèse et l'expression de SREBP1c.

3. Le récepteur FXR Le récepteur FXR, activé par les acides biliaires, contrôle le cycle entérohépatique des acides biliaires, inhibe la lipogénèse et stimule le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, VLDL).

4. La protéine de régulation SREBP1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) SREBP1c est activé entre autre par les stérols. Une fois activée, SREBP1c augmente l'expression des gènes de la lipogenèse et de la synthèse du cholestérol. Par ailleurs, SREBP1c augmente l'expression du récepteur aux LDL [9].

Acides gras

Les acides gras modulent le métabolisme lipidique par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires: PPAR, SREBP1c, LXR, etc...

Les acides gras saturés augmentent le LDL-cholestérol. Les acides gras poly-insaturés omega-6 diminuent le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Les acides gras poly-insaturés omega-3 diminuent les triglycérides. Les acides gras mono-insaturés (oléique, par ex.) diminuent le LDL-cholestérol et augmentent le HDL-cholestérol.

Les adipocytokines : adiponectine

Des données de plus en plus nombreuses indiquent que certaines adipocytokines pourraient avoir un effet direct sur le métabolisme lipidique. Ceci est particulièrement vrai pour l'adiponectine, sécrétée par le tissu adipeux et dont le taux plasma-

tique est diminué au cours des états d'insulino-résistance et du diabète. Le taux plasmatique d'adiponectine est, dans les études humaines, corrélé de façon positive avec le HDL-cholestérol et de façon négative avec les triglycérides plasmatiques. Des études indiquent que l'adiponectine accélère le catabolisme des VLDL et ralentit le catabolisme des HDL [10].

Les hormones : rôle primordial de l'insuline

Plusieurs hormones telles que les hormones thyroïdiennes, l'œstradiol, la testostérone, l'hormone de croissance, le glucagon, les catécholamines modulent le métabolisme lipidique. Mais c'est l'insuline qui est l'hormone dont l'influence sur le métabolisme lipidique est la plus marquée. En effet, l'insuline inhibe la lipase hormono-sensible adipocytaire réduisant ainsi le taux plasmatique d'acides gras libres. L'insuline inhibe directement la production hépatique des VLDL. Elle active la lipoprotéine lipase, favorisant ainsi le catabolisme des triglycérides. Elle augmente l'expression du récepteur aux LDL et du récepteur LRP [1].

B. Vergès
bruno.verges@chu-dijon.fr

RÉFÉRENCES

1. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 2015; 58:886–99.
2. Olofsson SO, Stillemark-Billton P, Asp L. Intracellular assembly of VLDL: two major steps in separate cell compartments. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10:338–45.
3. Vergès B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010; 211:353–60.
4. Cui C-J, Li S, Li J-J. PCSK9 and its modulation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2015; 440:79–86.
5. Ji A, Wroblewski JM, Cai L, de Beer MC, et al. Nascent HDL formation in hepatocytes and role of ABCA1, ABCG1, and SR-BI. *J Lipid Res* 2012; 53:446–55.
6. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006; 116:3090–100.
7. Oram JF, Lawn RM. ABCA1. The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res* 2001; 42:1173–9.
8. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2011; 2:236–40.
9. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie* 2004; 86:839–48.
10. Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1364–69.

ATELIERS

La dénutrition

Jean Claude Desport^{1,2,3}, Pierre Jésus^{1,2,3}, Philippe Fayemendy^{1,3}

¹ Unité de Nutrition

² Centre de Spécialité de l'Obésité (CSO) du Limousin, CHU Dupuytren, Limoges

³ Inserm UMR 1094 NET, Faculté de Médecine, Limoges

Mots clés : dénutrition

La dénutrition touche 4 à 10 % des personnes âgées à domicile, 15 à 40 % d'entre elles en institution médicosociale, et 30 à 50 % des personnes hospitalisées. Ses conséquences sont multiples et parfois sévères. Connaître les principaux facteurs de risque permet souvent de prévenir l'apparition de la dénutrition. Les critères de dénutrition les plus simples et les plus aisément utilisables sont l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et la perte de poids. La prise en charge passe avant tout par des apports per os enrichis et/ou des compléments nutritionnels oraux, puis en cas d'inefficacité ou d'impossibilité, par la nutrition entérale si le tube digestif est utilisable, voire la nutrition parentérale. Cette dernière technique constitue le dernier recours, du fait de sa dangerosité.

La dénutrition constitue un vrai problème de santé publique, avec des prévalences évaluées entre 4 à 10 % à domicile, 15 à 40 % en institution médicosociale de type Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) et 30 à 50 % en établissement de santé [1-3]. Entre deux et six millions de personnes en France sont dénutries [4, 5].

Elle est très souvent sous-évaluée ou ignorée, d'où de possibles défauts à la fois de prise en charge (PEC) et de codage, avec un retentissement médico-économique notable. En Europe, le coût de la dénutrition a été évalué en 2015 à 170 milliards d'euros par an, représenté en grande partie par le coût de PEC des personnes âgées dénutries [4].

Les questions fondamentales à se poser devant un patient dénutri

La dénutrition résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme, avec un bilan net négatif [6]. Elle peut donc avoir diverses causes, qu'il est cependant possible

de regrouper en trois grandes catégories [7]. Face à un patient dénutri, repérer ces causes est fondamental.

Les insuffisances d'apport alimentaire constituent la première catégorie, que l'apport soit per os, par voie digestive par sonde (nutrition entérale) ou par voie veineuse ou sous-cutanée (nutrition parentérale). Les excès de dépense ou les pertes d'énergie et/ou de protéines sont la seconde catégorie, et l'association des deux (insuffisances d'apport associées + excès de dépenses ou de pertes) la troisième catégorie. En pratique, c'est cette dernière qui est probablement la plus fréquente dans les pays occidentaux. Chacune des catégories peut en elle-même avoir de multiples causes (Tableau 1).

Ainsi, lors du cancer, le fort retentissement psychologique lié à la maladie et la libération de cytokines anorexigène constituent deux facteurs de réduction des apports alimentaires, et certaines cytokines sont responsables d'une augmentation de la dépense énergétique de repos, donc d'une augmentation des dépenses [8]. Les traitements peuvent également avoir des effets secondaires néfastes tels qu'une anorexie,

des nausées et vomissements, des diarrhées, des troubles du goût ou de l'odorat.

Les conséquences de la dénutrition

Elles sont graves et multiples, aussi bien en termes de santé des personnes que du point de vue médico-économique (Figure 1, page suivante) [7, 9].

Les masses musculaire, grasse, osseuse sont réduites, la masse viscérale est préservée dans un premier temps, puis dégradée elle aussi, le tout pouvant conduire au décès. De multiples fonctions sont altérées, depuis la croissance chez l'enfant et l'adolescent, les possibilités physiques (avec réduction de la force, de l'équilibre, donc de l'autonomie), les capacités de défense contre les infections, les possibilités de cicatrisation (après une blessure, après chirurgie mais aussi en cas d'escarre), jusqu'à des fonctions organiques plus spécifiques (réduction des capacités digestives d'absorption, dégradation de la fonction myocardique, de la fonction musculaire respiratoire, augmentation du risque de fractures), la libido et la fertilité, et même l'état psychologique

Tableau 1. Exemples de troubles pouvant conduire à une réduction des apports alimentaires ou à une augmentation des dépenses ou des pertes d'énergie et de protéines.

	Causes	Conséquences
Insuffisance d'apport alimentaire	Dégradation de l'état psychologique Troubles de la déglutition Troubles de la salivation Troubles de l'odorat Handicap	Anorexie Réduction volontaire de la prise alimentaire Prise alimentaire difficile Prise alimentaire difficile Difficultés à faire les courses et les repas, à ingérer la nourriture, etc.
	Inflammation, infection Constipation Médicaments (ex : morphiniques)	Anorexie Anorexie Anorexie, troubles digestifs
Excès de dépense d'énergie ou excès de pertes	Inflammation, infection Hyperthyroïdie, maladie de Charcot, accident vasculaire dans la première semaine, états de stress sévères Maladie de Parkinson, chorée de Huntington, déambulation lors des démences ou de l'anorexie mentale Diarrhées par malabsorption ou maldigestion, vomissements, entéropathies exsudatives Diabète non équilibré, syndrome néphrotique	Augmentation de la dépense énergétique de repos Augmentation de la dépense énergétique de repos et +/- d'activité physique Augmentation de la dépense énergétique d'activité physique
	Brulures, plaies étendues, escarres	Augmentation des pertes énergétiques et/ou protéiques Augmentation des pertes énergétiques et/ou protéiques Augmentation des pertes énergétiques et/ou protéiques

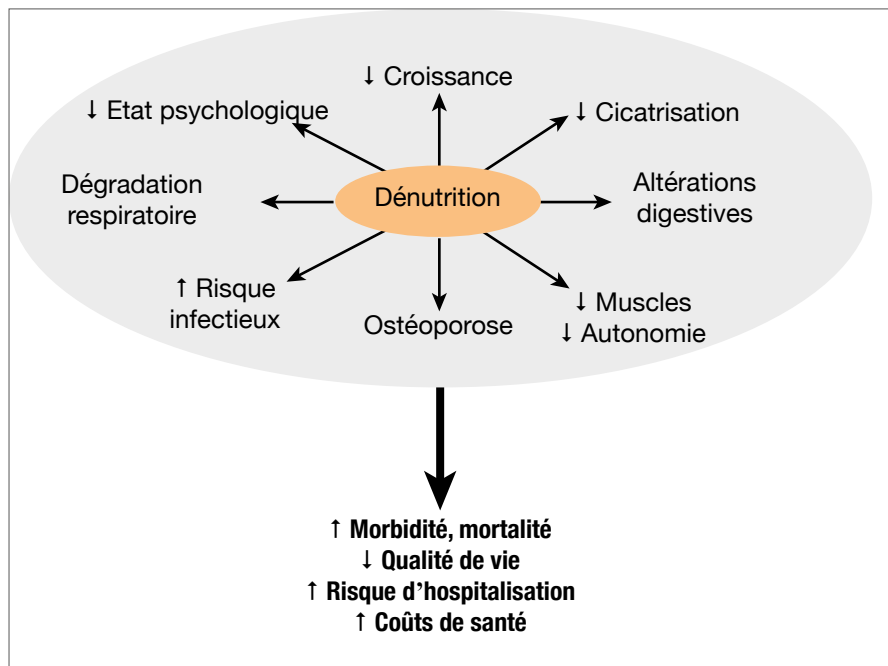


Figure 1. Principales conséquences de la dénutrition.

peut être atteint (augmentation de l'anxiété, de la dépression, réduction des capacités de mémoire, facilitation de la survenue d'une maladie d'Alzheimer).

Dans de nombreux cas, les conséquences de la dénutrition initient un cercle vicieux qui aggrave la situation, et qu'il faudra rompre.

Par exemple, pour un patient dénutri qui doit subir une intervention chirurgicale lourde réglée, le risque de complication de type infection ou lâchage d'anastomose augmente, tous facteurs qui par eux-mêmes majorent la dénutrition [10].

Finalement, la dénutrition augmente le

risque de morbi-mortalité, donc le risque d'hospitalisation, altère la qualité de vie des patients et majore les coûts de santé.

Les situations à risque de dénutrition

Elles sont nombreuses, en particulier chez les personnes âgées [1, 3] (Tableau 2). Cependant, contrairement à une idée reçue, les populations en grandes difficultés socio-économiques (personnes vivant dans la rue ou ayant des revenus très faibles) sont plus atteintes que la population générale par l'excès de poids que par la dénutrition [11]. Reconnaître ces situations constitue une base pour la prévention, que ce soit à domicile, en institution ou en établissement de santé ou médico-social. Un patient en situation de risque doit bénéficier d'une évaluation, et si besoin d'une PEC. Pour les personnes non âgées dénutries, c'est le Médecin Généraliste qui est l'interlocuteur privilégié. En revanche, pour les personnes âgées, il existe en France hors secteur médicalisé de multiples structures qui participent à la prévention, comme les associations ou les sociétés d'aide aux personnes à domicile, les structures municipales ou territoriales de type centres d'action sociale, les mutuelles ou les caisses d'assurance ma-

ladié. Des plateformes médicalisées d'appui gérontologique à domicile sont aussi présentes, qui intègrent le plus souvent une évaluation nutritionnelle simple dans l'évaluation globale du patient, et auxquelles les Médecins Généralistes peuvent faire appel. Enfin, en région Nouvelle Aquitaine, un réseau de santé ARS spécialisé dans l'alimentation et la nutrition (réseau Limousin Nutrition : LINUT) est actif [12].

Les modalités de diagnostic de la dénutrition

La détermination du statut nutritionnel doit être systématique à la première consultation en ville, à l'entrée en établissement de santé ou médico-social, et être accompagnée d'une évaluation des apports alimentaires (quantitative et qualitative), car ceci conditionne les modalités de PEC [1, 3]. Une surveillance et un traçage du poids sont recommandés à chaque consultation en ville, toutes les semaines à tous les mois à l'hôpital selon l'évolution aiguë ou chronique de l'affection, une fois par mois en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) [1]. Le diagnostic de la dénutrition est basé sur

la présence d'un des critères de la Haute Autorité de Santé (HAS), en sachant qu'un seul critère suffit pour établir le diagnostic [1, 3]. Les principaux critères sont :

- Chez l'enfant l'Indice de Masse Corporelle (IMC),
- Chez l'adulte (18-70 ans) la variation de

poids, l'IMC, l'albuminémie, la préalbuminémie,

- Chez la personne âgée (âge ≥ 70 ans) la variation de poids, l'IMC, l'albuminémie, la préalbuminémie, le Mini Nutritional Assessment® (MNA®) [1, 3, 6] (Tableau 3).

Tableau 2. Situations à risque de dénutrition chez la personne âgée. D'après [1, 3]. EHPAD : établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes ; TCA : troubles du comportement alimentaire ; AVC : accidents vasculaires cérébraux ; SEP : sclérose en plaques ; SLA : sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) ; MNM : maladies neuromusculaires.

Facteurs favorisants	Exemples
Problèmes sociaux et environnementaux	Isolement/ deuils/ entrée à l'hôpital ou en EHPAD
Problèmes bucco-dentaires	Problèmes dentaires ou gingivaux/ xérostomie/ candidose/ dysgueusie
Troubles de déglutition	Origines principales : ORL et neurologiques
Pathologies psychologiques/ psychiatriques	Dépression/ démences/ TCA
Autres troubles neurologiques	AVC/ Parkinson/ SEP/ SLA/ MNM
Médicaments au long cours	Polymédication/ corticoïdes au long cours/ antalgiques
Affections aiguës ou chroniques décompensées	Cancer/ infections/ fractures/ chirurgie/ escarres/ constipation
Dépendance dans la vie de tous les jours	Pour faire les courses / préparer les repas / s'alimenter
Régimes restrictifs	Hyposodé/ amaigrissant/ diabétique/ hypocholestérolémiant/ sans résidu

Tableau 3. Critères de dénutrition en fonction de l'âge [1, 3, 6].

		Enfant	Adultes (18-70 ans)	Personnes âgées (≥ 70 ans)
Perte de poids	Dénutrition		$\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois	$\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
	Dénutrition sévère		$\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois	$\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois
Indice de Masse Corporelle (IMC)	Dénutrition	< 3 ^e percentile de la distribution du carnet de santé	$\leq 18,5^*$	≤ 21
	Dénutrition sévère			≤ 18
Albuminémie**	Dénutrition		< 30 g/L	< 35 g/L
	Dénutrition sévère		< 20 g/L	< 30 g/L
Préalbuminémie**	Dénutrition		50-110 mg/L	50-110 mg/L
	Dénutrition sévère		< 50 mg/L	< 50 mg/L
MNA®**				< 17 ou MNA® SF ≤ 7

* La limite usuelle en France, de même que celle de l'Organisation Mondiale de la santé, est à 18,5, alors que la limite de codage du Ministère de la Santé est à 17, pour une raison non connue.

** Interprétation difficile si CRP > 15 mg/L ; ** MNA® : Mini Nutritional Assessment® avec six critères initiaux, score > 12 : pas de dénutrition, < 12 : nécessité de faire le score global avec 12 critères supplémentaires, score global > 23,5 : pas de dénutrition, 17-23,5 : risque de dénutrition, < 17 : dénutrition ; MNA® SF : Mini Nutritional Assessment® Short Form à six critères, score ≥ 12 : pas de dénutrition, 8-11 : risque de dénutrition, 0-7 : dénutrition.

Le poids doit être obtenu en sous-vêtements. Le calcul de la variation de poids nécessite d'avoir un poids initial de référence, qui est parfois de détermination peu aisée. En cas de pathologie aiguë, on se réfère au poids avant la pathologie [1], ou au poids usuel stable.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est obtenu par la formule $IMC = \text{poids en kg} / \text{taille en mètre au carré}$. La taille doit être la taille mesurée (et non déclarée), en position debout ou, si incapacité du patient à se tenir debout, par mesure des segments (membres inférieurs + abdomen et thorax + cou et tête). Chez la personne âgée, on peut utiliser les formules de Chumlea à partir de la hauteur de genou (HG) : Taille pour les femmes (cm) = $84,88 - 0,24 \times \text{âge (ans)} + 1,83 \times HG \text{ (cm)}$; taille pour les hommes (cm) = $64,19 - 0,04 \times \text{âge (ans)} + 2,03 \times HG \text{ (cm)}$.

Le poids et l'IMC peuvent être des critères mis en échec, en particulier en cas de stockage hydrique avec œdèmes déclives qui compense la perte de muscle et de masse grasse. Il est nécessaire d'éliminer en premier lieu les causes classiques d'œdèmes (insuffisance cardiaque, surcharge hydrique, insuffisance veineuses, hypoalbuminémie par insuffisance hépatique ou fuite rénale, etc.). Les œdèmes de dénutrition sont liés à des troubles de la perméabilité vasculaire avec fuite liquidienne interstitielle, et ils surviennent s'il y a association d'un état inflammatoire avec libération de cytokines, d'un déficit en éléments antioxydants et d'un déficit protéino-énergétique [13]. La dénutrition avec œdèmes, ou kwashiorkor, est rare dans les pays occidentaux, mais doit être dépistée, car elle est de pronostic plus mauvais que s'il y a un amaigrissement corporel global avec baisse du poids et de l'IMC.

Chez l'enfant, le critère de base à utiliser est l'IMC, qui signe une dénutrition s'il est < 3^e percentile de la distribution présentée par les courbes du carnet de santé. D'autres critères (rapport taille/âge ou poids/taille) peuvent être utilisés en seconde intention ou en consultation pédiatrique spécialisée [2]. L'albuminémie et la préalbuminémie sont d'interprétation délicate, du fait de

nombreuses situations qui peuvent faire baisser leur valeur indépendamment de l'état nutritionnel [1] : état inflammatoire, insuffisance hépatique, pertes protéiques digestives ou rénales, hyperhydratation en rapport avec une insuffisance rénale ou cardiaque ou avec des perfusions, etc. Les concentrations de ces protéines ne doivent donc être utilisées que si les causes autres que la dénutrition ont été éliminées, et leur utilisation en première intention chez la personne âgée n'est pas recommandée [3]. Le score MNA® est spécifique de la personne âgée. Il est d'application souvent délicate si le patient est porteur de troubles cognitifs, et il est consommateur de temps car il nécessite d'obtenir au minimum l'IMC, la variation de poids, l'évaluation de la prise alimentaire dans les mois précédents, l'évaluation de la motricité et de l'état de stress et neuropsychologique [3].

Le bilan de l'état nutritionnel doit inclure une évaluation de la prise alimentaire et des boissons. Le recueil des prises alimentaires peut être fait par un diététicien, à partir soit d'un rappel de l'alimentation des 24 heures, ou de trois jours ou plus, soit d'un cahier d'enregistrement prospectif de l'alimentation, au jour le jour et en général sur des durées de trois à huit jours [14]. Les résultats sont obtenus à l'aide de logiciels spécifiques, et une enquête alimentaire de ce type demande du temps. En secteur de soins ou en EHPAD, les feuilles quotidiennes d'enregistrement alimentaire de type Programme National Nutrition Santé (PNNS) sont d'utilisation aisée, mais sont moins précises. De façon encore plus simple, on peut enfin utiliser aussi bien en ville qu'en secteur de soins une évaluation visuelle analogique de consommation alimentaire [15], graduée de zéro (« je ne mange rien du tout ») à 10 (« je mange comme d'habitude »), ou en ciblant uniquement la consommation du dernier repas principal de « je n'ai rien mangé » à « j'ai tout mangé » (par tranches de 25 %). L'alerte sera donnée (présence d'un risque de dénutrition) si le patient (ou l'entourage) note pour le premier critère un score < 7 ou pour le second un score $\leq \frac{1}{4}$ du repas.

La prise en charge de la dénutrition

Les besoins doivent être définis

Les besoins caloriques de base pour les adultes non âgés avec activité physique maintenue sont de l'ordre de 30 kcal/kg/j, et pour les personnes âgées de 30 à 40 kcal/kg/j [1]. En pratique, pour les personnes âgées malades et les personnes les plus âgées, pour l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) ces besoins sont probablement de l'ordre de 30 kcal/kg/j [16].

De plus, devant une dénutrition sévère, un jeûne d'au moins cinq jours, un alcoolisme, une chimiothérapie, un traitement par insuline, diurétique ou antiacide, un syndrome de renutrition est possible lors de la réalimentation, quelle que soit la voie d'apport. Il est défini comme la survenue de troubles graves de l'hydratation et des électrolytes sanguins (en particulier portant de manière non exclusive sur la phosphorémie), ainsi que des complications associées, lors de la renutrition de patients dénutris [17]. Le patient peut développer une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, des troubles du rythme, de multiples troubles neurologiques allant jusqu'au coma, une insuffisance respiratoire, une rhabdomyolyse, et biologiquement un déficit grave en phosphore, magnésium, potassium, vitamine B1, une hémolyse, une insuffisance hépatocellulaire. Les apports alimentaires doivent dans ce cas être bien plus bas lors de l'initiation de la renutrition (10 à 15 kcal/kg/j), puis progressivement croissants et ils doivent être accompagnés durant les premiers jours d'apports importants en phosphore, magnésium, potassium, vitamines et oligoéléments, ainsi que d'une surveillance clinique et biologique très attentive.

La répartition calorique est habituellement de 12-15 % en protéines, 30-35 % en lipides et 50-55 % glucides [18]. Concernant les apports spécifiques en protéines, le niveau d'apport proposé est de 1 à 1,6 g/kg/j [16]. Il est possible que, au moins chez la personne âgée, des apports « pulsés » (avec par exemple des quantités plus importantes lors du déjeuner et/ou du petit déjeuner) ou des apports protéiques chargés en protéines et acides aminés spécifiques (lactosérum, leu-

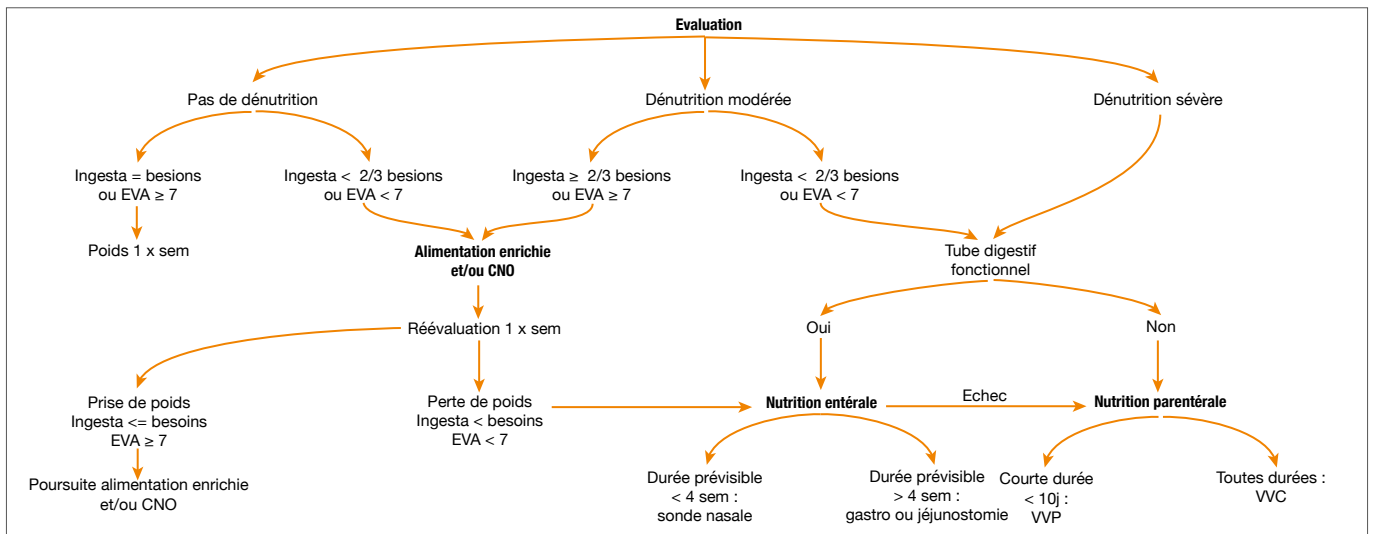


Figure 2. Logigramme de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) pour la prise en charge de la dénutrition (d’après 15]. EVA : échelle visuelle ou verbale analogique, CNO : compléments nutritionnels oraux, VVP : voie veineuse périphérique, VVC : voie veineuse centrale, *permet rarement de couvrir la totalité des besoins, **sauf PICC (*peripherally inserted central catheter*) : durée d’utilisation limitée à six mois.

Tableau 4. Stratégie de prise en charge nutritionnelle pour les personnes âgées [1, 15]. CNO : compléments nutritionnels oraux, NE : nutrition entérale.

Apports alimentaires spontanés	Statut nutritionnel		
	Normal	Dénutrition	Dénutrition sévère
Normaux	Surveillance	Conseils diététiques, alimentation enrichie, réévaluation à un mois	Conseils diététiques, alimentation enrichie et CNO, réévaluation à 15 jours
Diminués mais supérieurs à la moitié de l’apport habituel	Conseils diététiques, alimentation enrichie, réévaluation à un mois	Conseils diététiques, alimentation enrichie, réévaluation à 15 jours et si échec : CNO	Conseils diététiques, alimentation enrichie et CNO, réévaluation à une semaine et si échec : NE
Très diminués, inférieurs à la moitié de l’apport habituel	Conseils diététiques, alimentation enrichie, réévaluation à une semaine et si échec : CNO	Conseils diététiques, alimentation enrichie et CNO, réévaluation à une semaine et si échec : NE	Conseils diététiques, alimentation enrichie et NE d’emblée. Réévaluation à une semaine

ciné) aient une meilleure efficacité. Les besoins hydriques sont d’environ 30 mL/kg/j [19, 20], dont au moins 700 mL/j en boissons. A cause de la baisse de la sensation de soif chez la personne âgée, de la baisse également des capacités d’excrétion et de concentration des urines, d’un accès à l’eau parfois difficile (handicap), de troubles cognitifs, de troubles de déglutition, d’incontinences, de certains traitements comme les diurétiques, le risque de déshydratation doit toujours être pris en compte [20].

La gradation des méthodes de PEC à mettre en œuvre (Figure 2) [15]

Les principes de base de la PEC sont les suivants [1, 15] :

- L’utilisation de la voie orale, technique

la plus simple et la moins à risque, doit être priorisée autant que possible, avant de passer à la nutrition entérale, puis à la nutrition parentérale, technique la plus complexe et la plus dangereuse [1, 15]. La prescription initiale de la nutrition entérale est hospitalière, mais des adaptations sont possibles par le Médecin Généraliste après le 3^e mois. La prescription de nutrition parentérale est exclusivement hospitalière, donc n’est pas autorisée au Médecin Généraliste, qui peut cependant être amené à suivre un patient bénéficiant de cette technique. La stratégie de prise en charge spécifique aux patients âgés pouvant s’alimenter par la bouche est décrite par le tableau 4 [1, 15]. En cas de dénutrition sévère

associée à une prise alimentaire très diminuée, inférieure à la moitié de l’apport habituel, il faut proposer d’emblée une nutrition entérale, en association avec l’enrichissement alimentaire et les conseils diététiques, car les apports per os seront insuffisants pour corriger la dénutrition.

- Les conseils diététiques portent sur le respect de l’équilibre alimentaire, la mise en place de textures alimentaires adaptées aux éventuels troubles de la déglutition et des conseils d’enrichissement des apports. Des enrichissements sont souvent possibles de manière simple par ajout d’ingrédients riches en énergie et/ou en protéines (fromage, beurre, crème, viande hachée, œuf, sucre, lait

Tableau 5. Facteurs de risque de dénutrition pré et postopératoire, et gradation nutritionnelle périopératoire [10, 25].

Facteurs de risque de dénutrition	
Age > 70 ans Cancer ou hémopathie maligne Sepsis Pathologie chronique : digestive, insuffisance d'organe, maladie neuro-musculaire et polyhandicap, diabète, inflammation Infection HIV ou SIDA Antécédent de chirurgie digestive majeure ou de chirurgie bariatrique Etat dépressif, troubles cognitifs et démences Symptômes persistants : dysphagie, nausées, vomissements, satiété précoce, douleur, diarrhée, dyspnée	Chimio ou radiothérapie Corticothérapie depuis plus d'un mois Prise de plus de cinq médicaments
Grades nutritionnels	
Grade nutritionnel 1 (GN1)	Pas de dénutrition ET pas de facteur de risque de dénutrition ET chirurgie sans risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 2 (GN2)	Pas de dénutrition ET présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition OU chirurgie à risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 3 (GN3)	Présence d'une dénutrition ET chirurgie sans risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 4 (GN4)	Présence d'une dénutrition ET chirurgie à risque élevé de morbidité

en poudre, poudres de dextrines ou de protéines), que ce soit dans des plats salés ou sucrés.

- Les compléments nutritionnels oraux (CNO), le plus souvent enrichis à la fois en énergie et en protéines, sont disponibles sous forme de boissons, de crèmes, de gâteaux, de soupes ou de plats mixés et sont pris en charge à domicile par les caisses de sécurité sociale pour les patients dénutris. La meilleure tolérance aux CNO est habituellement obtenue avec une ou deux unités par jour [1, 15].
- Prendre en compte le contexte environnemental du patient est fondamental, que ce soit son autonomie vis-à-vis de l'alimentation, son état psychologique ou cognitif, ses possibilités financières, les capacités de son entourage à l'aider. A domicile, le Médecin Généraliste peut intervenir pour activer et/ou prescrire des aides diverses, souvent fondamentales.
- Dans tous les cas, les propositions thérapeutiques doivent être accompagnées d'explications claires, destinées aussi bien au patient qu'aux soignants et aux entourages.

Des situations spécifiques

La dénutrition chez les patients obèses

De manière évidente, le critère IMC n'est pas adapté pour les obèses. En revanche, la présence lors d'une maladie chronique d'une perte de poids involontaire dans les limites usuelles peut être un signe d'alarme, car c'est un facteur pronostique péjoratif de la maladie [21]. Il est possible que, pour les patients obèses, les dosages de l'albuminémie et/ou de la préalbuminémie aient un intérêt particulier, une fois les biais exclus.

La sarcopénie

La sarcopénie est définie par une perte de masse maigre associée à une altération fonctionnelle musculaire [21]. Elle s'applique souvent aux personnes âgées dénutries, mais peut également concerner les patients obèses. Ainsi, il est possible qu'en post-chirurgie bariatrique, une perte de poids très intense et rapide qui s'accompagne d'une altération majeure des capacités physiques reflète une sarcopénie et/ou un état de dénutrition. La définition d'un état de sarcopénie nécessite l'utilisation d'une part de tests fonctionnels (marche sur une

durée ou une distance donnée, handgrip test, etc.) et d'autre part de techniques de mesure de la masse musculaire comme le scanner L3, l'absorptiométrie biphotonique ou l'impédancemétrie. Cependant, alors que les tests fonctionnels sont aisément réalisables, les examens paracliniques ne sont pas utilisés en routine.

Les démences

En cas de démence, une renutrition est requise dès que le patient perd du poids de manière brutale, sous peine à la fois de voir apparaître rapidement les complications habituelles et d'aggraver les troubles centraux. Le schéma de prise en charge ne diffère pas du schéma général, s'il s'agit d'une démence légère ou modérée. En revanche, devant une démence sévère, les techniques de nutrition entérale et *a fortiori* de nutrition parentérale ne sont pas indiquées, car elles ont un rapport bénéfice/risque défavorable, les complications de ces techniques étant plus fréquentes [1, 15]. Un bon entourage du patient lors des repas, la pratique de la méthode du « manger-mains » sont alors particulièrement indiqués. Le « manger-mains » consiste à

favoriser la prise alimentaire de repas ou de collations qui sont déclinés en bouchées enrichies présentées de manière attrayante et colorée, avec souvent des textures gélifiées et qui sont accessibles même en dehors des repas [22]. Les entourages et les soignants doivent être informés de la non indication de la nutrition artificielle chez les déments sévères.

Les escarres

En présence d'escarres de stade III ou IV, ou multiples ou devant l'inefficacité des mesures usuelles, il est recommandé, en association aux soins de nursing d'utiliser des CNO enrichis en arginine [23]. Une aide diététique est utile.

Les troubles de la déglutition

Ils représentent un important facteur de risque de dénutrition, sont très fréquents lors des affections neurologiques ou ORL, et peuvent être dépistés grâce à un interrogatoire simple [24]. Pour une prise en charge optimale, des explorations sont nécessaires (type de trouble, textures et positions adaptés) en orthophonie ou en secteur spécialisé [24]. La mise en nutrition entérale peut être indiquée.

La période périopératoire

Pour les patients devant subir une chirurgie, les facteurs de risque de dénutrition ont été identifiés, qui sont précisés dans le tableau 5 [10, 25]. De plus, la dénutrition est déterminée par des critères simplifiés, qui sont [10, 25] :

- un IMC < 8,5 si l'âge est de moins de 70 ans, ou < 21 au-delà de 70 ans,
- ou une perte de poids récente d'au moins 10 %
- ou une albuminémie < 30 g/L quel que soit le niveau de concentration de la protéine C-Réactive

Le risque de complication postopératoire est dépendant à la fois de la présence d'une dénutrition, ou d'au moins un facteur de risque de dénutrition, et enfin du type d'intervention chirurgicale. Une gradation a pu être formalisée (Tableau 5), et les patients dénutris sont de grades nutritionnels GN3 et GN4 [10, 25]. Les patients GN3 doivent avoir une PEC nutritionnelle préopératoire

sans spécificité, et les patients GN4 doivent bénéficier d'une assistance nutritionnelle préopératoire d'au moins sept jours, de manière à recevoir au total 25 à 30 kcal/kg/j, et 1,2 à 1,5 g de protéines/kg/j [10, 25]. En cas de chirurgie digestive carcinologique lourde, l'assistance préopératoire doit utiliser durant cinq à sept jours une immunonutrition grâce à un produit enrichi en ARN, L-Arginine et acides gras oméga-3 (Oral Impact® ou Impact entéral® selon la voie d'alimentation possible). Cette immunonutrition doit être poursuivie en postopératoire jusqu'à reprise des apports per os. La procédure postopératoire doit être identique en cas de chirurgie carcinologique lourde des voies aérodigestives supérieures. En dehors de la chirurgie digestive carcinologique, pour les patients cancéreux GN3 et GN4, il faut instaurer dès les premières 24 heures un support nutritionnel.

JC. Desport, P. Jésus, P. Fayemendy
nutrition@unilim.fr,
pierre.jesus@chu-limoges.fr,
philippe.fayemendy@chu-limoges.fr

RÉFÉRENCES

1. HAS (Haute Autorité de Santé). Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. *Nutr Clin Metab* 2007; 21:120-33.
2. Preiser JC, Hiesmayr M, Beau P, de Luca A. Épidémiologie de la dénutrition chez le malade hospitalisé. In : *Traité de nutrition clinique*, SFNEP, Paris, 2016 ; pp. 633-46.
3. Raynaud-Simon A. Stratégie de dépistage et de prise en charge de la dénutrition : per-sonnes âgées. In : *Traité de nutrition clinique*, SFNEP, Paris, 2016 ; pp. 687-94.
4. Desport JC, Fayemendy P, Jésus P, Zazzo JF. Nutrition, assistance nutritionnelle et économie de santé. In : *Traité de nutrition clinique*, SFNEP, Paris, 2016 ; pp. 735-42.
5. Collectif de lutte contre la dénutrition. <https://www.luttecontreledenutrition.fr/>
6. Melchior JC, Hanachi M, Hankard R. Méthodes d'évaluation de l'état et du risque nutritionnel. In : *Traité de nutrition clinique*, SFNEP, Paris 2016 ; pp. 647-68.
7. Zazzo JF. Mécanismes et conséquences de la dénutrition. *Rev Prat* 2003; 53:248-53.
8. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance *Am J Clin Nutr* 2006; 83:735-43.
9. Preiser, Roulet M, Cheseaux M, Coti P. Conséquences de la dénutrition chez l'enfant et l'adolescent. Morbidité, mortalité, conséquences médico économiques. *Nutr Clin Metab* 2005; 19:207-13.
10. Aubert E, Bachmann P, Slim K, et al. Prise en charge nutritionnelle dans le parcours de soin péri-

opératoire. In : *Traité de nutrition clinique*, SFNEP, Paris, 2016; pp: 1105-24.

11. Alimentation et état nutritionnel des bénéficiaires de l'aide alimentaire. Etude Abena 2011-2012 et évolutions depuis 204-2005. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2013 Nutrition précarité. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/etudes/pdf/2013-abena2-rapport.pdf>
12. Desport JC, Fraysse JL, Massoulard A, et al. LINUT : un réseau de nutrition pour les personnes âgées. *Nutr Clin Metab* 2006; 20:142-44.
13. Briend A, Golden M. Malnutrition sévère de l'enfant. *Encycl Med Chir Elsevier, Paris, Endocrinologie Nutrition*, 10-377-A-10, 1997, 10 p.
14. Morin MC. Méthodes d'évaluation de la prise alimentaire. In : *Traité de nutrition clinique*, SFNEP, Paris, 2016 ; 721-34.
15. Bouteloup C, Thibault R. Arbre décisionnel du soin nutritionnel. *Nutr Clin Metab* 2014; 28:52-56.
16. ANSES. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'évaluation des besoins nutritionnels chez les personnes âgées fragiles ou atteintes de certaines pathologies afin de définir les références nutritionnelles permettant d'adapter leur prise en charge nutritionnelle. Saisine 2008-SA-0279. 9 janvier 2009. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2008sa0279.pdf>.
17. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition* 2014; 30:1448-55.
18. Szekely C. Recommandations nutritionnelles pour une personne âgée bien portante. In : *Traité de nutrition de la personne âgée*. SFNEP Springer, Paris 2009 ; pp.103-108.
19. Cynober L, Alix E, Arnaud-Battandier F, et al. Personnes âgées. In : *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, 3^e édition, Tec & Doc, Paris 2001:307-35.
20. Ferry M, Alix E. Métabolisme de l'eau et besoins hydriques de la personne âgée. In : *Traité de nutrition de la personne âgée*. SFNEP Springer, Paris 2009 :53-64.
21. Lahaye C, Gentes E, Farigon N, et al. Comment définir et diagnostiquer la dénutrition chez le sujet obèse ? *Nutr Clin Metab* 2017; 31:276-81.
22. Malerba G, Pop A, Rivasseau-Jonveaux T, et al. Nourrir un patient atteint de troubles neurocognitifs à l'hôpital et à domicile ? Le manger-mains : aspects pratiques. *Nutr Clin Metab* 2015; 29:197-201.
23. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) and Pan Pacific Pressure Injury Alliance (PPPIA). Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide, 2nd Edition, 2014. <http://www.npuap.org/wp-content/uploads/2014/08/Updated-10-16-14-Quick-Reference-Guide-DIGITAL-NPUAP-EPUAP-PPPIA-16Oct2014.pdf>.
24. Desport JC, Fayemendy P, Jésus P, Salle JY. Conduite à tenir devant des troubles de la déglutition. *Nutr Clin Metab* 2014; 28:221-24.
25. Chambrier C, Sztark F, goupe de travail de la SFNEP et de la SFAR. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». *Nutr Clin Metab* 2011 ; 25:48-56.

Orbitopathie dysthyroïdienne

Moncef Berhouma^{1,2}, Anne Laure Vie³, Philippe Imbert⁴, Françoise Borson-Chazot⁵, Céline Dekester⁶, Caroline Tilikete³, Franck Boutault⁶, Solange Grunenwald⁷, Claire Bournaud-Salinas⁸, Philippe Caron⁷

¹ Service de Neurochirurgie B – Hôpital neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon

² Laboratoire CREATIS - CNRS UMR5220 - INSERM U1206 – Université Lyon 1 - INSA

³ Service de neuro-ophtalmologie – Hôpital neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon

⁴ Ophtalmologie, Clinique du Parc et Consultation multidisciplinaire des orbitopathies dysthyroïdiennes - CHU Larrey – Toulouse

⁵ Service d'endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques - Hôpital Louis Pradel - Hospices civils de Lyon

⁶ Service de Chirurgie maxillo-faciale, CHU Purpan, et Consultation multidisciplinaire des orbitopathies dysthyroïdiennes - CHU Larrey – Toulouse

⁷ Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition – Consultation multidisciplinaire des orbitopathies dysthyroïdiennes - CHU Larrey – Toulouse

⁸ Service de Médecine nucléaire - Hôpital Louis Pradel - Hospices civils de Lyon

Mots clés : orbitopathie dysthyroïdienne, maladie de Basedow, décompression orbitaire, corticothérapie, chirurgie oculomotrice, chirurgie palpébrale

L'orbitopathie dysthyroïdienne (OD) est une affection auto-immune souvent associée à une hyperthyroïdie et constitue la première cause d'exophtalmie chez l'adulte. Elle se caractérise par une augmentation du volume des compartiments graisseux et oculomoteurs de l'orbite. Outre l'exophtalmie uni- ou bilatérale, la symptomatologie clinique peut associer à des degrés divers une diplopie, une rétraction palpébrale et des signes inflammatoires locaux conjonctivaux et palpébraux. L'OD évolue schématiquement en deux phases, une phase inflammatoire au cours de laquelle des complications redoutables peuvent survenir (neuropathie optique, ulcères cornéens) et où la thérapeutique s'attellera à en réduire l'intensité et la durée, et une phase séquellaire durant laquelle une chirurgie réparatrice pourra être proposée.

Pathogénie

La pathogénie de l'OD demeure incomplètement élucidée [1], associant une adipogénèse *de novo*, une synthèse d'acide hyaluronique, un œdème interstitiel et une hypertrophie des muscles oculomoteurs (Figure 1). Des mécanismes d'immunité cellulaire incluant essentiellement les lymphocytes T CD4+ exprimant les cytokines

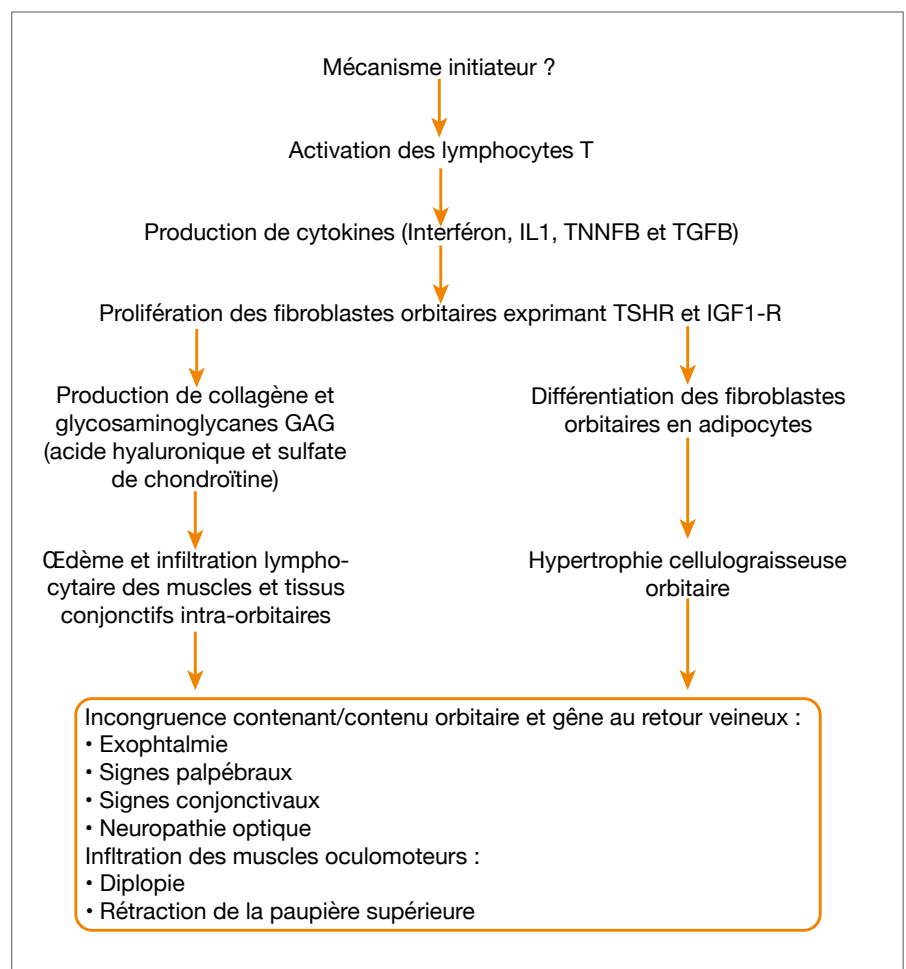


Figure 1. Physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

Tableau 1. Tableau clinique.

Symptômes initiaux	<ul style="list-style-type: none"> • Larmoiement • Irritation conjonctivale • Photophobie • Sensation de corps étranger • Diplopie • Douleurs orbitaires spontanées ou provoquées
Signes inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> • Œdème palpébral • Chémosis • Hyperhémie conjonctivale • Œdème de la caroncule
Signes palpébraux	<ul style="list-style-type: none"> • Rétraction palpébrale (90 % des OD) : Hauteur de la fente palpébrale supérieure à 10mm (signe de Dalrymple) – Due initialement à une hyperstimulation sympathomimétique du muscle de Müller puis à une fibrose • Asynergie oculo-palpébrale (anomalie de descente de la paupière supérieure lors de la mobilisation du globe vers le bas laissant apparaître la sclère – Signe de Von de Graefe) • Affaissement de la paupière inférieure • Lipoptose avec hernies graisseuses des paupières
Signes oculomoteurs	• Diplopie/Limitation – 40 à 60 % des OD : transitoire ou séquellaire, droit inférieur > droit médial > droit supérieur
Exophtalmie	<ul style="list-style-type: none"> • OD : 80 % des exophtalmies bilatérales et 15 % des unilatérales ou asymétriques de l'adulte • Axiale, bilatérale et symétrique dans 70 % des cas • Définie par protrusion > 20 mm (Hertel) ou écart > 2 mm entre les 2 yeux

Th1 et l'hyper-expression des cytokines résultant de l'activation macrophagique entretiennent le processus inflammatoire de l'OD via une cascade de sécrétion de cytokines [2]. La cellule effectrice principale semble être le fibroblaste orbitaire [3]. Comparé au fibroblaste normal, le fibroblaste orbitaire exprime fortement aussi bien le récepteur à la TSH (TSHR) que le récepteur de l'IGF1 (IGF1-R).

Epidémiologie et évolution de la maladie

Quatre-vingt-dix pourcents des patients présentant une OD ont une maladie de Basedow alors que 5 % sont hypothyroïdiens et 5 % sont euthyroïdiens dans le cadre d'une maladie d'Hashimoto. Environ 3 % des OD peuvent se manifester plus de 12 mois avant le diagnostic de maladie de Basedow (orbitopathie précesive) posant alors un problème évident de diagnostic différentiel. L'incidence de l'OD varie de 2,9 cas (hommes) à 16 cas (femmes) pour 100 000 personnes/an, avec un pic de fréquence durant la 4^e décennie [3–6]. Si l'on tient compte uniquement des formes modérées et sévères d'OD, cette incidence baisse à 16 cas pour 1 million par an. Les formes masculines sont bien plus rares mais très souvent plus graves. Environ 50 % des patients dysthyroï-

diens présentent une OD. Près de 10 % des patients porteurs d'une maladie de Basedow présentent une autre maladie auto-immune.

Certains facteurs de risques sont identifiés (hérédité familiale dans 30 % des cas, génotype HLA-DR3, stress...). Le rôle du tabac comme facteur aggravant a été clairement établi. La sévérité de l'OD chez les tabagiques est directement proportionnelle à leur consommation de tabac [7]. Le passage en hypothyroïdie est également un facteur de risque reconnu de même que le traitement par iode radioactif.

L'OD peut évoluer sur plusieurs années avec schématiquement deux phases : une phase dite inflammatoire durant en moyenne 12 à 18 mois faite de poussées congestives entrecoupées de rémissions spontanées, suivie d'une phase séquellaire secondaire à une fibrose des muscles oculomoteurs. Cette évolution schématique peut varier aussi bien en durée, s'étalant ainsi sur plusieurs années, qu'en sévérité.

Tableau clinique (Voir Tableau 1 et Figure 2)

Complications

Complications cornéennes

Syndrome sec, kératites d'exposition, ulcères, abcès, perforations cornéennes.

Neuropathie optique

Complication rare mais redoutable de l'OD, touchant entre 4 et 8 % des patients souffrant d'OD [8, 9]. Elle se manifeste essentiellement par des anomalies du champs visuel (rétrécissement concentrique ou scotome para-central), une dyschromatopsie d'axe rouge-vert, une baisse de l'acuité visuelle et/ou un œdème papillaire. Outre les anomalies papillaires (œdème, pâleur, atrophie), le fond d'œil peut également

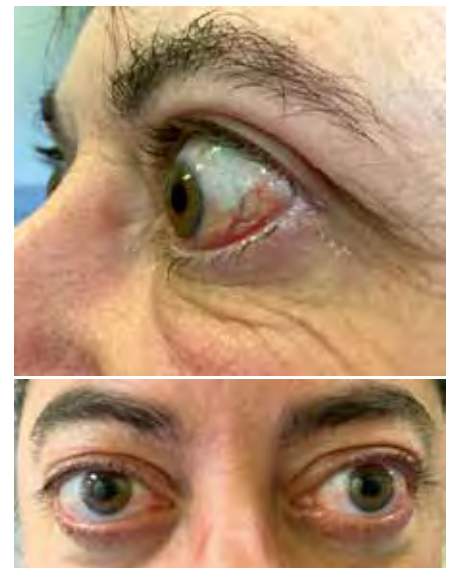


Figure 2. Rétraction palpébrale, hyperhémie conjonctivale et exophtalmie.

mettre en évidence des plis choroïdiens. Par ailleurs, on peut retrouver des anomalies des potentiels évoqués visuels ou une atteinte du réflexe pupillaire afférent relatif. L'imagerie TDM et/ou IRM révèle un encombrement du ou des apex orbitaires avec une striction voire une déformation et parfois une souffrance du nerf optique dans le défilé des muscles oculomoteurs hypertrophiés (Figures 3). L'imagerie peut également montrer une hernie de graisse orbitaire à travers la fissure orbitaire supérieure. Cette neuropathie optique résulte de la compression mécanique du nerf optique directement par les muscles au niveau de l'apex orbitaire et/ou de phénomènes vasculaires (ischémie artérielle, anomalies du retour veineux). Elle nécessite un diagnostic et un traitement précoces (Cf. Traitement) (corticothérapie, chirurgie décompressive). Attention aux diagnostics différentiels sachant que 20% des patients porteurs d'une OD et ayant une baisse de la vue présentent en fait une autre cause qu'une neuropathie optique (ulcère cornéen, kératite, hypertension oculaire, glaucome...).

Hypertonie oculaire

Deux à 5 fois plus fréquente en cas d'OD que dans la population générale, l'hypertonie oculaire est liée soit à une gêne au retour veineux soit à une indentation du globe par la fibrose musculaire.

Imagerie

L'imagerie sert essentiellement à éliminer un diagnostic différentiel. Elle doit associer idéalement un scanner orbitaire ainsi qu'une IRM orbitaire et des nerfs optiques. L'imagerie permet d'apprécier le degré d'exophtalmie en trois grades (Grade I : plus des 2/3 du globe sont en avant de la ligne bi-canthale externe, Grade II : la ligne bi-canthale externe affleure le pôle postérieur du globe, Grade III : l'ensemble du globe est en avant de la ligne bi-canthale externe). L'imagerie permet également d'évaluer l'aspect des muscles et leur degré d'inflammation et d'infiltration graisseuse. Plusieurs index ont été élaborés pour suivre l'évolution de l'hypertrophie musculaire (index de Barrett par exemple) [10–12]. En

fonction de la prédominance du contingent graisseux intra-orbitaire ou du contingent musculaire, on distingue des formes d'OD graisseuse et des formes musculaires.

Le scanner osseux permet également l'étude de l'anatomie singulière des cavités sinusiennes en vue d'une décompression orbitaire (cellules ethmoïdales, sinus sphénoïdal et maxillaire, cellule d'Onodi). De son côté l'IRM est très utile pour étudier le

signal du nerf optique (hypersignal témoignant d'une souffrance) de même que l'encombrement des apex orbitaires. Le signal musculaire peut également orienter vers une phase plutôt inflammatoire (iso-hypoT1/hyperT2) ou fibrotique (isoT1/hypoT2); on peut également visualiser une hernie graisseuse à travers la fissure orbitaire supérieure très spécifique de la neuropathie optique dysthyroïdienne.

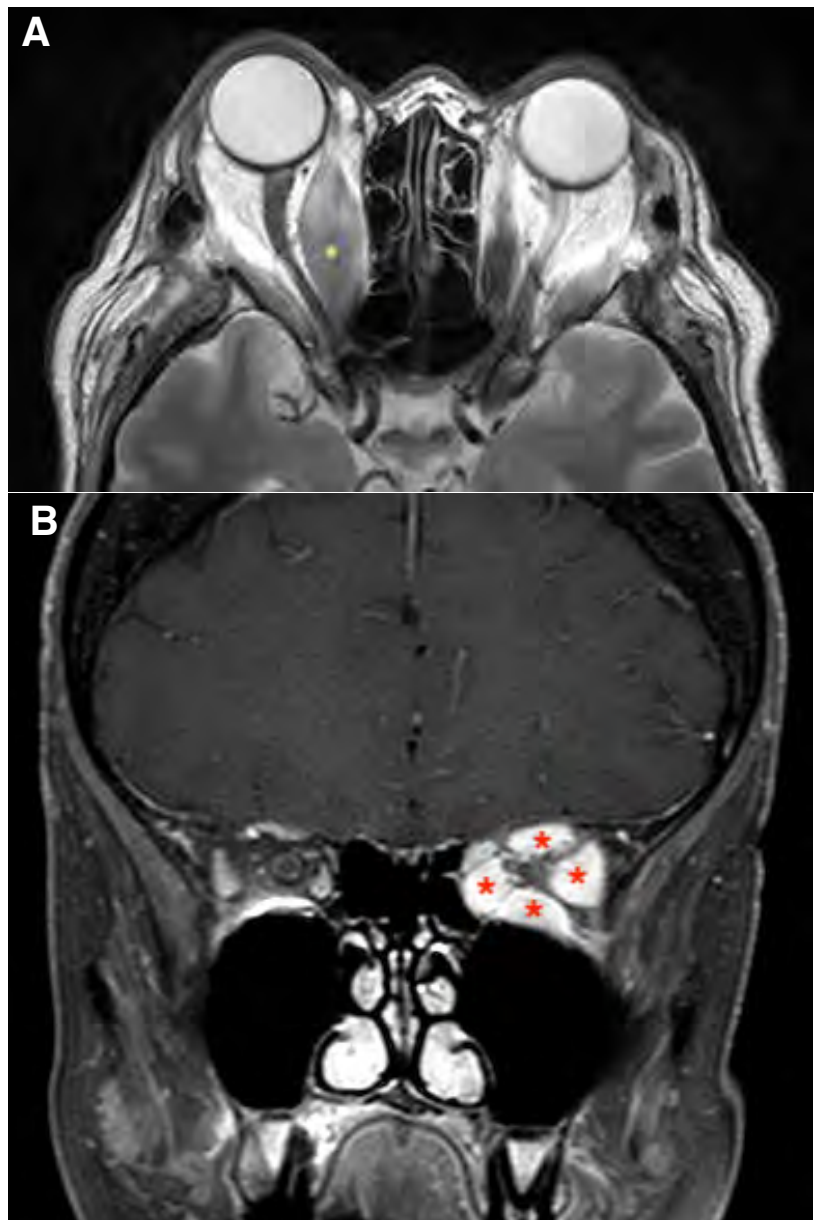


Figure 3. Aspects IRM. (A) T2 axial montrant une hypertrophie majeure du muscle droit médial à droite (*). (B) T1 coronal avec gadolinium montrant l'encombrement de l'apex orbitaire gauche avec une hypertrophie de tous les muscles oculomoteurs (*) réduisant considérablement le défilé du nerf optique entre ces muscles.

Tableau 2. Diagnostics différentiels.

Rétraction de la paupière supérieure	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Parinaud (tumeur pinéale, anomalie du tronc cérébral en particulier le mésencéphale et le tectum) • Prise de sympathomimétiques • Cirrhose hépatique
Exophtalmie	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur orbitaire • Malformation vasculaire (fistule carotido-caverneuse, fistule artério-veineuse...) • Myopie forte • Obésité • Syndrome de Cushing
Atteinte des muscles oculomoteurs	<ul style="list-style-type: none"> • Myosite (IgG4, granulomateuse, maladie systémique...) • Myasthénie • Pseudotumeur inflammatoire

Diagnostics différentiels

Voir Tableau 2 ci-dessus.

Prise en charge multidisciplinaire

Le diagnostic, l'évaluation sous traitement et le dépistage des complications doivent relever d'une consultation spécialisée multidisciplinaire associant au moins un ophtalmologue et un endocrinologue. Parfois sont associés un neuro-

chirurgien, un chirurgien maxillo-facial et un radiothérapeute. Au terme de cette consultation, l'orbitopathie dysthyroïdienne sera évaluée par un score d'activité clinique et un score de sévérité qui vont conditionner le traitement et le pronostic. Le score d'activité clinique permet d'apprécier le caractère inflammatoire ou non de l'orbitopathie sur 7 items, l'OD étant considérée comme active ou inflammatoire avec un score $\geq 3/7$ (voir tableau 3, ci-dessus).

Tableau 3. Score d'activité clinique.

<ul style="list-style-type: none"> • Douleur rétro-orbitaire spontanée • Douleur dans le regard vertical • Rougeur palpébrale • Hyperhémie conjonctivale • Œdème palpébral • Chémosis • Œdème de la caroncule ou du repli semi-lunaire

Plusieurs scores permettent de grader la sévérité de l'OD (NOSPECS, ...). Le plus utilisé en Europe reste le score de l'EUGOGO en 3 stades [13] (voir Tableau 4 page suivante).

Traitement (Figure 4)

Certaines mesures thérapeutiques sont communes à tous les patients présentant une OD, alors que des mesures spécifiques seront proposées en fonction du score de sévérité des OD inflammatoires (OD avec un score d'activité $\geq 3/7$). Les formes séquelaires nécessitent également une prise en charge multidisciplinaire spécialisée.

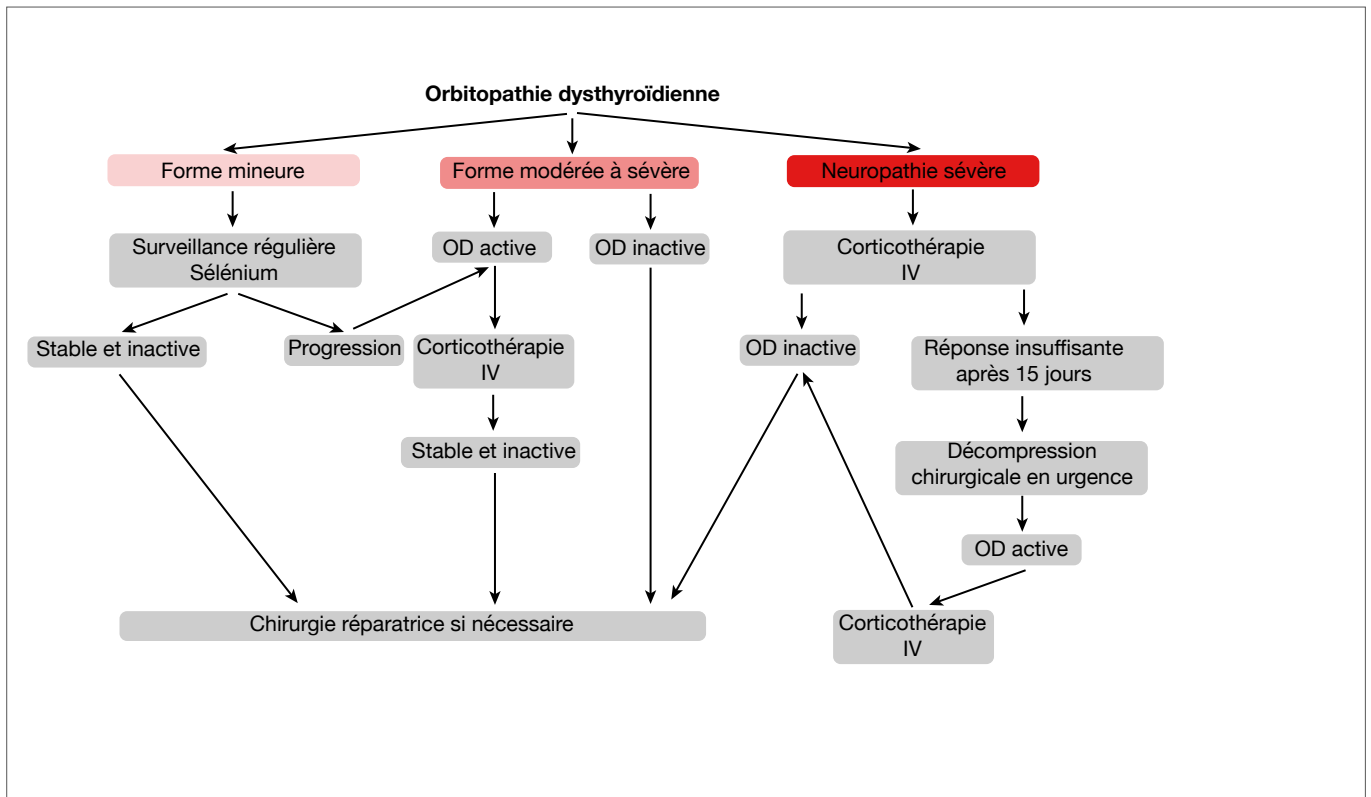


Figure 4. Recommandations thérapeutiques selon l'EUGOGO (2016).

Mesures thérapeutiques communes

Voir Tableau 5.

Traitement des OD inflammatoires (score d'activité \geq à 3/7)

Voir Tableau 6.

Traitement des formes séquellaires

Ce traitement vise à corriger l'exophtalmie (décompression orbitaire – Cf. Neuropathie optique), la diplopie ou les anomalies palpébrales. La diplopie est suffisamment gênante pour nécessiter une chirurgie oculomotrice dans près de la moitié des cas. Cette chirurgie oculomotrice ne peut être envisagée qu'en période de stabilité de l'OD (pas de signes inflammatoires) et après toute décompression orbitaire (au moins 6 mois de délai entre les 2 chirurgies). Le plus souvent il s'agit d'un recul musculaire avec re-fixation sclérale.

Tableau 4. Score de l'EUGOGO en 3 stades [13].

Atteinte minime	<ul style="list-style-type: none"> • Rétraction palpébrale < 2 mm • Atteinte minime des tissus mous • Exophtalmie < 3 mm • Diplopie intermittente ou absente • Kératite superficielle
Atteinte modérée à sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Rétraction palpébrale \geq 2 mm • Atteinte modérée à sévère des tissus mous • Exophtalmie \geq 3mm • Diplopie permanente
Menace du pronostic visuel	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie optique • Ulcère cornéen

Tableau 5. Mesures thérapeutiques communes.

Mesures symptomatiques
<ul style="list-style-type: none"> • Port de verres teintés (prévention de la photophobie et protection cornéenne) • Surélévation de la tête du lit • Possibilité de correction d'une rétraction palpébrale par injection de toxine botulique, hygiène palpébrale et conjonctivale (collyres, larmes artificielles) • Prismes « press-on » si besoin
Restauration de l'euthyroïdie
Sevrage tabagique +++

Tableau 6. Traitement des OD inflammatoires (score d'activité \geq à 3/7).

Formes mineures	<ul style="list-style-type: none"> • Gestion de l'anxiété • Prévention des facteurs d'aggravation : sevrage tabagique — Pas de traitement par iode radioactif sauf si couverture par corticoïdes • Restauration de l'euthyroïdie • Sélénium 200 μg/j (activité anti-oxydante) [14]
Atteinte modérée à sévère	<p>Traitement médical anti-inflammatoire [13,15–17] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie orale : 0,8-1 mg/kg/j pendant 10 à 15 jours puis sevrage progressif pour total de 3 mois au maximum. 60 % des patients sont répondeurs. • Corticothérapie intra-veineuse : Bolus hebdomadaires de 500 mg de méthylprednisolone pendant 6 semaines puis 250 mg hebdomadaires pendant 6 semaines avec comme limite 8 grammes en dose cumulée. Surveillance hépatique, glycémique et tensionnelle. <p>Radiothérapie orbitaire : 20 grays fractionnés sur 10 séances en 2 semaines. Réponse parfois retardée de plusieurs semaines avec un taux de réponse supérieur à 60 %. Risques : Exacerbation des signes inflammatoires (Intérêt d'une corticothérapie concomitante) ; cataracte (irradiation déconseillée avant 35 ans) ; rétinopathie chez le diabétique et/ou l'hypertendu, alopécie, tumeurs radio-induites. Possibilité d'une 2^e irradiation si nécessaire</p> <p>Traitement immunosuppresseur en cas de contre-indication ou de résistance aux corticoïdes (Ciclosporine – Méthotrexate – Plasmaphérèses – Immunoglobulines - analogues de la somatostatine, Rituximab) [18]</p>
Menace visuelle Neuropathie optique	<p>Le diagnostic doit être le plus précoce possible de même que le traitement : 3 bolus quotidiens de 500 mg de méthylprednisolone puis réévaluation ophtalmologique. En l'absence de réponse objective à J15, une chirurgie décompressive doit être proposée. Elle peut se faire par voie endoscopique endonasale sous neuronavigation (résection de la paroi médiale de l'orbite et de l'apex orbitaire jusqu'au canal optique – Figure 5), par voie trans-faciale ou trans-conjonctivale. Le principe consiste en un élargissement du volume orbitaire par résection d'une ou plusieurs parois orbitaires avec ou sans résection de graisse [9–23]. En plus de réduire la compression mécanique du nerf optique par les muscles oculomoteurs hypertrophiés, la décompression chirurgicale permet de réduire le degré d'exophtalmie de plusieurs millimètres (4 à 6 en moyenne), de diminuer les risques d'exposition cornéenne et de réduire l'hypertonie oculaire. La complication la plus fréquente des décompressions orbitaires reste la diplopie souvent transitoire mais parfois définitive. En cas de neuropathie optique réfractaire à la corticothérapie et à la chirurgie, la radiothérapie et les traitements immunosuppresseurs peuvent se discuter (Rituximab...).</p> <p>A noter que l'exposition cornéenne constitue également une menace visuelle au même titre que la neuropathie optique nécessitant une prise en charge thérapeutique sans délai (traitement local avec éventuelle tarsorrhaphie, corticothérapie intra-veineuse, chirurgie décompressive orbitaire).</p>

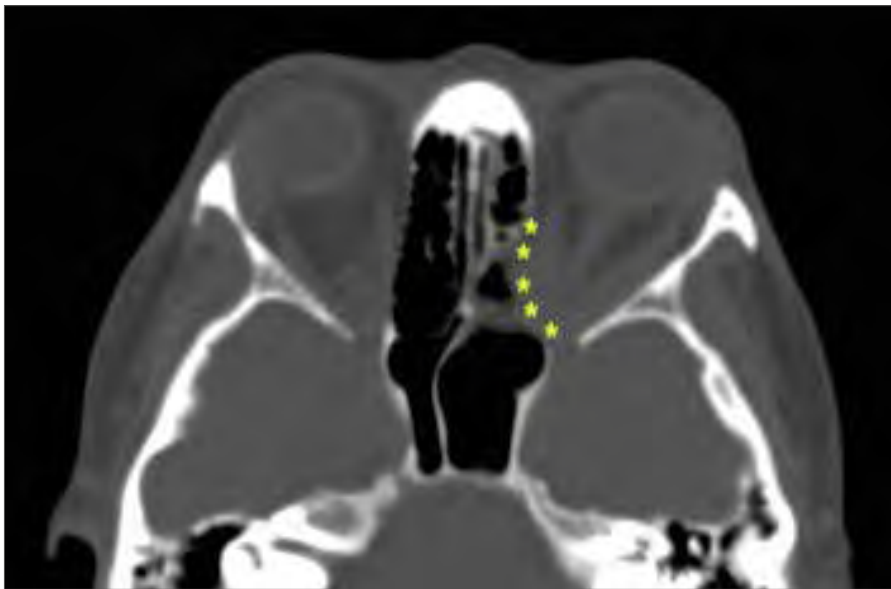


Figure 5. Aspect TDM post-opératoire après résection endoscopique endonasale de la paroi médiale de l'apex orbitaire dans le cadre du traitement en urgence d'une neuropathie optique dysthyroïdienne.

La chirurgie palpébrale vient clore la prise en charge de l'OD. La rétraction palpébrale supérieure est traitée par müllerectomie (c'est-à-dire ablation du muscle d'où résulte l'allongement palpébral). La müllerectomie peut être associée à une aponévrotomie en cas de rétraction majeure. La rétraction de la paupière inférieure est corrigée par une excision des rétracteurs ou quand la rétraction est sévère d'un allongement palpébral par recul des rétracteurs avec interposition d'un greffon muco-palatin. Enfin une lipoptose et/ou un relâchement cutané sera traité par lipectomie et résection cutanée *a minima*, enfin une lipostructure périorbitaire peut être indiquée pour le camouflage d'une exophtalmie résiduelle. En attendant cette chirurgie, la rétraction palpébrale peut être corrigée par l'injection de toxine botulique.

M. Berhouma, AL. Vie, P. Imbert, F. Borson-Chazot, C. Dekester, C. Tilikete, F. Boutault, S. Grunenwald, C. Bournaud-Salinas, P. Caron moncef.berhouma@chu-lyon.fr

Remerciements

Neuro-Ophthalmologie (Hospices Civils de Lyon) : Pr. Alain Vighetto, Dr Cristina Vartin-Vardanian
Ophthalmologie (Hospices Civils

de Lyon) : Dr. Thomas Balmitgere, Dr Yoann Soldermann
Endocrinologie (Hospices Civils de Lyon) : Pr. Jacques Orgiazzi, Dr. Juliette Abeillon
Chirurgie maxillo-faciale (Hospices Civils de Lyon) : Pr. Pierre Bouletreau
Neurochirurgie (Hospices Civils de Lyon) : Pr. Emmanuel Jouanneau

RÉFÉRENCES

- Weetman AP. Thyroid-associated eye disease: pathophysiology. *The Lancet* 1991; 338:25-28.
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1468-75.
- Leray B, Imbert P, Thouvenin D, et al. [Diagnosis and treatment of dysthyroid orbitopathy: a multidisciplinary disease]. *J Fr Ophtalmol* 2013; 36:874-85.
- Khong JJ, Finch S, De Silva C, et al. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2711-20.
- Jeon C, Shin JH, Woo KI, Kim Y-D. Clinical Profile and Visual Outcomes after Treatment in Patients with Dysthyroid Optic Neuropathy. *Korean J Ophthalmol KJO* 2012; 26:73-79.
- European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:387-89.
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129:632-35.
- Dayan CM, Dayan MR. Dysthyroid optic neuropathy: a clinical diagnosis or a definable entity? *Br J Ophthalmol* 2007; 91:409-10.

- Ebner R. Dysthyroid optic neuropathy (DON). *Semin Ophthalmol* 2002; 17:18-21.
- Giaconi JA, Kazim M, Rho T, Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2002; 18:177-82.
- Gonçalves ACP, Gebrim EMMS, Monteiro MLR. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics* 2012; 67:1327-34.
- Gonçalves AC, Silva LN, Gebrim EM, Monteiro ML. Quantification of Orbital Apex Crowding for Screening of Dysthyroid Optic Neuropathy Using Multidetector CT. *Am J Neuroradiol* 2012; 33:1602-607.
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5:9-26.
- Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364:1920-31.
- Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4454-63.
- Ph Mourits M, Kalmann R, Sasim IV. Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy. *Orbit Amst Neth* 2001; 20:275-80.
- Currò N, Covelli D, Vannucchi G, et al. Therapeutic Outcomes of High-Dose Intravenous Steroids in the Treatment of Dysthyroid Optic Neuropathy. *Thyroid* 2014; 24:897-905.
- Wémeau JL, Caron P, Beckers A, et al. Octreotide (Long-Acting Release Formulation) Treatment in Patients with Graves' Orbitopathy: Clinical Results of a Four-Month, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:841-48.
- Eckstein A, Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26:339-58.
- Boboridis KG, Bunce C. Surgical orbital decompression for thyroid eye disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007630.pub2/abstract>
- Chu EA, Miller NR, Lane AP. Selective endoscopic decompression of the orbital apex for dysthyroid optic neuropathy. *The Laryngoscope* 2009; 119:1236-40.
- Stiglmayer N, Mladina R, Tomić M, et al. Endonasal endoscopic orbital decompression in patients with Graves' ophthalmopathy. *Croat Med J* 2004; 45:318-22.
- Ohtsuka K, Nakamura Y. Results of transmedial-canthal ethmoidal decompression for severe dysthyroid optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43:426-32.

IRM de l'hypophyse chez l'adulte

Fabrice Bonneville¹, Jean-François Bonneville², Philippe Chanson³

¹Service de Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle, CHU de Toulouse

²Service de Neuroradiologie, CHU de Liège, Université de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, Liège, Belgique

³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse & UMR-S1185 Université Paris-Sud, Faculté de Médecine Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre

Mots clés : hypophyse, imagerie, IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence pour étudier la région hypothalamo-hypophysaire [1]. La tomodensitométrie n'est qu'exceptionnellement demandée, pour mettre en évidence des calcifications, analyser l'éventuelle lyse des structures osseuses, ou en cas de claustrophobie ou de contre-indications (pace-maker, défibrillateur...) empêchant la réalisation de l'IRM.

La technique de réalisation des images doit être adaptée à la pathologie suspectée. L'interprétation d'une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire ne consiste pas en la simple lecture des images mais nécessite l'intégration des données morphologiques au bilan clinique et biologique.

Le choix des plans de coupe et des séquences IRM

Les protocoles d'exploration de l'hypophyse en IRM dépendent de la pathologie suspectée. Si l'on soupçonne un microadénome hypophysaire, l'examen commencera par des coupes coronales pondérées T1 et T2 (Figure 1), complétées par des coupes coronales T1 avec injection de gadolinium. Les plans sagittal et axial ont peu d'intérêt. L'imagerie en écho de spin (SE) est de loin préférable à l'écho de gradient trop sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique. Si l'on suspecte un macroadénome hypophysaire ou une tumeur suprasellaire, les coupes sagittales deviennent indispensables pour bien évaluer l'extension et les rapports de la tumeur.

En cas de symptomatologie orientant vers une pathologie de la post-hypophyse, le plan sagittal mais aussi le plan axial sont utiles et l'on complètera l'analyse par des séquences en saturation de graisse (« fat-sat »).

L'imagerie dynamique en IRM peut être intéressante lorsque les séquences T1 et T2 ne sont pas décisives. Les acquisitions sont réalisées rapidement après l'injection d'un bolus de gadolinium afin de capter les différentes phases d'imprégnation de l'hypophyse et du sinus caverneux par le produit de contraste (Figure 2). Le plan coronal est choisi pour l'exploration des microadénomes hypophysaires alors que le plan sagittal est adapté à l'étude du lobe postérieur et de la tige pituitaire.

L'IRM est utilisée depuis près de 20 ans chez des patientes enceintes pour l'évaluation d'anomalies fœtales. La possible nocivité de hauts champs magnétiques sur le fœtus a été longuement discutée, mais aucun dommage fœtal dû à ces champs magnétiques n'a jamais été démontré. Les patientes enceintes doivent être informées qu'à ce jour, aucun effet délétère documenté de l'IRM n'a été décrit. Par principe de précaution, il est conseillé de l'éviter durant le 1^{er} trimestre ; au-delà du 1^{er} trimestre, l'examen ne sera réalisé qu'avec le consentement écrit et oral de la patiente. L'injection de gadolinium est à proscrire dans l'exploration d'une pathologie hypophysaire pendant cette période, en l'absence d'informations suffisantes pour écarter une potentielle fœtotoxicité de ce produit de contraste.

Anatomie de la région hypophysaire en IRM

Lobe antérieur

En coupe coronale, le lobe antérieur se présente comme une structure de forme grossièrement rectangulaire, au-dessus du plancher sellaire ; son pôle supérieur est plan ou discrètement convexe ou concave. Son signal est homogène et identique à celui de la substance blanche sur toutes les séquences (Figure 1). Après injection de gadolinium, le lobe antérieur se rehausse de façon intense et homogène (Figure 2). Du fait de sa vascularisation essentiellement portale, le lobe antérieur s'opacifie plus tardivement que le lobe postérieur. Avant 50 ans, le lobe antérieur est statistiquement plus gros chez la femme que chez l'homme. Entre 20 et 40 ans, 58% des femmes présentent une hypophyse dont la hauteur est supérieure à 7 mm. Chez l'homme, la hauteur de l'hypophyse diminue régulièrement entre 20 et 65 ans. L'involution physiologique progressive de l'hypophyse peut conduire à une arachnoïdocèle réalisant un aspect de selle turcique vide.

Un plancher étroit dans le sens transversal ou une selle turcique peu profonde, ou encore un rapprochement vers la ligne médiane des siphons carotidiens peuvent être à l'origine d'un phénomène d'inadaptation contenu-contenant : l'hypophyse, dont le pôle supérieur devient convexe, déborde alors de la selle turcique comme une brioche de son moule.

Chez le nouveau-né et jusqu'à 2 mois, le lobe antérieur de l'hypophyse est globuleux et présente un hypersignal en T1 par

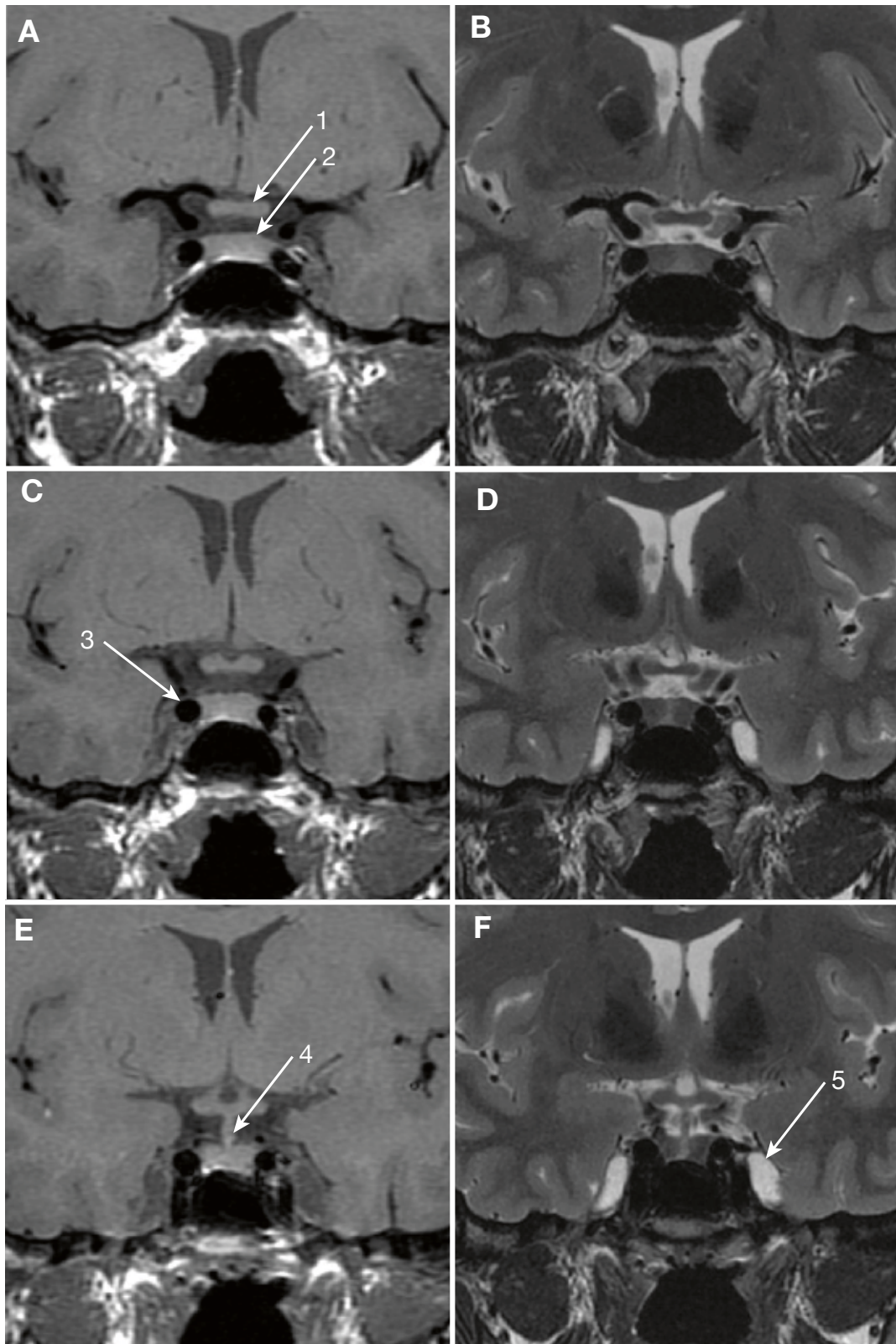


Figure 1. Hypophyse normale en coupes coronales, d'avant en arrière. (A, C et E) Coupes en pondération T1. (B, D et F) Coupes en pondération T2: 1 : lobe antérieur de l'hypophyse, 2 : chiasma optique, 3 : carotide interne intracaverneuse, 4 : tige pituitaire, 3 : carotide interne intracaverneuse, 5 : cavum de Meckel.

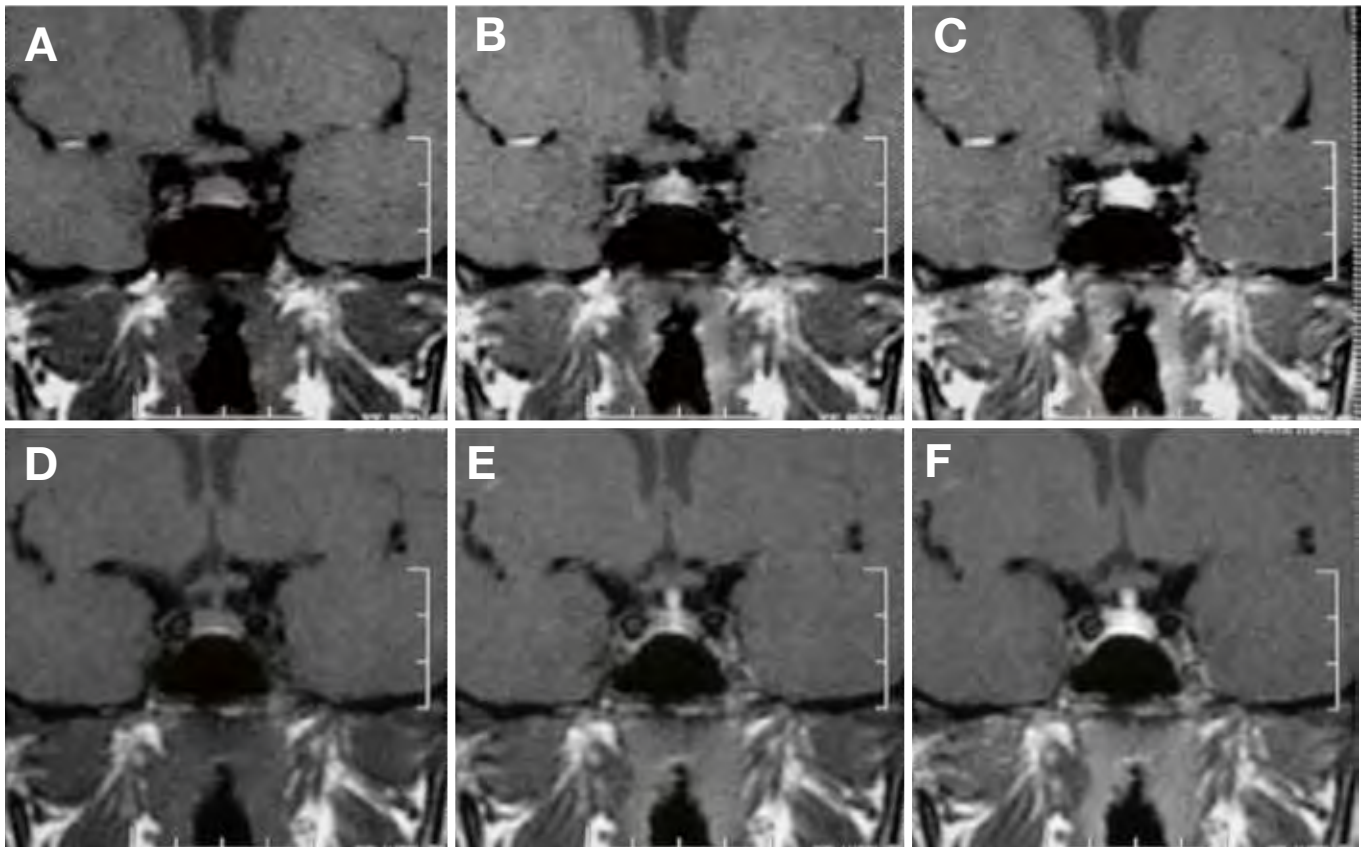


Figure 2. Imagerie dynamique de l'hypophyse en coupes coronales. (A et D) Avant injection de gadolinium. (B et E) 35 secondes après injection, opacification de la tige pituitaire et du lit capillaire. (C et F) 1 minute après injection, opacification homogène de l'hypophyse.

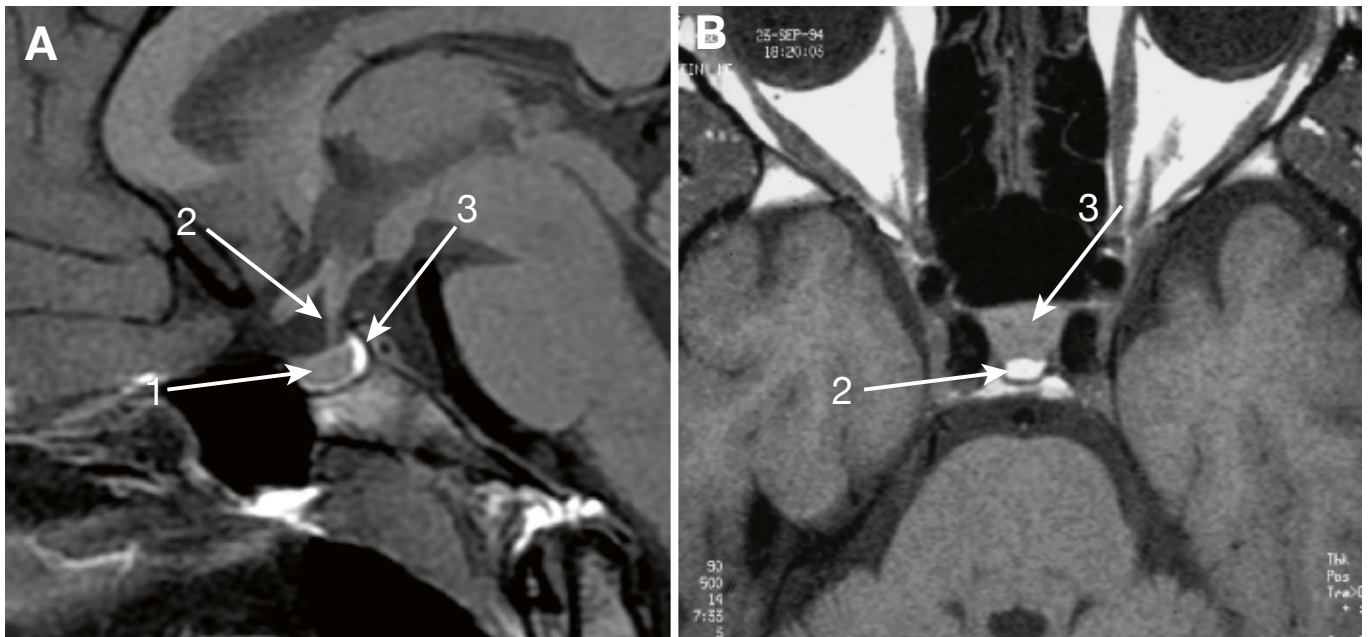


Figure 3. Hypophyse normale. (A) Coupe sagittale. (B) Coupe axiale SE T1. 1 : lobe antérieur, 2 : lobe postérieur, 3 : tige pituitaire.

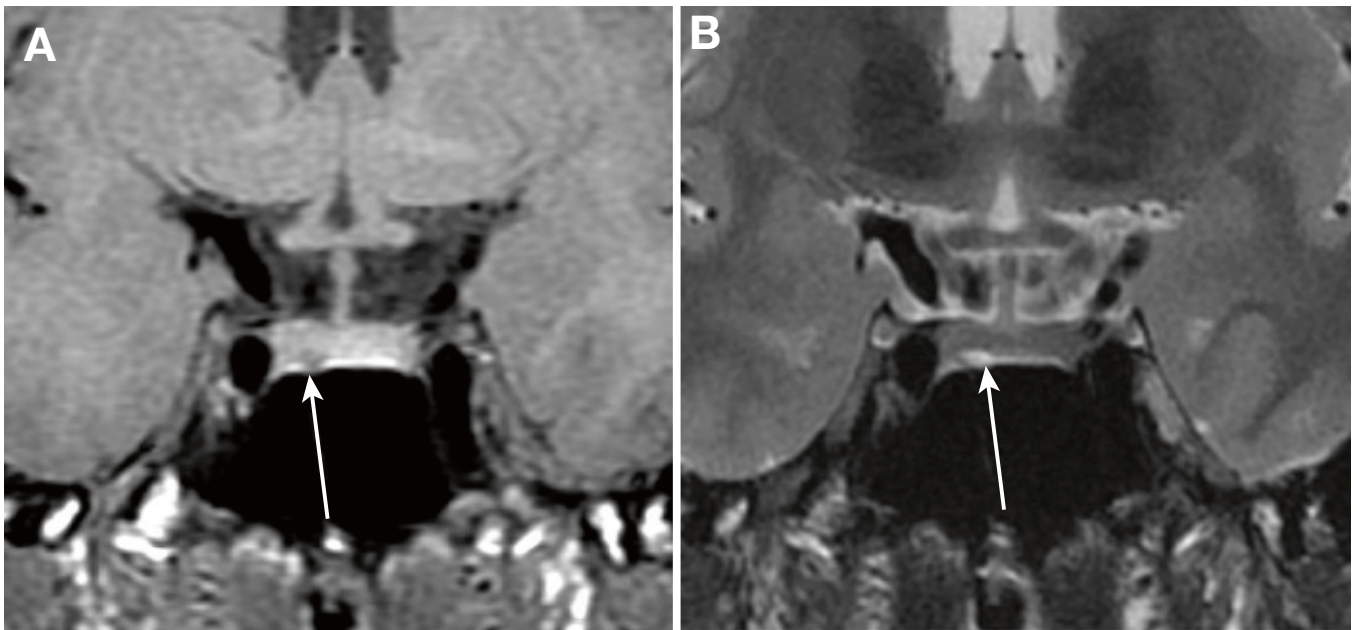


Figure 4. Microadénome à prolactine. (A) Coupe coronale SE T1. (B) Coupe coronale T2. Microadénome hypophysaire de 2 mm latéralisé à droite (flèches) au contact du plancher sellaire, en hyposignal T1 et hypersignal T2.

rapport au tronc cérébral, proche de celui du lobe postérieur. Après 2 mois, l'hypophyse a tendance à s'aplatir et le signal du lobe antérieur devient identique à celui de l'adulte, contrastant avec l'hypersignal du lobe postérieur.

À la puberté, une hypertrophie de l'hypophyse est observée dans les deux sexes, mais surtout chez la fille. Une hauteur de 8 à 10 mm n'est pas rare chez la fille alors que, chez le garçon, une hauteur supérieure à 7 mm doit être considérée comme suspecte.

Au cours de la grossesse, la hauteur de l'hypophyse normale augmente, essentiellement du fait d'une hypertrophie et d'une hyperplasie des cellules lactotropes, secondaires à la stimulation œstrogénique. Cet état se traduit en IRM par une augmentation de la hauteur de l'hypophyse, évaluée à 0,08 mm par semaine, entraînant un aspect convexe vers le haut de son pôle supérieur, qui s'élève ainsi de plus de 3 mm en fin de grossesse. La hauteur maximale de l'hypophyse au cours de la grossesse ne dépasse pas classiquement 10 mm, mais elle peut atteindre 12 mm dans le post-partum immédiat.

Lobe postérieur

En IRM, le lobe postérieur de l'hypophyse apparaît en hypersignal T1. Chez les sujets normaux, le lobe postérieur de l'hypophyse est presque toujours visible en IRM si l'on réalise des coupes sagittales T1 fines de 2 ou 3 mm d'épaisseur. S'il est petit, excentré, peu intense en T1 ou encore si le dorsum sellae a un signal graisseux, il sera mieux repéré en coupe axiale ou en séquences « fat-sat ».

Classiquement, le lobe postérieur apparaît sur les coupes sagittales et axiales T1 en hypersignal intense, homogène, avec un bord antérieur régulièrement convexe en avant (Figure 3). En fait, cet aspect est assez rarement rencontré chez les sujets de plus de 60 ans chez lesquels on note souvent un signal peu intense, hétérogène et des irrégularités du bord antérieur. Le même aspect peut également être rencontré chez le diabétique, l'hémodialysé, dans certaines situations de stress et au cours de la grossesse.

Tige pituitaire

Reliant le tuber cinereum au lobe postérieur de l'hypophyse, elle est oblique en bas et en avant, sur la ligne médiane. Son calibre est variable, plus large au niveau du tuber cine-

reum que dans sa portion basse. Comme le tuber cinereum, elle se rehausse précocement après injection de gadolinium.

Sinus caverneux

Les principales structures anatomiques composant le sinus caverneux sont les carotides internes intracaverneuses, les veines latérosellaires et les nerfs crâniens. Les carotides internes intracaverneuses présentent en T1 et en T2 un hyposignal en rapport avec leur flux rapide et ne prennent pas le contraste après injection intraveineuse de gadolinium. Les veines sont d'un signal variable, dépendant de leur flux, mais souvent en hypersignal T2 et se rehaussent habituellement après injection de gadolinium. La paroi durale latérale du sinus caverneux est en hyposignal T1 et T2 et se rehausse après injection. La paroi durale interne est parfois visible en IRM à 1,5 T alors qu'elle est souvent identifiée sur les images pondérées T2 obtenues à 3 T.

Adénomes hypophysaires

La recherche et le suivi d'un adénome hypophysaire sont les motifs les plus fréquents de réalisation d'une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire.

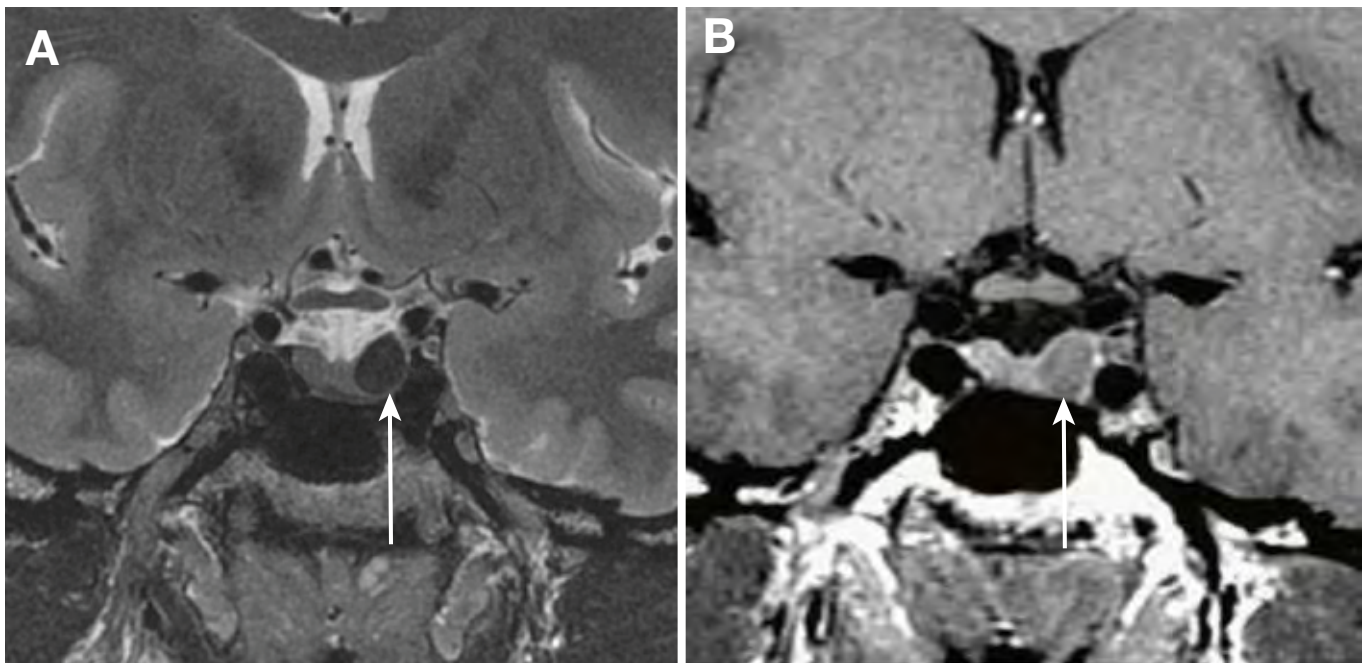


Figure 5. Microadénome somatotrope. (A) Coupe coronale T2. (B) Coupe coronale SE T1 après injection de gadolinium. Mise en évidence d'un adénome hypophysaire de 8 mm de diamètre latéralisé à gauche (flèches). La lésion présente un hyposignal franc en T2 et se rehausse moins que l'hypophyse normale après injection de gadolinium. Discrète déformation du pôle supérieur de l'hypophyse en regard de l'adénome hypophysaire.

Il est classique de distinguer les microadénomes, dont le diamètre est inférieur à 10 mm [2], des macroadénomes hypophysaires de plus de 10 mm de diamètre. Le néologisme « picroadénomes » est parfois utilisé pour les lésions de moins de 3 mm de diamètre dont le diagnostic est difficile et impose la mise en œuvre de techniques particulières.

Microadénomes hypophysaires

Les microadénomes hypophysaires sont presque toujours intrasellaires et n'entraînent donc pas d'altération du champ visuel. Ils sont donc révélés par des troubles endocriniens ou plus rarement de façon fortuite.

Ils se traduisent généralement comme une lésion intrasellaire, arrondie ou ovalaire, en hyposignal T1 par rapport à l'antéhypophyse saine en séquence en écho de spin T1 (Figure 4). Typiquement, en coupes coronales T1, le microadénome présente un signal très proche de celui de la substance grise du lobe temporal, et l'antéhypophyse saine un signal très proche de celui de la substance blanche temporale. Cependant,

le signal du microadénome en T1 peut être parfois très proche de celui de l'hypophyse saine et le diagnostic nécessite alors d'autres séquences. Les microadénomes peuvent encore se traduire comme une plage en hypersignal T1 en cas de transformation hémorragique.

En *spin echo* T2, l'aspect des microadénomes est plus variable. Le diagnostic de microadénome est facile lorsqu'il se présente sous forme d'hypersignal T2, qui est retrouvé dans environ 80 % des microprolactinomes ; cet hypersignal peut ne représenter qu'une partie de l'adénome hypophysaire [3]. On doit distinguer ces lésions hyperintenses en T2 des veines latéro-hypophysaires. Les séquences en écho de spin T2 sont particulièrement utiles lors de la recherche de picroadénomes inférieurs à 3 mm de diamètre et pour lesquels l'imagerie T1, voire les séquences après injection de gadolinium peuvent être négatives (3). Les lésions en isosignal ou en hyposignal T2, moins évidentes, sont observées dans environ deux tiers des adénomes somatotropes [4] (Figure 5).

Lorsque le couple T1-T2 affirme le dia-

gnostic (ex : hyposignal T1, hypersignal T2), ce qui est le cas le plus habituel dans la recherche des microprolactinomes, l'injection de gadolinium pourrait ne pas être obligatoire. Dans les autres cas, elle est nécessaire et on injecte par voie veineuse une demi-dose de gadolinium, soit 0,05 mmol/kg, et l'on réalise une nouvelle séquence coronale en SE T1. L'aspect de l'adénome est alors celui d'une absence relative de prise de contraste par rapport à l'hypophyse saine.

D'autres techniques sont disponibles : les séquences tardives, 30 à 40 minutes après l'injection de gadolinium, peuvent mettre en évidence une prise de contraste tardive de l'adénome lui-même.

L'imagerie dynamique est utilisée soit de façon systématique dans la recherche des adénomes corticotropes, soit en deuxième intention après un premier examen négatif en cas de forte suspicion clinique d'adénome hypophysaire et que le premier examen n'est pas convaincant (microadénome hypophysaire en isosignal T1 et/ou T2). Dans ce cas, l'imagerie dynamique peut mettre en évidence un retard transitoire de

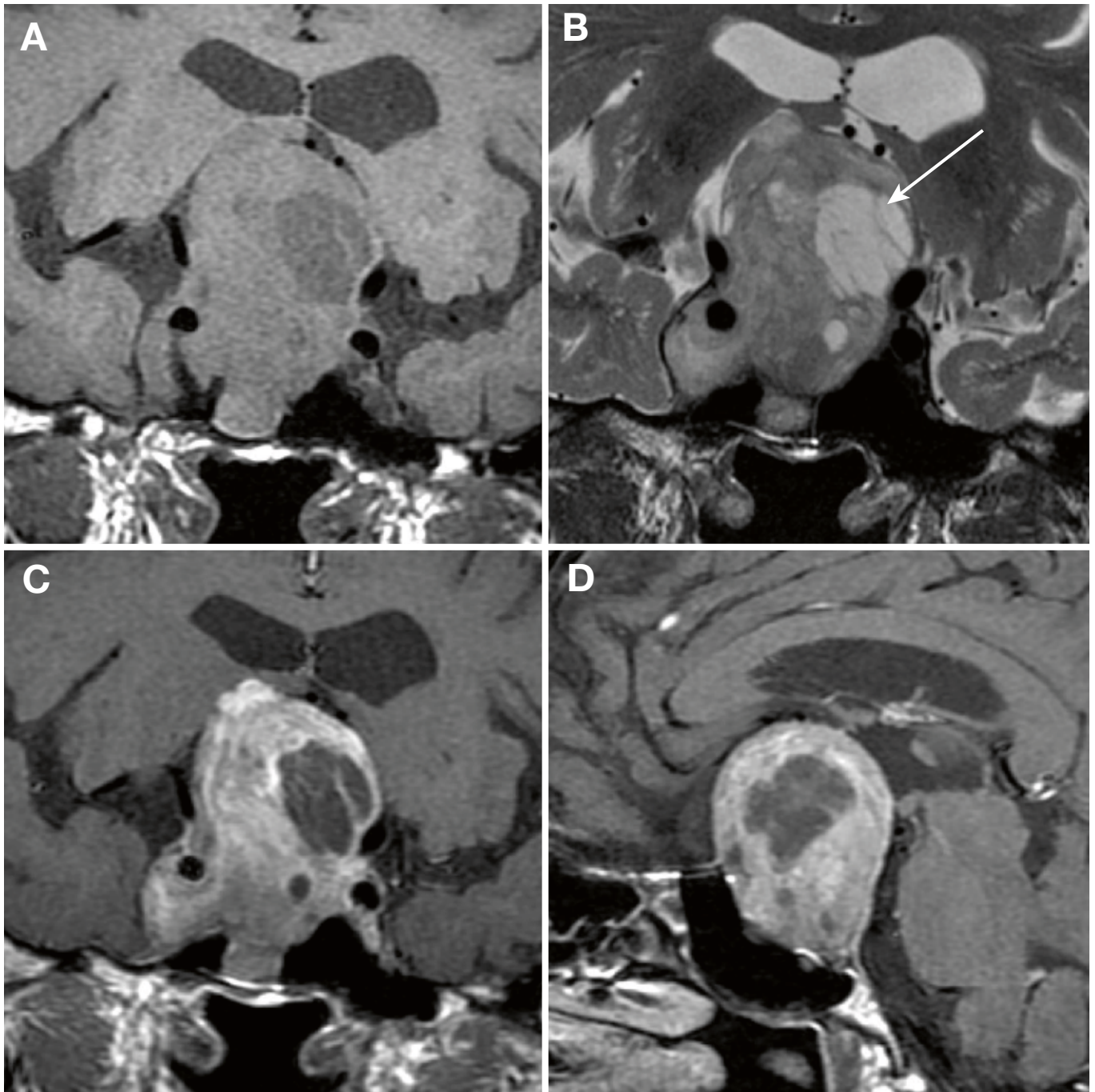


Figure 6. Macroadénome hypophysaire non fonctionnel découvert à l'occasion de troubles visuels. (A) Coupe coronale T1. (B) Coupe coronale T2. (C) Coupe coronale T1 avec gadolinium. (D) Coupe sagittale SE T1 avec gadolinium. Volumineuse masse intra- et suprasellaire s'étendant à la région du trou de Monro. La lésion est très hétérogène avec des zones de nécrose à la partie supérieure et latérale gauche (B, flèche).

prise de contraste du microadénome par rapport à l'hypophyse saine, plus rarement une prise de contraste précoce.

Macroadénomes hypophysaires

Ils ont un diamètre de plus de 10 mm par

définition, et présentent souvent une extension extrasellaire, soit vers le haut dans la citerne optochiasmatische, susceptibles alors de soulever et comprimer le chiasma optique, mais aussi le plancher du 3^e ventricule, voire de réaliser une hydrocéphalie

par blocage des forams de Monro, soit vers le bas dans le sinus sphénoïdal, soit latéralement vers le sinus caverneux. Les questions posées à l'imagerie sont ici différentes de celles soulevées en cas de suspicion de microadénome. On demande alors

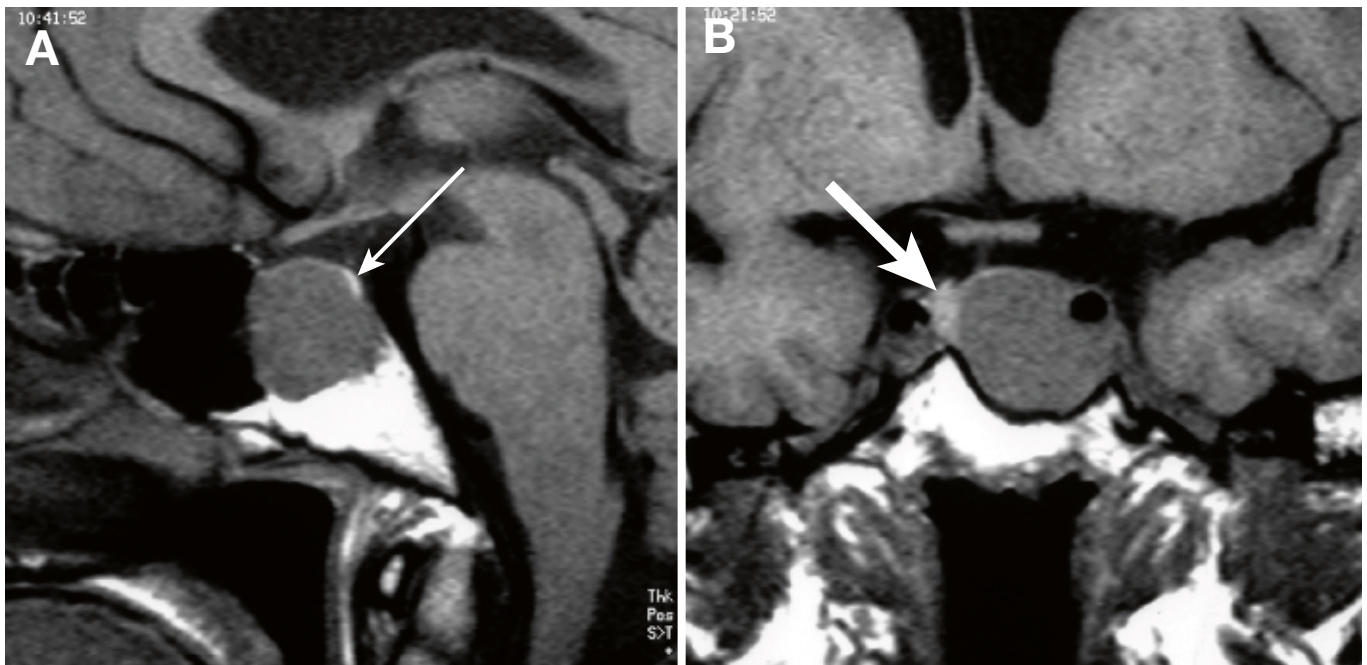


Figure 7. Macroadénome à prolactine. (A) Coupe sagittale : lobe postérieur (flèche fine). (B) Coupe coronale SE T1 : hypophyse saine refoulée (flèche épaisse). Macroprolactinome se développant préférentiellement vers le bas.

également à l'IRM un diagnostic d'extension, un bilan d'opérabilité et un diagnostic différentiel [5, 6] : la tumeur est-elle bien d'origine hypophysaire, quelle est son extension par rapport aux différents éléments anatomiques de voisinage, sa structure est-elle charnue, kystique, nécrotique ou hémorragique ?

Les macroadénomes sont centrés par la selle turcique qui est généralement élargie, ballonnée, modifiée dans son aspect. Ces adénomes affectent volontiers une forme polycyclique avec parfois une ou deux extensions supérieures arrondies bien individualisées. Leur signal spontané est variable mais un aspect hétérogène est fréquent, particulièrement net en T2, avec des plages d'hypersignal en relation avec des zones kystiques ou nécrotiques (Figure 6). Habituellement le tissu adénomateux prend le contraste après injection de gadolinium et permet de repérer le tissu hypophysaire sain qui se présente comme une pseudo-capsule plus fortement rehaussée par l'injection, située à la périphérie de l'adénome : en haut, en arrière, latéralement le plus souvent de façon unilatérale, très rarement en bas et en avant. En incidence coronale T1 après injection de gadolinium,

une lame de tissu hypophysaire sain n'est généralement retrouvée que d'un seul côté, entre l'adénome et les éléments du sinus caverneux ; cette observation est essentielle pour le neurochirurgien (Figure 7).

L'hypersignal du lobe postérieur est toujours modifié : aplatissement et/ou déplacement du lobe postérieur, bien visible sur les coupes axiales, ou accumulation ectopique d'hormone antidiurétique dans la tige pituitaire comprimée au niveau du pôle supérieur du macroadénome hypophysaire si la hauteur de la tumeur dépasse une vingtaine de millimètres. La tige pituitaire est habituellement fortement inclinée latéralement ; le plus souvent, en cas de macroadénome hypophysaire, seule la partie proximale de la tige peut être repérée. Les rapports du chiasma optique et du macroadénome sont bien étudiés en coupes coronales, moins bien en coupes sagittales. Lorsque l'expansion suprasellaire est très volumineuse, le chiasma optique lui-même peut être difficilement repérable en T1 ; en revanche, il apparaît clairement par son hyposignal sur les coupes coronales en T2. Après injection de gadolinium, une discrète prise de contraste méningée au contact du macroadénome, en particulier au niveau de

l'étage antérieur de la base du crâne, est possible, avec parfois une image d'épaississement triangulaire (dural tail), décrite précédemment dans les méningiomes de la région sellaire et au cours des hypophysites. Les macroadénomes sont d'autant plus fréquemment hétérogènes en IRM qu'ils sont volumineux et comportent des plages de nécrose kystique ou de remaniement hémorragique.

Aspects particuliers selon la sécrétion

Les prolactinomes sont souvent des microprolactinomes et apparaissent le plus souvent par une image en hyposignal T1 et en hypersignal T2 [7]. La prolactinémie et le volume de l'adénome sont généralement bien corrélés. Le traitement médical par les agonistes dopaminergiques entraîne une diminution très rapide du volume de la lésion dont le diagnostic devient alors difficile, voire impossible [8]. Il est donc fortement recommandé, en présence d'une hyperprolactinémie, de réaliser une IRM avant que ne soit institué le traitement médical. Dans certains prolactinomes, vus à distance de l'institution du traitement médical, un aspect cicatriciel très particulier peut faire évoquer, *a posteriori*, la présence

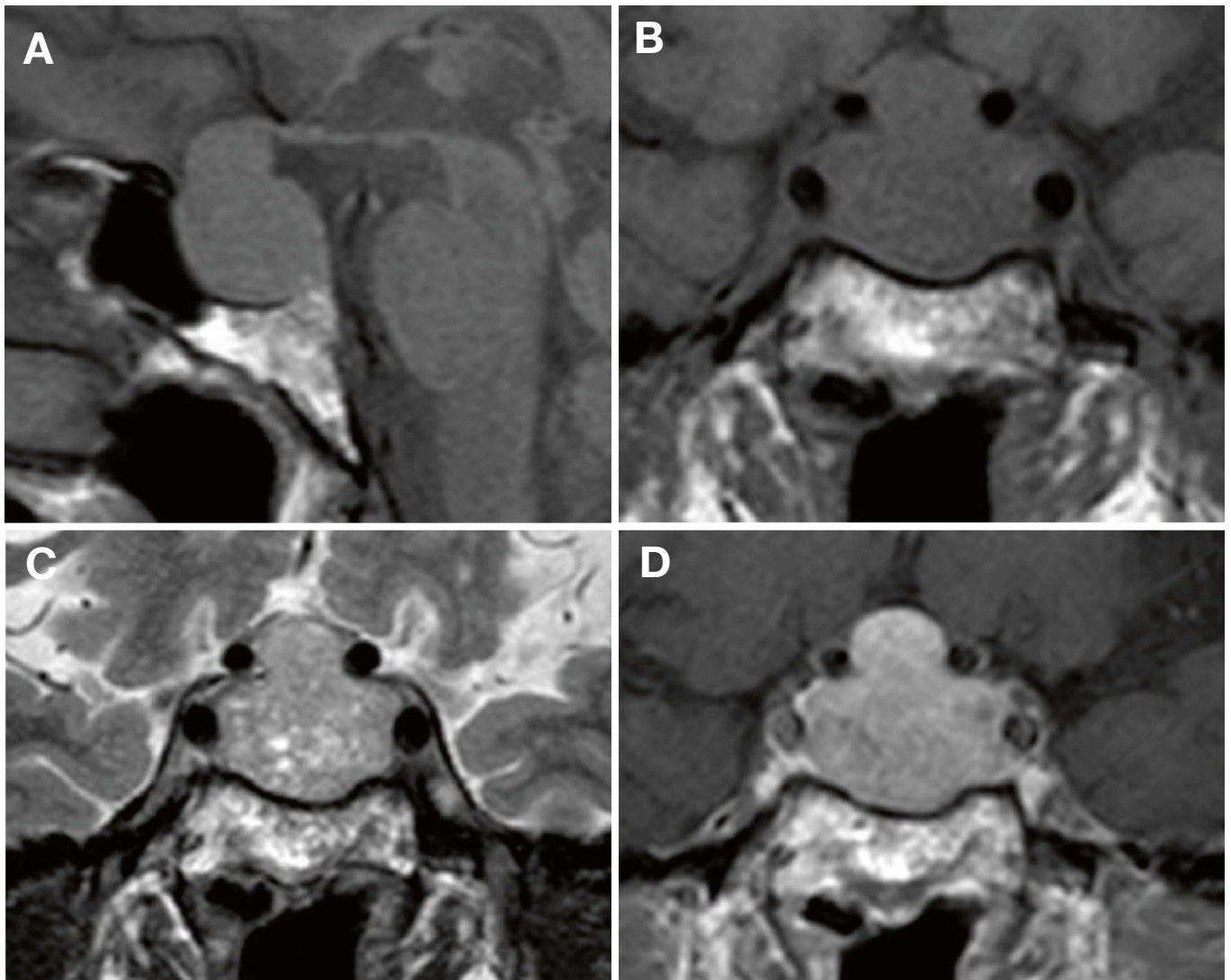


Figure 8. Macroadénome corticotrope silencieux, à extension suprasellaire. (A) Coupe sagittale T1. (B) Coupe coronale T1. (C) Coupe coronale T2, montrant l'aspect « polymicrokystique ». (D) Coupe coronale T1 après injection de gadolinium.

d'un adénome hypophysaire, sous forme d'une déformation très localisée en V asymétrique du pôle supérieur de l'hypophyse. Les adénomes somatotropes présentent, dans deux tiers des cas, un hyposignal en T2 homogène [4] (Figure 5). Le traitement médical par les analogues de somatostatine entraîne une diminution de volume de l'adénome dans la majorité des cas [8-10]. Les adénomes corticotropes de la maladie de Cushing, sont en général très petits (« picoadénomes hypophysaires ») [11, 12]. Du fait de la gravité de la maladie et des possibilités d'une cure radicale par la chirurgie, il ne faut pas hésiter ici à multi-

plier les séquences et à renouveler les examens. Les macroadénomes corticotropes, responsables d'un hypercorticisme ou cliniquement silencieux prennent souvent un aspect « microkystique » assez caractéristique en T2 [13] (Figure 8).

Les adénomes gonadotropes sont souvent volumineux au moment du diagnostic et ont une tendance à la récurrence [14].

Transformation hémorragique des adénomes hypophysaires

Vingt pour cent des adénomes hypophysaires présentent une transformation hémorragique partielle au cours de

leur évolution, le plus souvent de façon asymptomatique. Le tableau d'apoplexie pituitaire avec céphalées, syndrome pseudo-méningé, paralysie oculomotrice et panhypopituitarisme aigu correspond, en général, à une hémorragie brutale au sein d'un macroadénome hypophysaire [15]. L'apoplexie pituitaire est souvent un mode de révélation d'un adénome hypophysaire non-fonctionnel. Beaucoup plus fréquemment, de petites suffusions hémorragiques peuvent apparaître au sein des adénomes hypophysaires, en particulier en cas de prolactinome [16]. Des hémorragies intra-adénomateuses aiguës se traduisent par

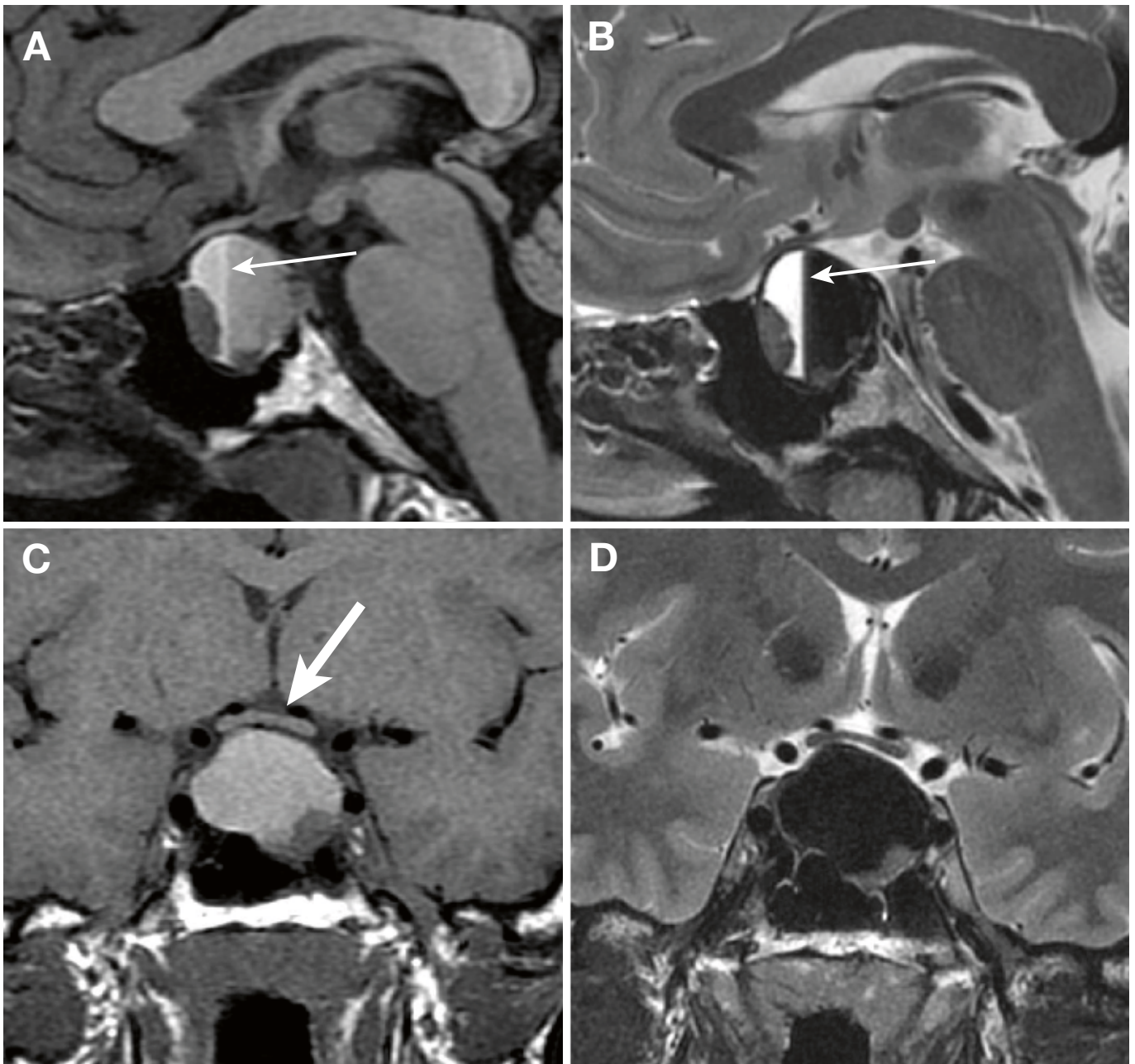


Figure 9. Apoplexie d'un macroprolactinome. (A) Coupe sagittale SE T1. (B) SE T2. (C) Coupe coronale SE T1. (D) Fast SE T2. Macroadénome hypophysaire hémorragique. Niveau liquide-liquide au sein de l'hémorragie (A, B, flèche fine). Soulèvement du chiasma optique (C, flèche épaisse).

l'apparition d'hypersignaux hétérogènes en T1 et T2 [17]. Au stade subaigu tardif, la sédimentation des parois des cellules sanguines et celle des différents dérivés de l'hémoglobine vont conduire à l'apparition d'un niveau liquide-liquide au sein de l'hémorragie (Figure 9).

Malgré l'absence de barrière hémato-encéphalique au sein du parenchyme hypo-

physaire, on peut parfois observer, à distance d'hémorragies intra-adenomateuses, des hyposignaux linéaires ou curvilignes correspondant à des dépôts d'hémossidérine.

Adénomes hypophysaires et grossesse

Le volume des adénomes peut augmenter au 3^e trimestre de la grossesse [18]. Cependant,

cette augmentation de volume est variable d'un individu à l'autre. Les rares adénomes à prolactine en hyposignal T2 ont tendance à présenter une augmentation de volume plus nette. Le signal en T1 du tissu hypophysaire sain est, d'autre part, plus élevé au cours de la grossesse. Une surveillance attentive du champ visuel s'impose chez les patientes présentant un adénome hypophysaire déjà

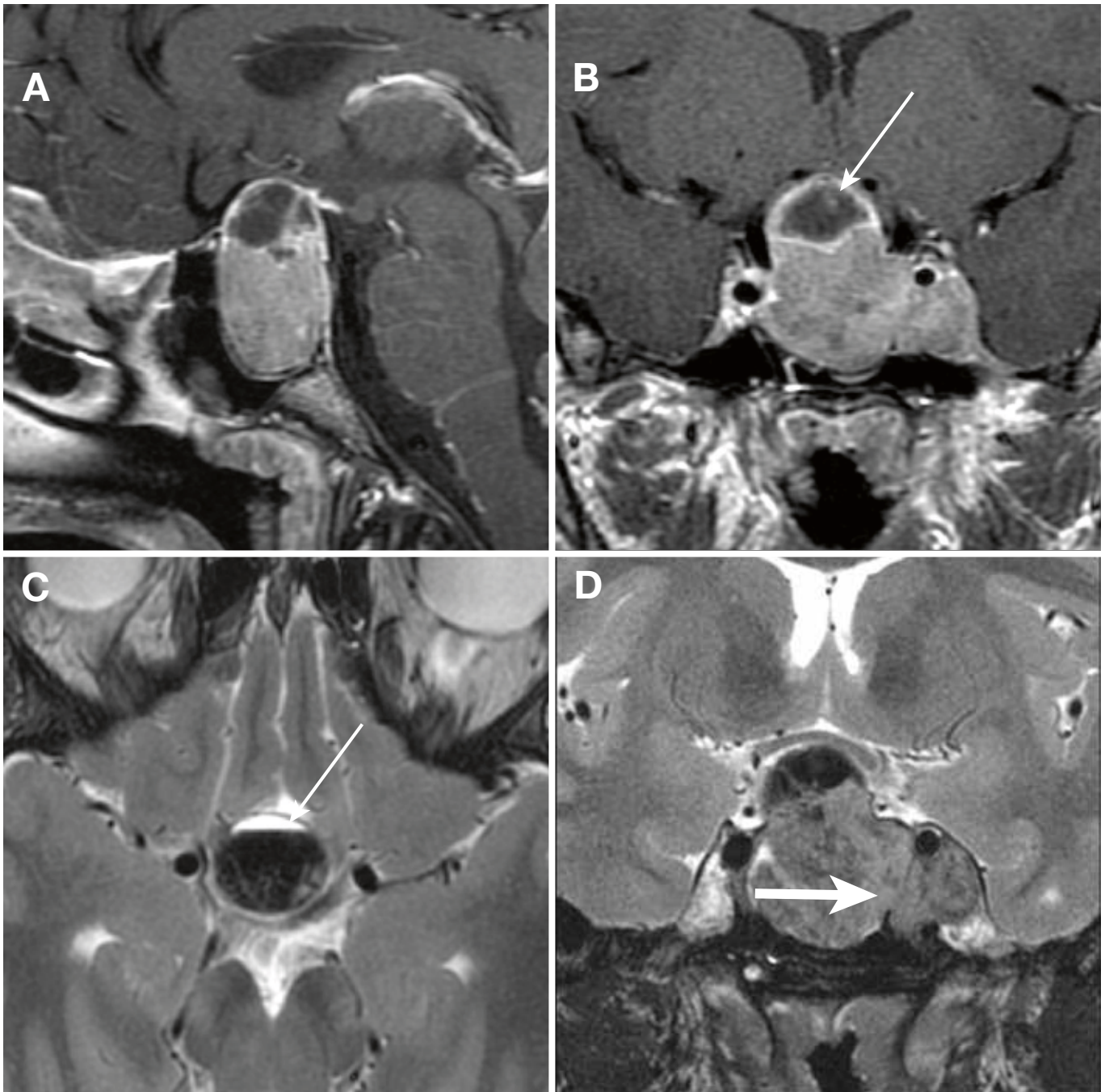


Figure 10. Nécrose hémorragique d'un macroadénome hypophysaire envahissant le sinus caverneux. (A) Coupe sagittale. (B) Coupe coronale SE T1 après injection de gadolinium. (C) Coupe axiale. (D) Coupe coronale SE T2. Macroadénome hypophysaire à extension suprasellaire et latérale. Nécrose hémorragique de la partie supérieure de la tumeur (B, C, flèche fine). Visualisation de la brèche de la paroi interne du sinus caverneux gauche (D, flèche épaisse).

volumineux avant la grossesse et pour lesquelles une grossesse a pu être obtenue. Dans certains cas, une IRM de contrôle peut être discutée au 3^e trimestre de la grossesse, mais celle-ci est toujours réalisée sans injection de gadolinium [19].

Envahissement du sinus caverneux par les adénomes hypophysaires

L'envahissement du sinus caverneux peut modifier le pronostic et le traitement des adénomes hypophysaires, mais le diagnostic entre une compression simple et

un envahissement vrai du sinus caverneux reste difficile. Le meilleur signe d'envahissement demeure l'encerclage complet de la carotide intracaverneuse par la tumeur [20-23]. Parfois, en particulier en IRM 3T, il est possible de mettre en évidence

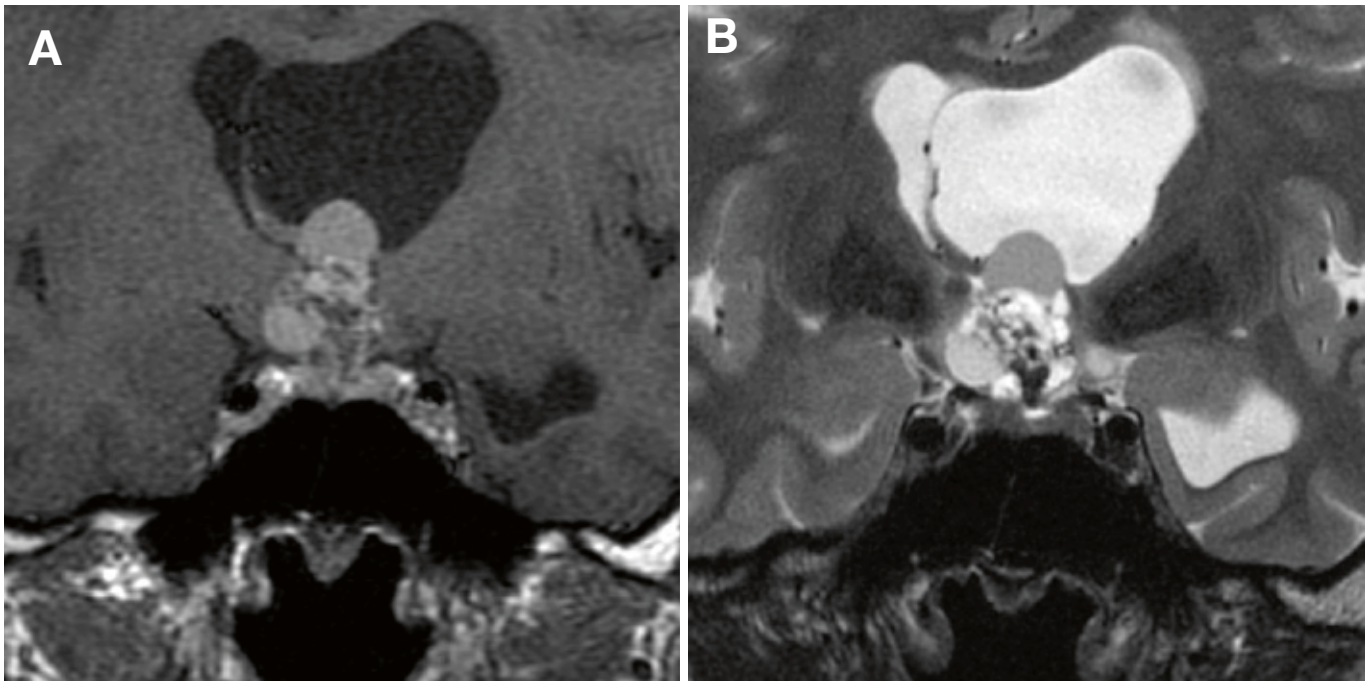


Figure 11. Craniopharyngiome adamantineux. (A) Coupe coronale SE T1 après injection de gadolinium. (B) Coupe coronale SE T2. Hydrocéphalie et masse suprasellaire hétérogène comportant des kystes, des nodules charnus et des calcifications.

un défaut dans la paroi durale médiale du sinus caverneux. À l'opposé, on peut éliminer un envahissement du sinus caverneux si l'on met en évidence une lame de tissu hypophysaire normale entre la tumeur et le sinus caverneux. Un refoulement de la paroi médiale peut être observé dans les gros adénomes hypophysaires sans authentique envahissement du sinus caverneux. Enfin, le signal du sinus caverneux, lorsqu'il est envahi par un processus tumoral, est identique à celui du compartiment intrasellaire de la tumeur en T1, en T2 et après injection de gadolinium (Figure 7).

Aspects post-opératoires

Après l'exérèse d'un adénome hypophysaire par voie transsphénoïdale, la cavité opératoire est souvent comblée par du matériel de bourrage. Ce matériel et des sécrétions diverses, des adhérences peuvent expliquer l'absence d'affaissement du pôle supérieur du foyer opératoire dans les jours ou les semaines qui suivent l'exérèse [24]. La résorption lente du sang, des sécrétions et du matériel de bourrage s'étale sur plusieurs mois, voire sur plusieurs années si des fragments graisseux ont été mis

en place, comme c'est généralement le cas lorsqu'une déchirure du diaphragme sellaire s'est produite pendant la chirurgie. Une IRM de contrôle et de référence entre le 2^e et le 3^e mois est donc très utile pour surveiller l'évolution ultérieure d'un adénome opéré. Une IRM de réalisation plus précoce, par exemple au 2^e ou 3^e jour après l'intervention, élimine une éventuelle complication et permet, le cas échéant, de visualiser un résidu tumoral qui apparaît sous la forme d'une masse de même signal qu'avant l'intervention [25]. Cet examen précoce facilite l'interprétation des IRM de contrôle ultérieures. Ce n'est souvent qu'après plusieurs mois qu'il est vraiment possible de préciser le volume du tissu hypophysaire sain restant, souvent asymétrique, avec visualisation en général, au pied d'une tige pituitaire déviée, d'un hypersignal en T1 témoignant d'un stockage d'hormone antidiurétique en position ectopique.

L'IRM de référence du 3^e mois est indispensable pour mettre en évidence une éventuelle récurrence qui se traduira ultérieurement par une modification du contenu de la loge sellaire, avec apparition ou augmen-

tation de volume d'une masse sphérique ou ovale de même signal que la tumeur initiale.

Craniopharyngiomes

Ce sont des tumeurs développées aux dépens des reliquats épithéliaux de la poche de Rathke ; leur siège est généralement suprasellaire mais il peut également être à la fois supra et intrasellaire [26]. Ils sont observés, plus souvent, soit chez l'enfant entre 5 et 10 ans, soit chez l'adulte entre 40 et 60 ans.

Craniopharyngiomes adamantineux

Ils surviennent classiquement chez l'enfant et l'adolescent. Les modes de révélation sont variables : cassure de la courbe de croissance, altération du champ visuel, diabète insipide ou hypertension intracrânienne. Le craniopharyngiome adamantineux présente trois composantes : kystique, charnue et calcifiée. Le signal des kystes en T1 dépend de la concentration en protéines et possiblement de la présence de dérivés hématiques. Ils peuvent donc être en hypersignal T1, mais on peut également

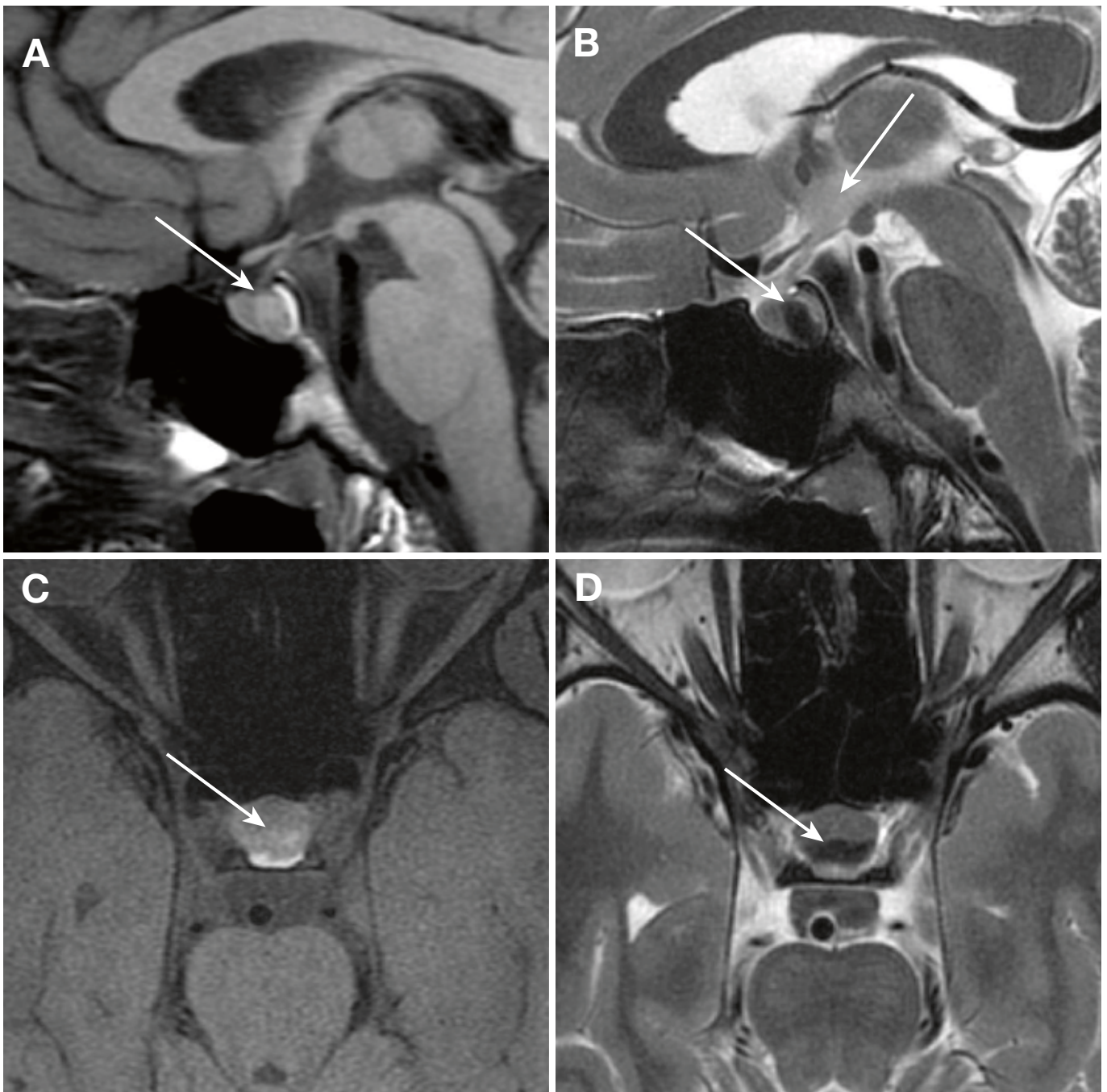


Figure 12. Kyste de la poche de Rathke. (A) Coupe sagittale SE T1. (B) Coupe sagittale SE T2. (C) Coupe axiale SE T1 avec saturation de la graisse. (D) Coupe axiale SE T2. Lésion intrasellaire discrètement hyperintense en T1 et très hypo-intense en T2, située entre le lobe antérieur et le lobe postérieur de l'hypophyse (flèche) correspondant à kyste muqueux.

observer des kystes en hyposignal T1, qui correspondent à des kystes à contenu clair. En T2, le signal des kystes est extrêmement variable. La partie charnue du craniopharyngiome se rehausse fortement après injection de produit de contraste, de même que les parois des kystes (Figure

11). Les calcifications, présentes 9 fois sur 10, apparaissent en hyposignal sur toutes les séquences mais sont mieux vues au scanner.

L'IRM a un rôle essentiel dans le bilan d'extension de la tumeur et permet de re-

pérer des prolongements éventuels vers le chiasma, le 3^e ventricule ou la citerne interpédonculaire. Les récidives sont relativement fréquentes malgré la chirurgie et éventuellement une radiothérapie, et le suivi par IRM au long cours est donc indispensable.

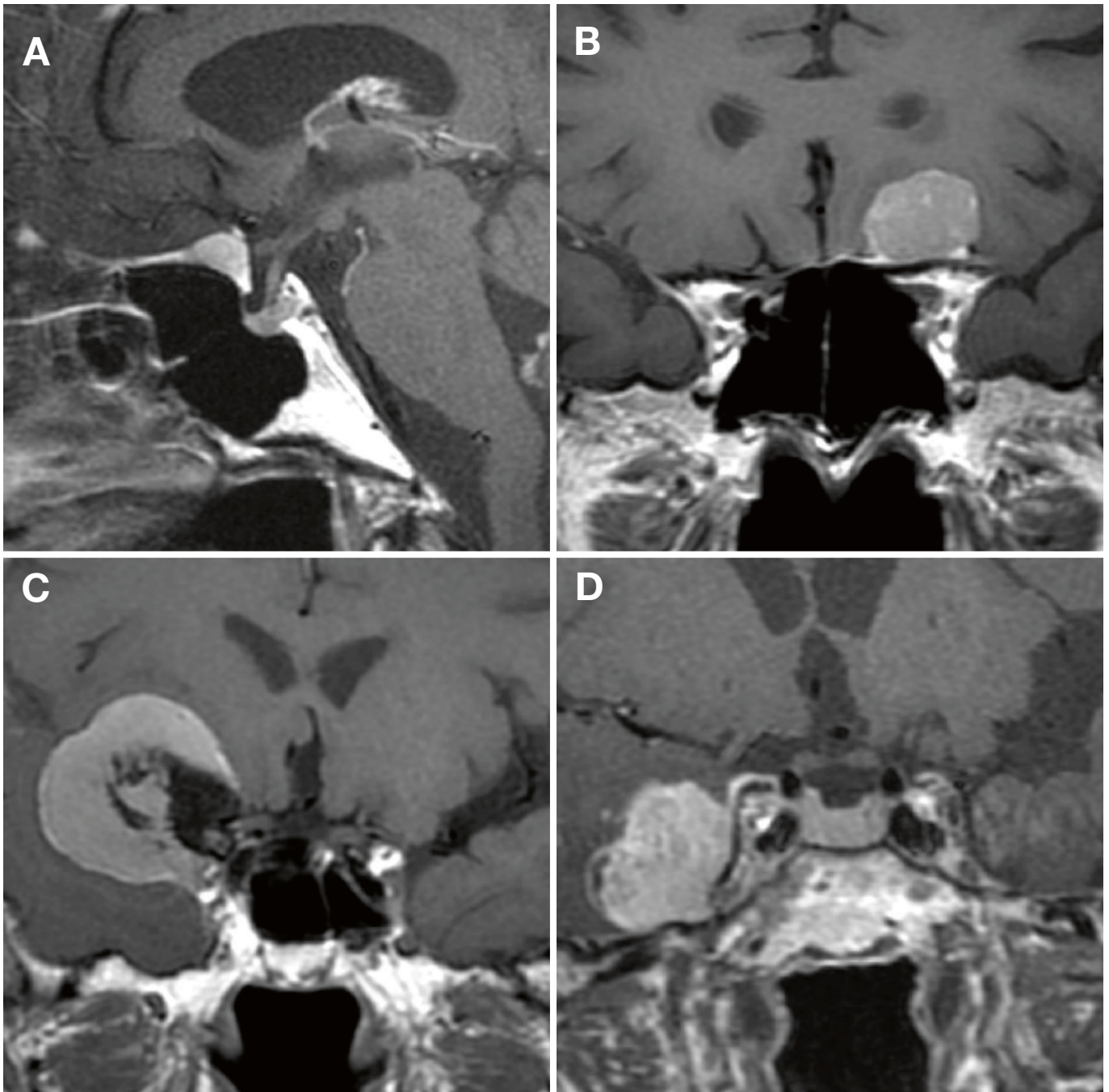


Figure 13. Méningiomes. (A) Méningiome du tubercule antérieur de la selle turcique, en coupe sagittale SE T1 avec gadolinium. (B et C) Méningiomes de la petite aile du sphénoïde. (D) Méningiome inséré sur la face externe de la paroi durale du sinus caverneux.

Craniopharyngiomes squamopapillaires

Ils touchent plutôt l'adulte et se présentent sous forme d'une masse ronde, solide ou mixte, solide et kystique, rarement calcifiée et fréquemment située dans le 3^e ventricule. Le craniopharyngiome squamopapillaire apparaît en gé-

néral en hyposignal T1 et en hypersignal T2. Le rehaussement après injection de gadolinium est intense et hétérogène. Ce type de lésion est bien encapsulé, bien clivable et les récurrences après la chirurgie sont moins fréquentes que dans la forme adamantineuse.

Kystes de la poche de Rathke

Comme les craniopharyngiomes, ils se développent à partir des reliquats épithéliaux de la poche de Rathke. La paroi de ces kystes n'est composée que d'une seule couche cellulaire. Le contenu peut être sé-

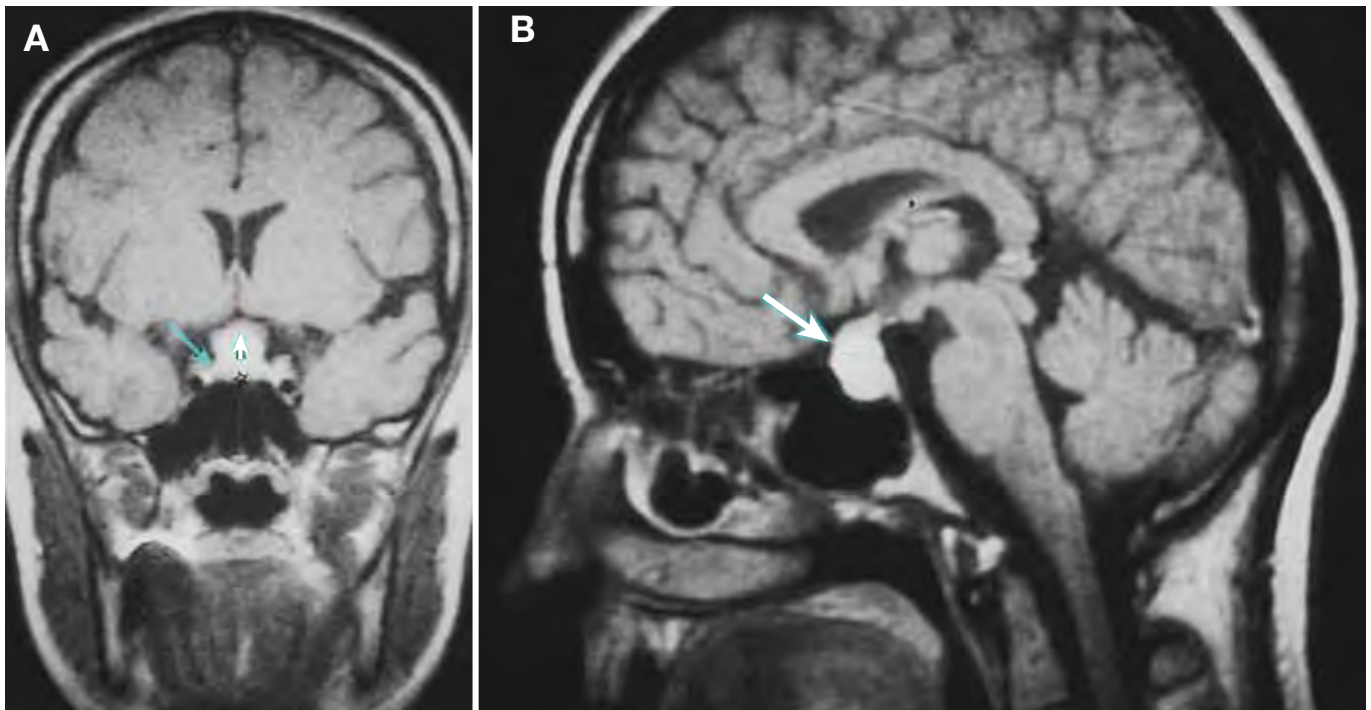


Figure 14. Hypophysite lymphocytaire. (A) Coupe coronale et (B) coupe sagittale T1 après injection de gadolinium. Aspect typique avec prise de contraste de l'ensemble de la masse, sans qu'on individualise l'hypophyse, contrairement à ce qu'on observe en cas de macroadénome hypophysaire.

reux ou muqueux [27, 28]. Les calcifications sont rares, mais le kyste peut contenir des concrétions hyperprotéiniques.

Les kystes de la poche de Rathke intrasellaires sont très fréquents et le plus souvent de petite taille et asymptomatiques. Ils sont situés exactement sur la ligne médiane, entre l'anté- et la post-hypophyse. Leur volume peut varier dans le temps. Ils sont particulièrement bien mis en évidence en IRM lorsqu'ils ont un contenu muqueux et apparaissent alors avec un hypersignal T1 et un hyposignal T2 franc (Figure 12) et sont parfois difficile à différencier d'un adénome hémorragique, voire de la post-hypophyse [29-31]. Les coupes axiales T1 sont essentielles pour différencier un petit kyste de la poche de Rathke de type muqueux avec l'hypersignal correspondant au stockage de vasopressine dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Par ailleurs, la présence d'un niveau liquide ou de cloison à l'intérieur de la lésion kystique, d'un anneau hypointense en périphérie en T2, le caractère latérosellaire avec déviation de la tige pituitaire, sont des signes qui évoquent plutôt un adénome hémorragique alors que

la présence d'un nodule en hyposignal T2 flottant au sein de la lésion kystique est plutôt spécifique d'un kyste de la poche de Rathke. A noter que les kystes séreux apparaissent au contraire avec un signal liquidien en hyposignal T1, hypersignal T2. Les kystes de la poche de Rathke symptomatiques sont plus souvent des tumeurs à extension suprasellaire : le diagnostic avec un craniopharyngiome kystique repose en principe sur l'étude de la prise de contraste de la paroi du kyste après injection de gadolinium ; du fait du caractère monocellulaire de la paroi du kyste de la poche de Rathke, on n'observe en général pas de prise de contraste [32].

Méningiomes

Environ 10 % des méningiomes siègent dans la région sellaire [33, 34]. Le siège d'insertion du méningiome peut être le tuberculum sellae, l'apophyse clinéoïde antérieure, la petite aile du sphénoïde, la grande aile du sphénoïde ou le sinus caverneux. D'autres méningiomes insérés plus à distance comme les méningiomes

du jugum sphénoïdal ou de la gouttière optique peuvent se prolonger en arrière dans la citerne optochiasmatique ou en bas dans la loge sellaire. Les méningiomes sont des tumeurs de croissance lente. Les signes de révélation sont une baisse de l'acuité visuelle, une ophtalmoplégie ou une exophtalmie. Les méningiomes apparaissent en isosignal par rapport à la substance blanche en T1, plus rarement en hyposignal, en T2, 50 % des méningiomes sont en isosignal et 40 % en hypersignal. Ces caractéristiques de signal renforcent l'intérêt des signes indirects tels que l'effet de masse, l'œdème périlésionnel, l'hyperostose à l'insertion de la tumeur, mais aussi un fin hypersignal T2 silhouettant la surface de la masse et correspondant à un feutrage arachnoïdien. La tumeur est mieux délimitée après injection de gadolinium (Figure 13). La prise de contraste tumorale est intense et homogène et l'on observe fréquemment un épaississement de la dure-mère de voisinage. Les modifications de la dure-mère, en particulier le dural tail ou « queue de comète », ont longtemps été considérées comme spécifiques des méningiomes mais, récem-



Figure 15 Selle turcique vide primitive. (A) Coupe sagittale T1. (B) Coupe axiale T2 FLAIR. (C) Coupe coronale fast SE T2. Extension intrasellaire des espaces sous-arachnoïdiens avec une fine bande de tissu hypophysaire plaquée sur le plancher sellaire (A, flèche). Élongation de la tige pituitaire.

ment, elles ont été décrites dans certaines maladies inflammatoires hypophysaires telles que l'hypophysite lymphocytaire, la sarcoïdose et même dans les macroadénomes hypophysaires. L'imagerie dynamique peut se révéler utile pour distinguer un méningiome d'un éventuel macroadénome, ou le tissu hypophysaire normal sous la tumeur, en particulier dans les gros méningiomes du jugum sphénoïdal ou de la gouttière optique s'étendant en arrière et recouvrant la selle turcique. En effet, le méningiome a une vascularisation artérielle et se rehausse donc précocement, dès le temps artériel sur ce type de séquence. Enfin, les méningiomes du sinus caverneux, lorsqu'ils deviennent volumineux, ont souvent une extension intrasellaire médialement et en haut.

Germinomes

Ce sont des tumeurs développées à partir de cellules germinales. Environ 20% des germinomes siègent dans la région sellaire. Les autres localisations sont la région pinéale et la partie postérieure du 3^e ventricule. Une atteinte bifocale est possible. Les germinomes touchent l'enfant et l'adulte jeune, entre 5 et 25 ans, avec une prédominance masculine pour la localisation pinéale. Un diabète insipide est souvent le signe révélateur [35]. D'autres signes cliniques peuvent être observés : amputation du champ visuel, atrophie optique, signes d'hypertension

intracrânienne secondaires à une hydrocéphalie, insuffisance antéhypophysaire, diplopie. Le diagnostic peut être étayé par la recherche de cellules tumorales dans le liquide céphalorachidien et par l'augmentation du taux plasmatique des β -hCG. Le germinome suprasellaire se présente sous la forme d'une masse de la citerne optochiasmatique, centrée par la tige pituitaire ou située immédiatement en arrière [36, 37]. Son signal est homogène, ce qui le différencie du craniopharyngiome, discrètement hypo-intense en T1 et hyperintense en T2. La prise de contraste est intense et homogène. Les kystes intratumoraux sont rares. En cas de diabète insipide, l'hypersignal de la post-hypophyse en T1 est absent. Il est important de souligner que les signes cliniques précèdent l'imagerie, parfois de plusieurs années et qu'il faut donc suivre les enfants présentant un diabète insipide, même en cas de normalité de la première IRM [35, 38].

Hypophysite lymphocytaire

L'adénohypophysite lymphocytaire est une affection inflammatoire caractérisée par une infiltration lymphocytaire de l'hypophyse [39, 40]. Elle survient essentiellement au cours de la grossesse ou du post-partum [41].

Dans l'hypophysite lymphocytaire, la selle turcique est souvent peu modifiée, alors qu'elle est généralement agrandie dans les

macroadénomes hypophysaires. En T1, le signal de la masse est relativement iso-intense ; l'hypersignal du lobe postérieur est fréquemment préservé. Surtout, la prise de contraste de la masse est plus intense et plus étendue que dans les macroadénomes hypophysaires (Figure 14) ; la prise de contraste de la dure-mère est habituelle, mais non spécifique.

Métastases hypophysaires

Elles représentent environ 1% des masses sellaires et se développent dans la tige pituitaire, la post-hypophyse, voire l'antéhypophyse [42, 43]. En IRM, la lésion est en isosignal T1 par rapport au parenchyme cérébral et en hypersignal modéré T2. L'intensité de la prise de contraste est marquée, en général plus intense que celle des adénomes. On évoque ce diagnostic devant la présence de signes atypiques pour un adénome comme une lyse osseuse, une infiltration locorégionale, mais aussi la présence d'un œdème des voies visuelles au contact de la masse, élément non retrouvé en cas d'adénome par exemple. On cherchera bien sûr d'autres localisations intracrâniennes.

Selle turcique vide

Il s'agit d'une extension intrasellaire des espaces sous-arachnoïdiens liée à une déficience du diaphragme sellaire, l'hypophyse

étant plaquée contre le plancher et le dos de la selle turcique. On distingue les selles turciques vides primitives liées à une déficience du diaphragme sellaire, et les selles turciques vides secondaires après traitement médical ou chirurgie d'une tumeur hypophysaire. La découverte d'une selle turcique vide est le plus souvent fortuite. En IRM, le signal purement liquidien du contenu intrasellaire est bien mis en évidence par l'association des séquences T1 et T2 (Figure 15). Il faut savoir reconnaître les artefacts de flux qui peuvent être très trompeurs sur les images en SE T2. La loge sellaire peut être agrandie et l'hypophyse est amincie contre le plancher sellaire. Il est essentiel d'identifier la tige pituitaire au sein de la citerne optochiasmatique pour exclure une lésion kystique intrasellaire. En cas de céphalées, la selle turcique vide peut s'inscrire dans un contexte d'hypertension intracrânienne idiopathique, où l'on cherchera alors une dilatation des gaines optiques et une sténose des sinus veineux duraux.

Lésions de la tige pituitaire responsables de diabète insipide

En dehors d'un traumatisme crânien ou d'une chirurgie de la région sellaire, un diabète insipide peut être secondaire à une tumeur sellaire (métastase, choristome, etc.) ou hypothalamique (germinomes, gliomes hypothalamiques, etc.) ou à une granulomateuse (sarcoïdose, histiocytose X ou non langerhansienne, tuberculose) [44]. De nombreux cas sont encore classés idiopathiques mais pourraient être d'origine auto-immune (infundibulo-neuro-hypophysite). Dans presque tous les cas de diabète insipide central, l'hypersignal T1 de la post-hypophyse est absent [35]. La tige pituitaire est d'abord épaissie puis l'évolution se fait habituellement vers l'atrophie de la tige pituitaire si l'étiologie du diabète insipide n'est pas tumorale (affection granulomateuse ou auto-immune) [45].

Les patients présentant une polydipsie primaire dont la présentation clinique peut simuler un diabète insipide ont en général une post-hypophyse en hypersignal T1.

Rupture traumatique de la tige pituitaire

Elle se traduit par un défaut de visualisation de la tige pituitaire et éventuellement par la reconstruction d'une post-hypophyse ectopique, si la section siège au-dessous du tiers moyen de la tige.

Histiocytose

C'est une maladie systémique caractérisée par une prolifération d'histiocytes [46]. Les patients peuvent développer la classique triade diabète insipide, exophtalmie et lésions lytiques osseuses (syndrome de Hand-Schüller-Christian) [47], qui peut toutefois être incomplète. Dans ce cas, on peut mettre en évidence des granulomes dans l'hypothalamus et la tige pituitaire [48, 49]. Un épaississement de la tige pituitaire et des prises de contraste hypothalamiques peuvent ainsi être visualisés [49].

A noter l'existence d'histiocytose non-langerhansienne, comme la maladie d'Erdheim-Chester, dans laquelle des lésions similaires granulomateuses suprasellaires ne sont pas rares.

Sarcoïdose

En imagerie, on peut mettre en évidence un épaississement de la tige pituitaire, une extinction de la post-hypophyse, une masse hypothalamique ou une leptoméningite de la base [50, 51]. La prise de contraste micronodulaire ou linéaire de la région hypothalamo-hypophysaire est très évocatrice du diagnostic. Une lésion unique, pseudotumorale de la tige ou de l'hypothalamus, peut également se voir et prend un aspect similaire de celui d'une lésion d'histiocytose. On évoquera le diagnostic de granulomateuse face à une lésion en relatif hypersignal T2.

Infundibulo-neuro-hypophysite

Le diagnostic d'infundibulo-neuro-hypophysite est aujourd'hui fréquemment évoqué quand aucune autre étiologie n'est retrouvée. L'IRM peut montrer une prise de contraste intense de la tige pituitaire élargie, associée à une augmentation de volume du lobe postérieur et parfois du lobe antérieur de l'hypophyse. L'évolution se fait habituellement vers une atrophie de la tige pituitaire et du lobe antérieur.

Lésions intra- et suprasellaires rares

Abcès pituitaires

Un abcès pituitaire se présente comme une masse hypophysaire dont le centre est en hypersignal T1 avec une prise de contraste périphérique épaisse. L'IRM de diffusion peut être utile en montrant une restriction du pus au centre de la masse. Une prise de contraste inflammatoire de la dure-mère adjacente est souvent associée à la lésion.

Kystes épidermoïdes

Les kystes épidermoïdes – qui sont des kystes épithéliaux bénins congénitaux contenant des cellules d'un épithélium kératinisé et des débris de kératine – peuvent siéger dans la citerne optochiasmatique [52]. Ils sont découverts le plus souvent chez l'adulte entre 40 et 60 ans. En IRM, ils se présentent sous forme d'une masse lobulée, irrégulière, de signal proche de celui du liquide céphalorachidien, mais un peu plus en hypersignal en T1 et T2. Un hypersignal en FLAIR et surtout en imagerie de diffusion permet de le différencier d'un kyste arachnoïdien. A noter l'absence de toute prise de contraste.

Kystes dermoïdes

Les kystes dermoïdes sont aussi des kystes d'inclusion de tissus embryonnaires et apparaissent plus hétérogènes que les kystes épidermoïdes, et contiennent constamment une composante grasseuse évidente en hypersignal T1 marqué, associé à un artefact de déplacement chimique [53]. Les calcifications sont fréquentes, mieux identifiées en TDM qu'en IRM. La paroi du kyste prend habituellement le contraste modérément. A noter que les kystes dermoïdes peuvent se rompre dans les espaces sous-arachnoïdiens et entraîner une méningite chimique.

Kystes arachnoïdiens

Environ 10% des kystes arachnoïdiens siègent dans la citerne optochiasmatique [54]. Ce sont des masses kystiques de signal strictement identique à celui du liquide cérébrospinal sur toutes les séquences, notamment en FLAIR. La plupart des kystes arachnoïdiens symptomatiques

sont découverts chez l'enfant à l'occasion d'une hydrocéphalie. Plus tardivement, en l'absence d'hydrocéphalie, les symptômes révélateurs peuvent être des crises d'épilepsie, un hypopituitarisme ou des signes liés à la compression des structures nerveuses adjacentes.

Choristomes

Ces tumeurs hypophysaires primitives sont aussi appelées tumeurs à cellules granuleuses, pituicytomes ou encore tumeurs d'Abrikossof [55]. Les choristomes peuvent se révéler par un diabète insipide mais, généralement, ne deviennent symptomatiques que lorsqu'ils sont volumineux [56]. Ils se présentent sous la forme d'une masse intrasellaire de siège postérieur ou infundibulaire [56-58].

Anévrismes

Dans la région sellaire, on peut rencontrer des anévrismes de la carotide interne intracaverneuse, de la carotide interne supraclinoidienne, de l'artère communicante antérieure, de l'artère communicante postérieure ou de l'extrémité supérieure du tronc basilaire [59]. Ce sont des lésions bien limitées, vides de signal en T1 et T2. Le diagnostic est plus difficile lorsque l'anévrisme est partiellement ou même complètement thrombosé; on peut alors observer un aspect lamellaire en hypersignal T1. Enfin, il n'est pas rare de visualiser une couronne d'hémossidérine en hyposignal T2. L'angio-IRM est indispensable pour confirmer le diagnostic.

F. Bonneville, JF. Bonneville, P. Chanson
bonneville.f@chu-toulouse.fr ;
philippe.chanson@bct.aphp.fr

RÉFÉRENCES

- Bonneville J-F, Bonneville F, Cattin F, Nagi S. MRI of the Pituitary Gland: Springer Nature; 2016.
- Bayrak A, Saadat P, Mor E, et al. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005; 84:181-85.
- Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol* 2005; 15:543-48.
- Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22:169-77.
- Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 1993; 187:1-14.
- Chanson P, Raverot G, Castinetti F, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:239-47.
- Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In: Melmed S, editor. *The Pituitary*. 4th ed. London, UK: Elsevier; 2017. p. 467-514.
- Lundin P, Bergstrom K, Nyman R, et al. Macroprolactinomas: serial MR imaging in long-term bromocriptine therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:1279-91.
- Chanson P. Acromégalie. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 2016; 10-018-A-10.
- Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handb Clin Neurol* 2014; 124:197-219.
- Colombo N, Loli P, Vignati F, Scialfa G. MR of corticotropin-secreting pituitary microadenomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:1591-95.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386:913-27.
- Cazabat L, Dupuy M, Boulin A, et al. Silent, but not unseen: multimicrocystic aspect on T2-weighted MRI in silent corticotroph adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81:566-72.
- Raverot G, Assie G, Cotton F, et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:201-209.
- Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev* 2015; 36:622-45.
- Sarwar KN, Huda MS, Van de Velde V, et al. The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2362-67.
- Bonneville F, Cattin F, Marsot-Dupuch K, et al. T1 signal hyperintensity in the sellar region: spectrum of findings. *Radiographics* 2006; 26:93-113.
- Dietemann JL, Portha C, Cattin F, et al. CT follow-up of microprolactinomas during bromocriptine-induced pregnancy. *Neuroradiology* 1983; 25:133-38.
- Chanson P, Young J. Hyperprolactinémie. *EMC Endocrinologie Nutrition* 2015; 0:1-15.
- Ahmedi J, North CM, Segall HD, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146:257-62.
- Knosp E, Kitz K, Steiner E, Matula C. Pituitary adenomas with parasellar invasion. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991; 53:65-71.
- Vieira JO, Jr., Cukiert A, Liberman B. Evaluation of magnetic resonance imaging criteria for cavernous sinus invasion in patients with pituitary adenomas: logistic regression analysis and correlation with surgical findings. *Surg Neurol* 2006; 65:130-5; discussion 5.
- Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg* 2015; 122:803-11.
- Steiner E, Knosp E, Herold CJ, et al. Pituitary adenomas: findings of postoperative MR imaging. *Radiology* 1992; 185:521-27.
- Bonneville JF, Bonneville F, Schillo F, et al. [Follow-up MRI after trans-sphenoidal surgery]. *J Neuroradiol* 2003; 30:268-79.
- Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006; 27:371-97.
- Zada G. Rathke cleft cysts: a review of clinical and surgical management. *Neurosurg Focus* 2011; 31:E1.
- Mukherjee JJ, Islam N, Kaltsas G, et al. Clinical, radiological and pathological features of patients with Rathke's cleft cysts: tumors that may recur. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2357-62.
- Bonneville F, Cattin F, Bonneville JF, et al. [Rathke's cleft cyst]. *J Neuroradiol*. 2003; 30:238-48.
- Bonneville JF. Hemorrhagic Pituitary Adenoma versus Rathke Cleft Cyst: A Frequent Dilemma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37:E27-8.
- Park M, Lee SK, Choi J, et al. Differentiation between Cystic Pituitary Adenomas and Rathke Cleft Cysts: A Diagnostic Model Using MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36:1866-73.
- Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ, et al. Cystic lesions of the pituitary: clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3972-82.
- Sathananthan M, Sathananthan A, Scheithauer BW, et al. Sellar meningiomas: an endocrinologic perspective. *Pituitary* 2013; 16:182-88.
- Kwancharoen R, Blitz AM, Tavares F, et al. Clinical features of sellar and suprasellar meningiomas. *Pituitary* 2014; 17:342-48.
- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343:998-1007.
- Fujisawa I, Asato R, Okumura R, et al. Magnetic resonance imaging of neurohypophysial germinomas. *Cancer* 1991; 68:1009-14.
- Liang L, Korogi Y, Sugahara T, et al. MRI of intracranial germ-cell tumours. *Neuroradiology* 2002; 44:382-8.
- Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol* 2005; 35:1045-55.
- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*. 2005; 26:599-614.
- Gutenberg A, Hans V, Puchner MJ, et al. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:101-7.
- Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, et al. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3460-69.
- Habu M, Tokimura H, Hirano H, et al. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg* 2015; 123:998-1007.
- He W, Chen F, Dalm B, et al. Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary* 2015; 18:159-68.
- Sbardella E, Joseph RN, Jafar-Mohammadi B, et al. Pituitary stalk thickening: the role of an innovative MRI imaging analysis which may assist in determining clinical management. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:255-63.
- Di Iorgi N, Morana G, Maghnie M. Pituitary stalk thickening on MRI: when is the best time to re-scan and how long should we continue re-scanning for? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:449-55.
- Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:72.
- Marchand I, Barkaoui MA, Garel C, et al. Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1352-60.
- Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, Pet al.

Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1370-76.

49. Maghnie M, Bossi G, Klersy C, et al. Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long-term follow-up of childhood langerhans cell histiocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3089-94.

50. Bihan H, Christozova V, Dumas JL, et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:259-68.

51. Langrand C, Bihan H, Raverot G, et al.

Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. *QJM* 2012; 105:981-95.

52. Tuna H, Torun F, Torun AN, Erdogan A. Intracellar epidermoid cyst presenting as pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci* 2008; 15:1154-56.

53. Pan YB, Sun ZL, Feng DF. Intracellar dermoid cyst mimicking pituitary apoplexy: A case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2017; 45:125-28.

54. Dubuisson AS, Stevenaert A, Martin DH, Flandroy PP. Intracellar arachnoid cysts. *Neurosurgery* 2007; 61:505-13; discussion 513.

55. Mete O, Lopes MB, Asa SL. Spindle cell oncocytomas and granular cell tumors of the pituitary are variants of pituitaryoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1694-99.

56. Feng M, Carmichael JD, Bonert V, et al. Surgical management of pituitaryomas: case series and comprehensive literature review. *Pituitary* 2014; 17:399-413.

57. Zygourakis CC, Rolston JD, Lee HS, et al. Pituitaryomas and spindle cell oncocytomas: modern case series from the University of California, San Francisco. *Pituitary* 2015; 18:150-58.

58. Teti C, Castelletti L, Allegretti L, et al. Pituitary image: pituitaryoma. *Pituitary* 2015; 18:592-97.

59. Raper DM, Ding D, Evans E, et al. Clinical Features, Management Considerations and Outcomes in Case Series of Patients with Parasellar Intracranial Aneurysms Undergoing Anterior Skull Base Surgery. *World Neurosurg* 2017; 99:424-32.

Le pied diabétique

Jacques Martini¹, Eric Senneville²

¹ Diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, Hôpital Rangueil, Toulouse

² Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Hôpital Gustave Dron, Tourcoing

Mots clés : pied diabétique

Le pied diabétique est défini par l'ensemble des anomalies cliniques du pied chez une personne diabétique qui sont la conséquence du développement de complications chroniques du diabète constituées de la triade neuropathie - artériopathie et infection. Ce tableau clinique est marqué par la présence d'ulcérations chroniques ou récidivantes à l'origine d'amputations des membres inférieurs.

L'enjeu de la prise en charge reste conditionné par la réduction des amputations et par le sauvetage de membre comme cela avait été défini dans le cadre de la déclaration de Saint Vincent élaborée en 1989 [1].

Données épidémiologiques

Classiquement, 15 % des patients diabétiques présenteront une ulcération au cours de leur vie. Le diabète est un facteur aggravant comparativement à une population non diabétique, le taux d'ulcération est multiplié par 5 et le taux d'amputation multiplié par 7 [2].

Récemment, l'assurance maladie a communiqué les principaux résultats de l'analyse des taux de séjours hospitaliers pour plaies du pied et pour amputations. En 2013,

en France, les taux d'incidence des hospitalisations pour amputation des membres inférieurs et plaie du pied dans la population diabétique étaient respectivement de 252/100 000 et 668/100 000 personnes diabétiques. Ces données sont marquées par une forte disparité socio-économique [3].

Physiopathologie [4-5]

Le pied diabétique est avant tout la conséquence de la neuropathie périphérique. En premier lieu l'anesthésie thermo-algique par la disparition du symptôme d'alerte qu'est la douleur augmente le risque et la fréquence des plaies et favorise la sous-estimation de la gravité. Elle est la cause du retard diagnostique. La composante motrice est à l'origine de déformations du pied potentielles zones de conflits ou d'hyperpression. La composante végétative favorise la sécheresse de la peau et la prolifération de l'hyperkératose. Cette même composante participe fortement au développement de l'ostéo-arthropathie ou pied Charcot. L'ischémie tissulaire et l'infection doivent être considérées comme des facteurs aggravant le pronostic de cicatrisation.

Il existe deux mécanismes cliniques d'ulcérations :

- La plaie traumatique par mécanismes multiples : mécaniques, chimiques, thermiques. la principale source de plaie traumatique reste le chaussant. Dans ce contexte, la recherche du facteur causal est complexe en raison de l'anesthésie thermo-algique et de l'absence de douleur. On constate régulièrement un retard de diagnostic et de ce fait une plaie plus sévère.
- L'ulcère neuropathique ou mal perforant plantaire répond à une succession d'anomalies cliniques facilement identifiables à l'examen. L'ulcération se développe sous une zone d'hyperkératose réactionnelle à une hyperpression chronique. La déformation du pied, les points d'appui accentué sur des zones plantaires limitées favorisent la création d'une couche cornée bien tolérée par l'absence de douleur mais responsable d'une ulcération progressive des tissus sous-jacents. Ce type d'ulcère répond très positivement aux mesures de prévention.

Chacune de ces situations cliniques justifie d'une attitude thérapeutique bien codifiée.

Tableau 1. Définition et classification de l'infection du pied diabétique [8].

Stade de gravité	Critères diagnostiques
1 - Pas d'infection	Absence de symptômes ou de signes d'infection
2 - Infection légère	Infection n'atteignant que la peau et le tissu sous-cutané (pas d'atteinte des structures plus profondes et absence des signes systémiques décrits plus bas). Au moins deux des constatations suivantes doit être présentes : <ul style="list-style-type: none"> • Induration ou tuméfaction locales, • Erythème de 0,5 à 2 cm autour de l'ulcère • Sensibilité ou douleur locales, • Chaleur locale, • Emission purulente (liquide épais, opaque à blanchâtre ou sanguinolent) Les autres causes de réaction inflammatoire cutanée doivent être éliminées (traumatisme, goutte, épisode aigu de neuro-arthropathie de Charcot, fracture, thrombose, insuffisance veineuse, ...)
3 - Infection modérée	Erythème de plus de 2 cm associé à l'un des signes précédents (tuméfaction, douleur, chaleur, purulence) ou Atteinte de structures plus profondes que la peau et le tissu sous-cutané, comme un abcès, une ostéomyélite, une arthrite septique, une fasciite. Absence de réponse inflammatoire systémique (voir plus bas)
4 - Infection sévère (sepsis)	Toute infection du pied avec signes du syndrome de réponse inflammatoire systémique. Cette réponse se manifeste par au moins 2 des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Température > 38° ou < 36°C • Fréquence cardiaque > 90 bpm • Fréquence respiratoire > 20 cycles/min • Leucocytose > 12 000 ou < 4 000/mm³ 10 % ou plus de formes immatures
5 - Sepsis sévère	<ul style="list-style-type: none"> • TA < 90/mm ou d > 40mm • oligo-anurie • encéphalopathie aiguë • hypoxie, coagulopathie

Tableau 2. Antibiothérapie des infections du pied diabétique selon la gravité de l'infection [7].

Sévérité - Stade	Germes habituel	Traitement
1 - Absence d'infection		Non indiqué
2 - Traitement oral Pas de complications Antibiothérapie récente Allergie médicamenteuse	CGP CGP ± BGN	Flucoxacilline C1G AAC Macrolide Cotrimoxazole
3 - Traitement intra-veineux puis oral Pas de complications Antibiothérapie récente, nécrose	CGP1 ± BGN CGP + BGN/Anaérobies	AAC C3G + anaérobies
4 - Traitement intra-veineux prolongé SARM peu probable SARM probable	CGP + BGN + Anaérobies	Pip-Taz ou Tic-clav +/- AS Idem + GP (ou LZ)
Sepsis sévère	CGP + BGN + Anaérobies	Pip-Taz ou Tic-clav ou CP selon écologie +AS + GP (ou LZ)

CGP : Cocci Gram positif, BGN : Bacilles Gram négatif

C1/2/3G : Céphalosporines de 1^{re} (céfalexine, céfazoline), de 2^e et 3^e génération (céfoxitine, ceftazidime, céfépime), AAC : amoxicilline/clavulanate ; Pip-taz : pipéracilline –tazobactam ; Tic-clav. : ticarcilline-acide clavulanique ; CP : Carbapénèmes (imipénème/cilastatine), AS : Aminosides [gentamicine (à préférer en cas d'infection à cocci à Gram positif), tobramycine, amikacine], GP : Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine), LZ : linézolide.

Quelle stratégie de prise en charge de la plaie ?

Cette stratégie est bien codifiée et s'appuie sur les référentiels internationaux édités par le groupe international du pied diabétique et relayés au niveau national par les sociétés savantes et la haute autorité de santé.

Lors de la découverte d'une plaie du pied chez une personne diabétique, les mesures immédiates de la prise en charge sont basées sur la notion d'urgence en insistant sur l'identification et la suppression de la cause de plaie, la mise en décharge de la plaie et l'adressage pour avis vers l'équipe multidisciplinaire d'un centre spécialisé le plus rapidement possible [6]. Ces recommandations sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé. L'enjeu est de limiter le retard dans la mise en place du traitement et l'aggravation des plaies.

Pourquoi une approche multidisciplinaire ?

Il s'agit le plus souvent d'une stratégie bien codifiée de sauvetage de membre pour éviter ou limiter le niveau d'amputation dont l'approche est complexe chez un patient complexe [7]. Ainsi Larsson et al. ont, par cette approche, réduit l'incidence des amputations majeures de 78% sur 10 ans et ce résultat a pu être maintenu sur 20 ans puisque la réduction est de 57% [8].

Avant toute décision thérapeutique, une évaluation préalable est indispensable sur trois axes

L'évaluation de la plaie avec le repérage du mécanisme causal ; son caractère récidivant ou non ; la recherche de signes infectieux et leur extension

Le diagnostic de l'infection repose sur les critères cliniques classiques (Tableau 1). Les biomarqueurs inflammatoires, notamment la CRP peuvent être utiles en cas de doute diagnostique. La seule positivité d'un prélèvement de plaie ne peut être utilisée pour affirmer l'existence d'une infection du pied diabétique (IPD). Il est très important d'éviter de porter à tort un diagnostic d'IPD en raison de la surconsommation antibiotique qui en découle et du risque de sélection de résistance bactérienne. Le re-

cours aux prélèvements microbiologiques n'est donc utile que pour obtenir une documentation microbiologique de l'infection afin de guider le traitement antibiotique. L'utilisation d'écouvillons est actuellement non recommandée car ce type de prélèvement recueille à la fois les bactéries potentiellement pathogènes mais également les bactéries contaminantes issues de la flore cutanée [8]. Le risque est d'entraîner la prescription d'antibiothérapies à large spectre non justifiées et de favoriser la sélection de résistance bactérienne. Les prélèvements de la plaie infectée recommandés actuellement sont le curetage-biopsie des berges de la plaie, la biopsie cutanée (true-cut) et la ponction transcutanée d'une collection à distance de la plaie. Ce type de prélèvements devrait dans l'idéal être réalisé avant toute antibiothérapie.

Les micro-organismes responsables des IPD sont quasi-exclusivement des bactéries, les infections fongiques étant exceptionnelles ; les levures (*Candida spp.*) et les dermatophytes participent à la création de plaies cutanées notamment lors des phénomènes de macérations et indirectement au risque d'IPD. Les cocci à Gram positif aérobies (CGPa) dominent dans les pays occidentaux avec notamment le staphylocoque doré et les streptocoques bêta-hémolytiques (*Streptococcus agalactiae*) ; les bacilles à Gram négatif (BGN) sont représentés par *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* et parfois *Pseudomonas aeruginosa*. Les bactéries anaérobies strictes (BAS) peuvent être présentes avec notamment *Fingoldia magna* et *Bacteroides spp.* Il est important de noter que toutes les IPD ne sont pas polymicrobiennes et que le recours systématique à des antibiothérapies à large spectre au simple motif qu'il s'agit d'une plaie infectée chez un patient diabétique doit être découragée [8]. Les infections d'une plaie récente (moins de 15 jours), superficielles sont le plus souvent d'origine monomicrobienne (CGPa) alors que les plaies plus chroniques, ayant déjà fait l'objet d'antibiothérapies sont plus volontiers d'origine polymicrobienne. La couverture des BAS est justifiée en cas de nécrose de la plaie. Le tableau 2 (page 99)

résume les propositions d'antibiothérapies des IPD (hors ostéite) selon la présentation clinique de l'infection. L'antibiothérapie est généralement de type probabiliste et sera guidée par les résultats des prélèvements microbiologiques après 48-72h de traitement. En particulier, il est recommandé de réduire le spectre de l'antibiothérapie si possible (désescalade antibiotique) pour lutter contre la sélection de résistance bactérienne.

L'antibiothérapie sera débutée par voie intra-veineuse selon la gravité de l'infection et le type de molécule utilisée et sera relayée par voie orale dès que possible. La durée de l'antibiothérapie des IPD hors ostéite actuellement recommandée est de 7 à 14 jours.

L'évaluation chirurgicale est primordiale dans la prise en charge des IPD. L'antibiothérapie est inopérante dans les IPD s'accompagnant de nécrose tissulaire, de collections et en cas d'ischémie. L'antibiothérapie peut même retarder le geste chirurgical salvateur en raison d'une amélioration des signes locaux et généraux de l'infection à l'instauration du traitement. Le drainage chirurgical permet l'excision des tissus nécrosés, le drainage des collections, la réalisation de prélèvements à visée microbiologique et entraîne une diminution de la pression dans les compartiments infectés qui est un obstacle à la diffusion des antibiotiques aux sites infectés. Dans certains cas plusieurs interventions de drainage sont nécessaires. Il est important de noter que la nécessité d'une amputation en urgence en cas d'IPD est exceptionnelle et se limite en pratique aux situations de choc septique associé à l'IPD. La revascularisation est une étape indispensable en cas d'IPD associée à une ischémie.

L'évaluation radiologique d'une IPD se limite en première intention à la radiographie standard face-profil du pied ; cet examen disponible sans délai permet de vérifier l'absence de gaz indiquant une gangrène et donc une indication chirurgicale urgente, la présence d'un corps étranger parfois ignoré du patient en raison des troubles de sensibilité et permet de disposer d'une image référence de l'état osseux

sous-jacent. Le scanner idéalement avec injection de contraste mais également sans en cas de contre-indication permet de faire le diagnostic de collection profonde et guider l'indication d'un drainage chirurgical.

En effet, l'atteinte des structures ostéo-articulaires sous-jacentes à la plaie infectée est fréquente (20 à 60% des cas selon la gravité de l'infection) et relève d'une prise en charge spécifique [8]. L'atteinte ostéo-articulaire au cours des IPD est associée à un risque élevé d'amputation notamment mineure, un allongement de la durée d'hospitalisation et de l'antibiothérapie ; c'est également une cause de récurrence infectieuse et de retard à l'obtention d'une cicatrisation complète de la plaie [9]. Les contraintes imposées par les particularités de l'infection osseuse font que l'antibiothérapie des ostéites du pied diabétique (OPD) diffère de celles des IPD hors ostéites : les bactéries sont en métabolisme réduit et en situation de biofilm dans un tissu au sein duquel les antibiotiques pénètrent difficilement [10]. Il est actuellement recommandé de disposer des résultats d'une culture de fragments osseux obtenus par biopsie chirurgicale ou transcutanée à l'aiguille de biopsie médullaire (qui peut être chirurgicale, radiologique ou faite par le médecin référent). L'antibiothérapie souvent prolongée (de 3 à 6 semaines) et faisant appel à des associations de molécules potentiellement toxiques et exerçant un fort pouvoir de sélection de résistance bactérienne peut alors être prescrite dans des conditions optimales telles qu'il l'est recommandé dans toute autre situation d'ostéite chronique.

Certains éléments permettent de suspecter l'existence d'une OPD, notamment la durée de la plaie (plus de 6 semaines malgré une décharge correcte de la plaie et l'application de pansements adaptés), la taille et la profondeur, un contact osseux positif et bien évidemment l'exposition osseuse au travers de la plaie. Les biomarqueurs inflammatoires, notamment la vitesse de sédimentation (>70mm) peuvent être élevés au cours des OPD et être utilisés comme argument de diagnostic complémentaire.

Les techniques d'imagerie de l'OPD reposent sur la radiographie standard qui peut cependant rester normale pendant les

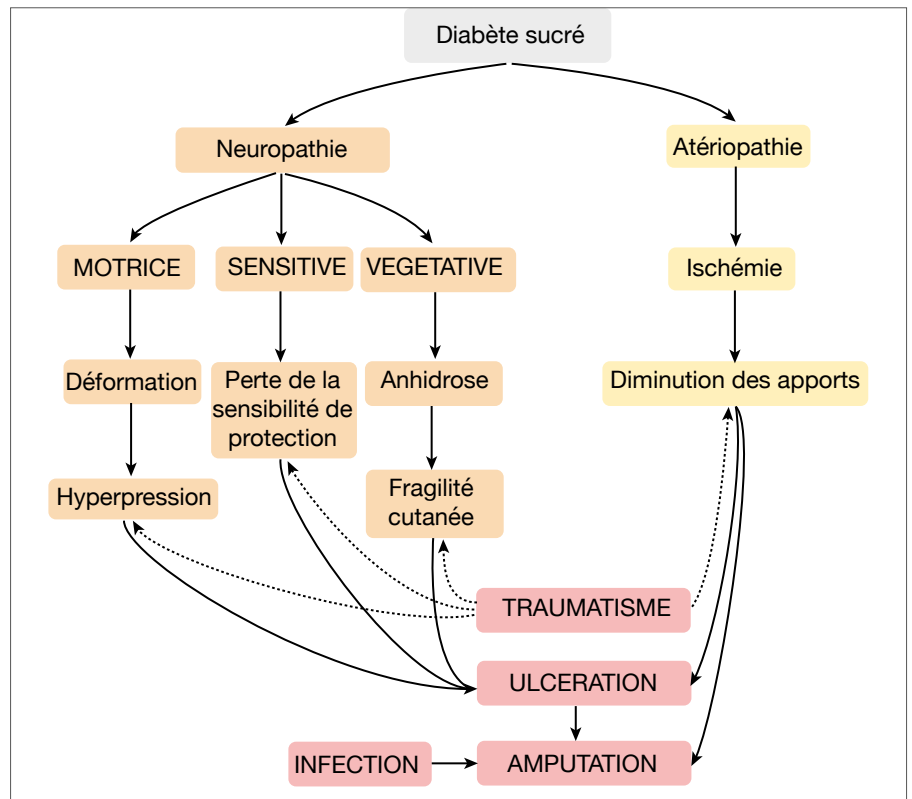


Figure. Mécanismes physiopathologiques de l'ulcération du pied diabétique. D'après le référentiel de bonne pratique de la SFD paramédical [5].

premières semaines et qu'il faut donc répéter, l'imagerie par résonance magnétique, la scintigraphie aux leucocytes marqués et la tomographie par émissions de positons couplée au scanner (TEP-scan).

L'antibiothérapie repose sur les mêmes schémas que ceux utilisés dans les autres ostéites chroniques (Tableau 2). Le choix des antibiotiques pour le traitement des OPD doit tenir compte de multiples paramètres parmi lesquels figurent le risque d'interaction médicamenteuse fréquent dans cette population de patient et devrait idéalement se faire en concertation avec un infectiologue dans le cadre d'une décision pluridisciplinaire de même que le choix de la stratégie médico-chirurgicale. En effet, la nécessité d'intervenir chirurgicalement au cours des OPD est une question difficile. Il est généralement admis que le traitement médical (sans excrèse de l'os infecté) peut être proposé chez un patient dont les pathogènes osseux sont accessibles à un traitement antibiotique réputé actif dans les ostéites chroniques, sans lésion

osseuse avancée (bien que cette notion ne dispose actuellement d'aucune définition), sans autre motif d'intervention chirurgicale sur le pied et qui n'a pas de contre-indication ou de refus à une antibiothérapie prolongée. La chirurgie de résection osseuse (avec ou sans amputation d'un rayon ou de l'avant-pied) doit idéalement comporter une biopsie de la tranche de section osseuse afin de guider l'antibiothérapie post-chirurgicale dans son choix et la durée [11]. Un travail récent a montré que la prise en charge médicale était associée à la même évolution qu'en cas de sanction chirurgicale sur une série de patients sélectionnés [12]. Toute amputation doit être envisagée seulement après une évaluation vasculaire artérielle et en cas d'ischémie, doit suivre la revascularisation. Le suivi des patients repose sur l'évaluation clinique et radiographique (radiographie standard). La tolérance du traitement antibiotique et l'observance du patient doivent être évaluées lors des consultations de contrôle.

Tableau 3. Classification des lésions du pied en grades et stades de gravité selon l'université du Texas d'après Armstrong [9]. Les valeurs correspondent à la prévalence des amputations pour cent lésions dans chaque catégorie.

Grade		I	II	III
Stade	Hyperkératose Lésion cicatrisée	Ulcère superficiel	Ulcère profond avec atteinte tendon ou capsule	Ulcère profond avec atteinte os ou articulation
A : sans infection ni ischémie	0	0	0	0
B : infection	12,5	8,5	28,6	92
C : ischémie	25	20	25	100
D : infection et ischémie	50	50	100	100

Tableau 4. Classification du grade de risque lésionnel et attitude à adopter selon le guide ALD 8 HAS juillet 2007.

	Définition	Mesure préventives	Professionnels, fréquence de suivi
Grade 0	Absence de neuropathie sensitive	Examen de dépistage annuel	MG (1/an) ou diabétologue
Grade 1	Neuropathie sensitive ¹ isolée	<ul style="list-style-type: none"> Examen des pieds et évaluation du chaussage Education (hygiène, auto-examen des pieds et des ongles par le patient, conseils de chaussage non traumatisant, mesures de prévention dans les situations à risque selon le mode de vie, conduite à tenir en cas de plaie) Aide de l'entourage 	<ul style="list-style-type: none"> MG (à chaque consultation) Podologue Infirmier (personnes âgées ou avec handicap)
Grade 2	Neuropathie sensitive associée : <ul style="list-style-type: none"> à une artériopathie des membres inférieurs² et/ou à une déformation du pied³ 	<ul style="list-style-type: none"> Idem grade 1 + Soins de pédicurie réguliers Correction des anomalies biomécaniques Avis sur l'indication d'orthèses et d'un chaussage approprié Prise en charge de l'artériopathie, si existante Recours à un réseau de santé 	<ul style="list-style-type: none"> MG (à chaque consultation) Diabétologue, Podologue (tous les 2 mois) Infirmier (personnes âgées ou avec handicap) MPR Podo-orthésiste Réseau de santé
Grade 3	Antécédent <ul style="list-style-type: none"> d'ulcération du pied évoluant depuis plus de 4 semaine et/ou d'amputation des membres inférieurs 	<ul style="list-style-type: none"> Renforcement des mesures définies pour le grade 2 Appareillage systématique (défini par le centre spécialisé) Surveillance régulière par un centre spécialisé ou par un spécialiste diabétologue 	<ul style="list-style-type: none"> Idem grade 2 + Centre spécialisé/centre de cicatrisation (bilan annuel) Soins podologiques (au moins tous les deux mois)

¹ Définie par l'anomalie du test au monofilament de Semmes-Wenstein (10g)
² Définie par l'absence d'au moins un des deux poulx du pied ou par un IPS < 0,9
³ Hallux valgus, orteil en marteau ou en griffe, proéminence de la tête des métatarsiens, déformations post-chirurgicales ou liées à une neuro-arthropathie (pied de Charcot)

L'évaluation du statut vasculaire centrée initialement sur la recherche d'une ischémie tissulaire par l'évaluation des paramètres hémodynamiques (pressions de cheville et du gros orteil) ou métaboliques (TcPO₂). Des résultats anormaux (TCPO₂ < 25 mmHg et pression d'orteil < 30 mmHg) conditionneront une analyse topographique des lésions artérielles par écho Doppler et le recours aux examens invasifs comme l'artériographie.

L'évaluation du diabète, par le dépistage des complications chroniques associées centrée surtout sur la recherche d'une atteinte coro-

narienne silencieuse et d'une microangiopathie en particulier rénale. La découverte d'une altération de la fonction rénale peut modifier les choix thérapeutiques (examens iodés, antibiotiques néphrotoxiques, risques opératoires si un acte chirurgical est nécessaire). L'analyse de l'équilibre glycémique par la mise en route ou le renforcement d'une surveillance glycémique et le dosage de l'hémoglobine A1c guidera le traitement à visée diabétologique. Cette évaluation préalable permet de définir le niveau de gravité de la plaie et le pronostic d'amputation. La classification d'Armstrong peut être utilisée car elle renseigne

clairement sur le niveau de risque d'amputation [13] (Tableau 3) et aide à l'orientation thérapeutique.

A la suite de cette évaluation initiale, la prise en charge est abordée sur cinq axes :

- La composante métabolique : basée sur l'intensification du traitement et le recours à l'insulinothérapie le plus souvent en tenant compte des comorbidités et des complications associées du patient.
- La composante infectieuse ou septique qui impose une bonne analyse du niveau de gravité, une identification du ou des germes en cause et des moyens

thérapeutiques pour le contrôle de l'infection (choix de l'antibiothérapie, type et moment de la chirurgie, décharge de la plaie, oxygénothérapie hyperbare).

- La composante vasculaire pour définir le choix des techniques de revascularisation après l'évaluation de l'ischémie tissulaire et de la topographie des lésions artérielles. Le recours à la revascularisation endovasculaire est privilégié dans un premier temps avec indication possible de chirurgie de pontage.
- Les soins locaux sont ciblés sur la protection de la plaie en y intégrant des gestes de détersion et de débridement afin de restaurer un processus de cicatrisation des plaies. Le choix des pansements est conditionné par le contrôle des exsudats et la prévention des infections. Des données récentes mettent en évidence l'intérêt des pansements à base d'inhibiteurs des métalloprotéases (NOSF) dans l'amélioration du processus de cicatrisation.
- La composante mécanique définie par la décharge de la plaie est majeure. Elle a pour objectif l'obtention de la suppression totale ou partielle des pressions au niveau de la plaie dans un contexte d'anesthésie thermo-algique. Cette composante est la plus difficile à mettre en place car elle nécessite une collaboration forte du patient qui en l'absence de feed-back lié à l'anesthésie thermo-algique doit prendre conscience de l'importance de ce traitement. Elle est basée sur la modification des habitudes de vie du patient et le respect de l'utilisation d'appareillage de décharge en cas de nécessité. Une approche d'éducation thérapeutique s'impose pour améliorer le niveau d'efficacité. Le dernier consensus propose de privilégier les appareillages inamovibles comme les bottes en résine ou les bottes de décharge. En pratique, le recours à des appareillages de type CHUT est largement privilégié.

L'approche multidisciplinaire s'organise au sein des structures spécialisées regroupant les principaux professionnels impliqués dans la prise en charge de cette pathologie. L'efficacité de cette démarche reste conditionnée à un niveau de coordination

de qualité pour mettre en place de façon cohérente et concertée les gestes ou stratégies thérapeutiques possibles. Cette approche multidisciplinaire favorise l'amélioration de la prise en charge par un recours à des compétences complémentaires et synergiques.

Place de la prévention

La démarche de prévention s'appuie sur l'examen des pieds pour le dépistage précoce des plaies ou d'anomalies pré-lésionnelles, et surtout pour identifier les patients à haut risque de plaies. Il aboutit à la définition du grade de risque lésionnel qui conditionne les procédures de suivi et de soin à mettre en place en fonction du niveau de risque (Tableau 4).

Cette gradation établie par le cadre d'un consensus international doit être réévaluée au moins une fois par an chez tout patient diabétique et s'intègre de fait dans l'évaluation annuelle du diabète et de son retentissement viscéral.

Le dépistage doit rechercher :

- Un antécédent d'ulcération du pied dont la durée de cicatrisation a été de plus de un mois ou d'amputation.
- Un trouble de la sensibilité définie par une mauvaise perception du monofilament de 10 g (Semmes-Weinstein 5.07), considéré comme l'instrument de dépistage le plus simple et le plus performant [14]. Le test au diapason a été proposé par certains mais sa valeur prédictive est moins bien étayée.
- L'identification d'une artériopathie des membres inférieurs s'appuiera sur la recherche des pouls pédiens et tibiaux postérieurs et des examens complémentaires comme le calcul de l'indice de pression systolique et sur les antécédents du patient.
- La présence de déformations à l'origine d'hyperpression (plantaire) et de zones de conflits (faces latérales et dorsales des orteils).

Sur les bases de cette classification et sur un suivi moyen de 3 ans, le taux d'ulcération dans une population indemne initialement d'ulcère était de 5 % pour le grade 0, 14 % pour le grade 1, 19 % pour le grade 2 et 56 %

pour le grade 3 [15].

Pour les patients de grade 2 ou 3, la prescription d'un forfait podologique doit être établie. Il consiste au remboursement des consultations podologiques sur une base de 4 séances par an pour les patients de grade 2 et de 6 séances par an pour les grade 3. Ce suivi spécialisé intègre une éducation individuelle du patient centrée sur l'autoexamen des pieds, la surveillance du chaussage et de l'appareillage et enfin sur l'attitude à adopter en cas de découverte d'une anomalie ou d'une plaie. Il doit s'y associer la confection d'appareillage sur mesure comme les orthèses plantaires et l'acquisition de chaussures thérapeutiques (CHUT ou chaussures sur mesures).

En synthèse

Le pied diabétique est une pathologie complexe et grave du diabète. Elle impose une approche structurée basée sur un diagnostic rapide et une prise en charge en urgence dans le cadre de structures spécialisées impliquant une équipe multidisciplinaire. La prévention est une priorité pour sensibiliser et éduquer le patient afin de réduire l'incidence des ulcérations et par conséquent des amputations.

J. Martini, E. Senneville
martini.j@chu-toulouse.fr
esenneville@ch-tourcoing.fr

RÉFÉRENCES

1. Reach G, Guillausseau PJ, Tchobroutsky G. La déclaration de Saint Vincent et son programme, adaptation française par le Conseil Supérieur du diabète Diabète Metab 1992; 18: 329-77.
2. INVS; CIRE Midi pyrénées, point épidémiologique 12 novembre 2015
3. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Hartemann-Heurtier A. Les hospitalisations pour complications podologiques chez les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement, en France en 2013. Bull Epidémiol Hebd 2015; (34-35):638-44.
4. International Working Group on the Diabetic Foot. The diabetic foot ulcer : outcome and management. In : International Consensus on the Diabetic Foot Amsterdam, 2011
5. Société Francophone du Diabète Paramédical. Référentiel de bonnes Pratiques ; pour la prévention et le traitement local des troubles trophiques podologiques chez les patients diabétiques à haut risque podologique, Médecine des maladies Métaboliques Mars 2015; vol 9
6. HAS; guide parcours de soins ; diabète de type 2 de l'adulte; mars2014

7. SPILF. Prise en charge du pied diabétique infecté. Recommandations pour la pratique clinique. *Med Mal Infect* 2007 ; 37:26-50

8. International Working Group on the Diabetic Foot Guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. In : International Consensus on the Diabetic Foot Amsterdam, 2015.

9. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis* 2013 ; 45:497-503.

10. Senneville E, Robineau O. Treatment options for diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18:759-65.

11. Atway S, Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM. Rate of residual osteomyelitis after partial foot amputation in diabetic patients: a standardized method for evaluating bone margins with intraoperative culture. *J Foot Ankle Surg* 2012 ; 51:749-52.

12. Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2014; 37:789-95.

13. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a Diabetic Wound Classification System. *Diabetes Care* 1998 ; 21: 855-859.

14. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J VascSurg* 2009; 50: 675-82

15. Peters EJ, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 2001; 24:1442-47.

Obésité et grossesse

Cécile Ciangura, Anne Bachelot

Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, IE3M, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement, Centre de Maladies Gynécologiques Rares, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, ICAN, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
Service de Nutrition, IE3M, Centre Spécialisé et Intégré de l'Obésité d'Île de France Centre, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, ICAN, Paris, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

Mots clés : obésité, grossesse, complications, SOPK, macrosomie, chirurgie bariatrique

La question de la grossesse et de la fertilité des femmes obèses est une question d'actualité, la population concernée prenant de plus en plus d'importance : ainsi en France, la prévalence de l'obésité (définie comme un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m²) atteignait 15,7% chez les femmes en 2012 (http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf). Entre 2000 et 2012, la prévalence de l'obésité a augmenté de 7 à 9% chez les femmes de 25 à 34 ans et de 9 à 16% chez celles de 35 à 44 ans.

Pour la grossesse, nous disposons des enquêtes périnatalité (<http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese-enp2017.pdf>). Ces enquêtes portent sur la totalité des naissances survenues pendant l'équivalent d'une semaine dans l'ensemble des maternités françaises, lorsque la naissance a eu lieu à au moins 22 SA et/ou lorsque l'enfant pesait au moins 500 g. Entre 2010 et 2016, la prévalence du surpoids parmi les femmes enceintes a augmenté de 17 à 20% et celle de l'obésité de 10 à 12%.

Retentissement de l'obésité sur la vie reproductive féminine

L'obésité intervient, à de multiples niveaux, sur la reproduction féminine dès le plus jeune âge [1-3]. En effet, on observe plus souvent chez les petites filles obèses une ménarche avancée. Plus tard au cours de la vie, l'obésité peut entraîner une augmentation de la fréquence des anomalies du cycle menstruel par le biais d'un hypogonadisme central ou plus souvent par un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Une étude australienne a ainsi montré que, comparativement à des femmes de poids normal, les femmes obèses avaient au moins deux fois plus de risque d'avoir des cycles irréguliers (OR=2,61 ; CI 95% = 1,28-5,35) [4] (Figure 1). La littérature rapporte aussi un délai de conception allongé chez les patientes obèses, avec un taux de fécondabilité inversement proportionnel à l'IMC [5]. Cette infertilité peut être expliquée, en premier lieu, par une prévalence augmentée de SOPK chez les patientes obèses. Le SOPK est une pathologie courante affectant entre

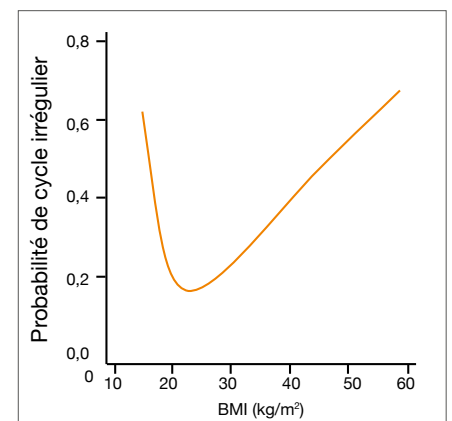


Figure 1. Probabilité de présenter un cycle irrégulier pour une femme en fonction de son indice de masse corporelle. D'après [4].

5 et 15% des femmes en période d'activité génitale dans les pays industrialisés [6,7]. Il constitue la principale cause de troubles des règles et d'infertilité de la femme. Ce syndrome associe une hyperandrogénie à des troubles du cycle menstruel et une infertilité [7]. Les critères diagnostiques du SOPK ont évolué avec le temps [7], ils ont fait l'objet

d'une conférence de consensus internationale et reposent encore aujourd'hui sur les «critères de Rotterdam» [7]. La présence de 2 critères sur 3 suffit pour porter le diagnostic de SOPK, après exclusion d'autres affections ayant une présentation clinique similaire. Il est important de noter qu'une échographie normale n'élimine pas un SOPK. A l'inverse, une étude réalisée chez des jeunes filles retrouve, alors qu'elles ne présentent aucun trouble du cycle ou de signes d'hyperandrogénie, un aspect de SOPK à l'échographie chez 50% d'entre elles [7]. On estime donc qu'avec les sondes d'échographie actuelles le seuil pour parler de SOPK est de 25 follicules [8].

La prévalence du SOPK est plus importante chez les femmes en surpoids ou obèses. Ainsi, dans une population de femmes en surpoids ou obèses espagnoles, la prévalence du SOPK est estimée à plus 28% [9]. Il est montré que le SOPK est fréquemment associé à un état d'insulino-résistance [7]. L'hyperinsulinisme secondaire à l'insulinorésistance pourrait ainsi jouer un rôle pathogène dans le SOPK. A côté des effets ovariens de l'hyperinsulinémie, l'augmentation de cette hormone induit une diminution de la concentration de la protéine de liaison spécifique des stéroïdes sexuels, la SHBG, par une inhibition de sa production hépatique, à l'origine d'une augmentation de la biodisponibilité tissulaire de la testostérone au niveau de ses tissus cibles. Le phénotype du SOPK des femmes obèses est marqué par une hyperandrogénie plus importante et une prévalence élevée d'anomalies métaboliques influencées par l'obésité [10]. La prévalence du syndrome métabolique semble être plus élevée chez les patientes avec un SOPK [10]. Il conviendra donc, dans le contexte de désir de grossesse, de bien dépister au préalable les éventuelles complications métaboliques des patientes.

L'obésité est aussi un facteur de risque de troubles du cycle indépendamment de tout SOPK [11]. L'obésité semble jouer un rôle dans l'anovulation d'origine centrale, via le rôle des stéroïdes sexuels, de la leptine et des kisspeptines, sans que les mécanismes d'action soient clairement élucidés [12, 13].

Les kisspeptines sont des neuropeptides reconnus comme le plus puissant stimulateur des neurones à GnRH chez les mammifères [13]. Le système kisspeptine a été démontré comme étant l'intermédiaire du rétrocontrôle stéroïdien sur la sécrétion de GnRH [13]. La leptine est une adipokine dont la concentration circulante est proportionnelle à la masse adipeuse et elle est un médiateur majeur entre l'axe gonadotrope et le statut énergétique [12]. Les taux élevés de leptine chez des patientes obèses agiraient sur l'hypothalamus en altérant la sécrétion de gonadotrophines, diminuant ainsi la pulsativité de la LH comme le suggère l'étude de Jain et al. [14]. Néanmoins les neurones à GnRH n'expriment pas le récepteur de la leptine. Les neurones Kiss1 qui expriment le récepteur à la leptine semblent être de nouveau le relais hypothalamique de la signalisation de la leptine sur la sécrétion de la GnRH. L'hypothèse est la présence d'un mécanisme de leptinorésistance chez les patients obèses, les neurones Kiss1 devenant insensibles à une stimulation par la leptine. La leptine agirait également sur les cellules de la thèque en inhibant la sélection d'un follicule dominant [12]. Un autre mécanisme est évoqué : le tissu adipeux est le lieu de l'aromatation des androgènes en estrogènes. L'un des mécanismes de l'hypogonadisme central des femmes obèses serait l'augmentation de la concentration d'estradiol circulant liée à l'aromatation périphérique des androgènes dans le tissu adipeux, à l'origine d'un rétrocontrôle négatif sur les neurones à kisspeptine [12, 13]. L'action de l'obésité sur la fertilité ne se limite pas à l'anovulation. Il s'y associe une

diminution de la fertilité spontanée avec un délai de conception allongé (Figure 2) [1]. La fécondité de ces patientes est diminuée, même si celles-ci présentent des cycles réguliers [15, 16]. Van der Steeg et al [15] ont ainsi évalué si l'obésité affectait les chances d'une grossesse spontanée dans une cohorte prospective de 3 029 couples considérés comme fertiles (les femmes devaient avoir des cycles ovulatoires et au moins une trompe perméable, alors que les hommes devaient avoir une analyse normale du sperme). Le principal critère d'évaluation était le délai de grossesse spontanée dans les 12 mois. Ils ont montré que la probabilité d'une grossesse spontanée diminuait chez les patientes ayant un IMC supérieur à 29 kg/m². Par exemple, une femme présentant un IMC de 35 kg/m² avait une probabilité d'une grossesse spontanée 26% plus faible, et une femme présentant un IMC de 40 kg/m², 43% plus faible qu'une femme ayant un IMC entre 21 et 29 kg/m². Ils estimaient ainsi que les femmes ayant un IMC élevé avaient un taux de grossesse de 4% de moins par kg/m² d'augmentation [HR: 0,96 (IC 95%: 0,91-0,99)].

Plusieurs études ont montré une augmentation de la fréquence des fausses couches chez les patientes obèses. Le risque de fausse couche du premier trimestre de grossesse chez les patientes obèses est majoré lors de grossesses spontanées [17]. Ainsi, l'hypothèse d'un environnement utérin non favorable chez les patientes obèses pourrait être évoquée. Cependant ce sur risque n'était pas retrouvé en cas de don d'ovocytes [18]. Enfin, la constatation d'une diminution du taux de grossesse chez ces femmes lors d'utilisation de techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) pose la question d'autres facteurs en rapport avec l'obésité modifiant la qualité ovocytaire, la fécondation, le développement embryonnaire et/ou l'implantation de l'embryon. Enfin, il ne faut pas oublier que la fertilité de ces femmes peut cependant être normale et leur vie sexuelle active [19]. Il est donc nécessaire de prescrire une contraception adaptée chez les femmes obèses n'ayant pas de désir d'enfant.

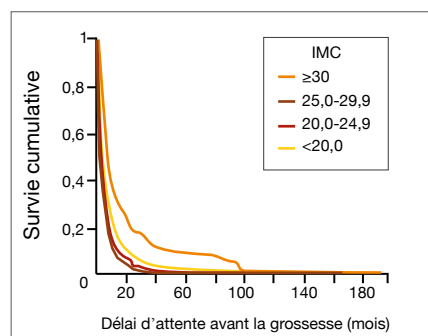


Figure 2. Délai avant l'obtention d'une grossesse (en mois), en fonction de l'indice de masse corporelle. D'après[1].

Tableau 1. Principales complications de la grossesse en France. D'après l'enquête de périnatalité 2016 notamment.

Prise d'acide folique	23 %
Malformations graves	3 %
Diabète gestationnel	10,8 %
Mort fœtale in utero	0,5 %
Prématurité totale et induite	7,5 %
Déclenchement	22 %
Césarienne (dont programmée)	20 % (9,4 %)
Péridurale	82 %
PN \geq 4 kg	6,8 %
PN < 2,5 kg	11,6 %
Prématurité	7,5 %
Naissance instrumentale	12,2 %
Apgar < 7 à 5 min	1,2 %
Transfert nouveau-né	9,9 %
Hémorragie du post partum sévère	1,8 %

Impact de l'obésité sur le déroulement des grossesses

L'obésité a un impact négatif sur la santé de la mère et de l'enfant. Les complications dépendent à la fois de l'IMC pré-gestationnel et de la prise de poids pendant la grossesse. Afin d'interpréter au mieux la prévalence de ces complications, la prévalence des complications dans la population générale française est donnée dans le Tableau 1.

Il existe une augmentation du risque tératogène, en particulier les anomalies de fermeture du tube neural, omphalocèles et anomalies cardiaques (multiplié par 2-3). Les principales hypothèses évoquées sont des carences nutritionnelles, en lien avec les nombreux régimes, le déséquilibre alimentaire, le niveau socio-économique plus faible, et l'épigénétique dans un environnement intra utérin non favorable. L'obésité est associée à une augmentation significative de la mortalité fœtale (OR ajusté sur l'âge maternel, l'ethnie, le tabagisme, un milieu social défavorisé à

Tableau 2. Principaux risques relatifs pendant la grossesse d'une femme d'IMC > 30 kg/m² versus une femme d'IMC < 25 kg/m². D'après [22].

Score Apgar < 7 à 5 min	1,4 [1,27-1,54]
Gros pour l'âge gestationnel (> 90 ^e percentile)	2,11 [1,97-2,27]
PN > 4 kg	2,08 [1,94-2,23]
Perte de grossesse > 20-28 SA	1,24 par tranche de 5 kg/m ² d'IMC [1,18-1,30]
Prééclampsie (ajustée sur autres FDR)	2,93 [2,58-3,33]
Diabète gestationnel	3,78 [3,31-4,32]
Prématurité totale et induite	1,30 [1,23-1,37]
Naissance instrumentale	1,18 [1,12-1,23]
Hémorragie du post partum	1,48 [1,27-1,73]
Rétention de poids 1 an post partum pour la mère	3,02 [2,31-3,73]

2,32, IC 95 % [1,64-3,28]) [20]. Ce risque augmente avec l'IMC et semble encore plus important à partir de 40 SA [21].

Les complications maternelles au cours de la grossesse sont plus fréquentes [22] :

- Hypertension artérielle et pré éclampsie (13,5 % versus 3,9 %) : une dysfonction endothéliale avec vasoconstriction et agrégation plaquettaire due à l'insulinorésistance et un effet direct de l'obésité sur l'implantation pourraient expliquer ces phénomènes.
- Le diabète gestationnel : son risque relatif est de 1,7 pour les femmes en surpoids et de 3,8 pour celles en obésité (http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf).
- La thrombose veineuse, avec un risque relatif entre 2 et 5. Les mécanismes possibles sont la stase veineuse, l'augmentation de la viscosité sanguine et l'activation de la coagulation liées à l'état pro-inflammatoire associée à l'obésité. Ce risque est particulièrement élevé dans le post partum.
- La dépression anténatale.

Il en est de même pour les complications obstétricales (Tableau 2) :

- hémorragies du post partum,
- naissances instrumentales,
- césariennes totales et programmées.

Concernant le nouveau-né, il est exposé à un risque de macrosomie (17,5 % versus 9 %), même après ajustement sur la pré-

sence d'un diabète (pré) gestationnel, qui pourrait être expliqué par une augmentation du flux énergétique vers le fœtus et un hyperinsulinisme fœtal. Il est aussi exposé à un risque de score d'Apgar plus faible. Des données récentes sont en faveur d'une augmentation de l'adiposité chez les nouveaux nés des mères obèses, indépendamment du diabète gestationnel et avec un dimorphisme sexuel (chez les filles seulement) [23]. Il n'existe pas en revanche de lien indépendant entre obésité et risque de petit poids pour l'âge gestationnel, mais cette complication est possible en particulier en situation d'hypertension artérielle gravidique

Intérêt de la prise en charge de l'obésité

En cas de projet parental

Quelle que soit la prise en charge, l'efficacité de la perte de poids et de l'activité physique chez les patientes obèses a été montrée dans plusieurs études. Au cours d'études prospectives, une perte de poids, même modérée (5-10 %) est associée à une amélioration du profil hormonal (hyperandrogénie) et surtout à l'amélioration de la cyclicité menstruelle et l'augmentation du taux d'ovulation chez des femmes obèses présentant un SOPK [24]. Le taux de fausses couches spontanées est lui aussi moindre après perte de poids.

Nous disposons actuellement des résultats de la chirurgie bariatrique sur la fertilité des femmes avec SOPK [25]. Il existe une

récupération de cycles ovulatoires et de la fertilité spontanée dès la perte de 5-7% du poids initial, ce qui pose la question de la contraception chez ces femmes, la grossesse étant contre-indiquée dans l'année suivant la chirurgie. Ainsi, il est estimé que l'incidence du SOPK passe de 45% à 6,8% après chirurgie bariatrique [25]. L'impact de la chirurgie sur les résultats d'AMP chez les femmes et les hommes obèses n'a pas été réellement évalué à ce jour.

Il existe peu d'études d'interventions sur l'impact d'une perte de poids sur les complications de la grossesse en amont de celle-ci. Une perte de poids prégestationnelle modérée est associée à une réduction du risque de diabète gestationnel (OR 0,63 (0,38-1,02) pour une perte de 4,5 kg entre deux grossesses consécutives [26] et une réduction de macrosomie (OR 0,82 (0,72-0,95) pour une perte d'un point d'IMC) [27]. Les études sur l'issue des grossesses après chirurgie bariatrique donnent des informations sur l'impact d'un amaigrissement important prégestationnel mais l'analyse différentielle entre perte de poids et impact spécifique de l'intervention chirurgicale est parfois impossible (cf paragraphe « Cas particulier de la grossesse après chirurgie bariatrique »).

En cas de grossesse

Plusieurs études randomisées d'interventions (diététiques et /ou activité physique) ont récemment été analysées dans une méta-analyse [28] regroupant au total 12 000 femmes enceintes. Le gain de poids pendant la grossesse était significativement réduit de 0,7 kg chez les femmes ayant bénéficié d'une intervention comportementale. Cette moindre prise de poids n'était pas associée à une réduction des événements materno-fœtaux, en dehors du risque de césarienne. Une autre méta-analyse a identifié une réduction du taux de césariennes et de prééclampsie en cas d'interventions pendant la grossesse.

Une étude intéressante portant sur les 18 000 naissances vivantes consécutives d'une région belge entre 2009 et 2013 a montré une réduction des principales complications de la grossesse (césarienne, macrosomie, HTA gravidique) pour les

femmes qui prenaient moins de poids que recommandé par l'Institute Of Medicine (5-9 kg) ou qui en perdaient au cours de leur grossesse. Il n'y avait pas non plus d'augmentation du risque de petit poids pour l'âge gestationnel ni transfert en néonatalogie dans ce cas-là [28].

Cas particulier de la grossesse après chirurgie bariatrique

Le nombre d'interventions bariatriques ne cesse d'augmenter et la file active de personnes opérées atteint 450 000 fin 2017. La population concernée est à 85% féminine et l'âge moyen de 38 ans. Cette option peut être intéressante pour permettre une perte de poids en amont de la grossesse et réduire ainsi les complications liées à l'obésité maternelle. Les données principales viennent des études sur les registres du nord de l'Europe [29, 30]. Les enfants nés après chirurgie bariatrique ont un risque de macrosomie réduit de moitié par comparaison aux naissances apparées sur l'âge, l'IMC prégestationnel ou pré-chirurgie, la parité, le tabac, le niveau socioéconomique, et l'année de naissance. En revanche, l'incidence de petit poids pour l'âge gestationnel et la prématurité est augmentée d'un facteur 1,5 à 2. Certains auteurs rapportent une augmentation du risque de mortalité périnatale, mais ces chiffres sont faibles et n'atteignent pas la significativité pour la plupart. Les complications maternelles (notamment prééclampsie et diabète gestationnel) sont significativement réduites d'un facteur 1,5-2. Il faut souligner le caractère très incomplet des données publiées. Par exemple, il n'existe quasiment pas de donnée sur les grossesses après sleeve, les issues de grossesse ne sont pas étudiées selon le profil nutritionnel maternel, le devenir métabolique des enfants nés après chirurgie bariatrique n'est quasiment pas étudié. Il existe un risque de complications chirurgicales tels que des bascules d'anneau, ou d'occlusion sur hernie interne pour les bypass et autres dérivations. Le risque de complications nutritionnelles maternelles et néonatales existe pour toutes les chirurgies (et est maximal pour les dérivations bilio pancréatiques qui ne devraient pas être proposées aux femmes en âge de procréer) et nécessite un ajustement des suppléments vitaminiques.

Des cas d'hémorragie néonatale par carence en vitamine K, anémie et anomalie neurologique par carence en vitamine B12, hypocalcémie néonatale, anomalie de fermeture du tube neural par carence en vitamine B9 ont été décrits, sans que le taux de malformations lié à des carences ne soit augmenté de façon générale.

Un groupe de travail national élabore actuellement des recommandations pour la pratique clinique afin d'homogénéiser et définir un cadre minimal pour la prise en charge de ces grossesses. En attendant, la HAS recommande d'éviter une grossesse après chirurgie bariatrique jusqu'à ce que le poids soit stabilisé (période de 12 à 18 mois). Pendant cette période, une contraception est indispensable. Au-delà, on recommande la programmation de la grossesse, après correction d'éventuelles carences vitaminiques (Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte, 2009 www.has-sante.fr). Il faut cependant souligner que la qualité du suivi post opératoire est moins bonne à distance de la chirurgie et que ces femmes peuvent donc être dans une situation nutritionnelle plus défavorable.

En pratique

Les recommandations de la HAS (<http://www.has-sante.fr> Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours (2013) et https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suiviorientation_femmes_enceintes_synthese.pdf) indiquent que :

- L'avis d'un gynécologue-obstétricien et/ou d'un autre spécialiste est conseillé chez les femmes présentant une obésité massive (IMC > 40 kg/m²).
- Pour les femmes avec une obésité ayant un désir de grossesse, il est recommandé d'encourager la perte de poids en informant sur les bénéfices pour leur fécondité, leur santé et celle de l'enfant à naître (mesures alimentaires et activité physique) (grade B).
- Pour une femme enceinte en excès de poids, il est recommandé d'encourager vivement l'activité physique, en particulier pour diminuer le risque de diabète gestationnel (grade B).

- L'objectif de l'activité physique de loisirs est d'entretenir sa forme physique (accord d'experts) :
 - si les femmes n'avaient pas d'activité physique de loisirs régulière, elles devraient commencer par des sessions de 15 minutes d'activité continue au maximum, trois fois par semaine, puis augmenter peu à peu pour aboutir à des sessions quotidiennes de 30 minutes ;
 - si les femmes avaient une activité physique de loisirs régulière avant la grossesse, elles devraient être en mesure de continuer, sans effets néfastes, à condition que cette activité de loisirs soit adaptée.
- Le médecin doit expliquer aux femmes enceintes qu'il n'est pas nécessaire de manger pour deux et que les besoins caloriques changent peu durant les 6 premiers mois de grossesse et augmentent modestement dans les 3 derniers mois (accord d'experts).
- La prise de poids pendant la grossesse devrait être limitée à 7 kilos pour les femmes ayant un IMC ≥ 30 kg/m². Toute prise de poids jugée excessive ou trop rapide doit conduire à un avis spécialisé (accord d'experts).
- Il est recommandé de conseiller aux mères présentant un excès de poids d'allaiter leur enfant comme toutes les femmes (accord d'experts).
- Les professionnels de santé doivent les assurer qu'une alimentation saine, une activité physique régulière et une perte de poids graduelle ne vont pas affecter la qualité ou la quantité du lait maternel (grade C).
- Il faut profiter de la consultation qui a lieu 6 à 8 semaines après la naissance pour discuter avec la femme de son poids (accord d'experts).

L'Institut of Medicine recommande une prise de poids comprise entre 5 et 9 kg pour les femmes enceintes obèses sans distinction entre les niveaux d'obésité. L'étude rétrospective belge faisant le lien entre les événements néonataux et la prise de poids maternelle conclut que les risques sont minimaux pour une prise de poids nulle ou une perte de poids pour les femmes

d'IMC > 40 kg/m², et pour une prise de poids inférieure à 5 kg pour les femmes dont l'IMC est compris entre 30 et 40 kg/m². L'utilisation du guide «La santé vient en mangeant» de l'INPES peut être utile comme repère nutritionnel (<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/581.pdf>).

Il est recommandé de réaliser une glycémie à jeun dès le 1^{er} trimestre pour dépister un diabète prégestationnel (si $> 1,26$ g/L) ou un diabète gestationnel précoce (pathologique si $> 0,92$ g/L). En cas de glycémie à jeun normale, il faudra renouveler le dépistage entre 24 et 28 SA par une HGPO 75g. Les autres comorbidités de l'obésité ne doivent pas être méconnues, en particulier une hypertension artérielle (avec un brassard de taille adaptée) et dépistage du syndrome d'apnées du sommeil selon les signes cliniques...

Les données sur les pertes de grossesses associées à l'obésité en particulier au-delà du terme de 40 SA peuvent faire discuter le déclenchement de ces naissances à 39 SA même si cette proposition ne fait actuellement pas l'objet de recommandations.

Il est important que les maternités qui accueillent les femmes obèses soient équipées de façon adaptée (poids maximal des lits, tables d'examen et d'accouchement, brancardage, etc.) et que l'équipe d'anesthésie ait aussi l'habitude de ces situations pouvant comprendre des comorbidités cardiovasculaires et des difficultés techniques notamment pour la péridurale. Il arrive trop fréquemment que des femmes enceintes obèses soient contraintes de changer de maternité tardivement quand l'anesthésiste refuse de les prendre en charge.

Une difficulté concerne la réalisation de l'échographie foetale et parfois du monitoring. En 2016, le collège Français d'échographie fœtale, a émis une «solution pour la sécurité du patient» validée par la HAS afin de décrire les modalités spécifiques de l'échographie pour ces femmes. Par exemple, le créneau prévu pour l'examen doit être plus long ; le recours à l'IRM peut être utile ; un échographiste référent identifié peut améliorer la qualité du dépistage ; une échocardiographie fœtale peut être préconisée pour l'étude focalisée du cœur.

Une organisation spécifique au sein des réseaux périnataux doit permettre une prise en charge optimale de ces patientes, en particulier en cas d'obésité massive. Il existe également une structuration de l'offre des soins pour l'obésité avec l'organisation régionale en Centres Spécialisés Obésité. L'idéal dans cette situation est de ne pas rater la consultation préconceptionnelle, afin d'expliquer les objectifs de prise de poids, d'orienter vers une prise en charge nutritionnelle spécifique, dépister les comorbidités, proposer une prise en charge adaptée d'une infertilité éventuelle et le choix de la maternité. Comme trop souvent encore, les femmes enceintes obèses peuvent être victimes de stigmatisation, ou les professionnels peuvent être en difficulté avec les problèmes posés par l'obésité. L'anticipation et une meilleure connaissance des problématiques de la grossesse chez une femme obèse devraient permettre une prise en charge adaptée et bienveillante.

C. Ciangura, A. Bachelot
anne.bachelot@aphp.fr
cecile.ciangura@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1072-79
2. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity--interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:172-79.
3. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5:247-50.
4. Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, et al. Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:1070-76.
5. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 2010; 25:253-64.
6. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2434-38.
7. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:1-29.
8. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human Reproduction*

- Update 2014; 20:334-52.
9. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006; 166:2081-86
 10. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14:95-109.
 11. Douchi T, Kuwahata R, Yamamoto S, et al. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:147-50.
 12. Comninos AN, Jayasena CN, Dhillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update* 2014; 20:153-74.
 13. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 2014; 20:485-500.
 14. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, et al. Pulsatile Luteinizing Hormone Amplitude and Progesterone Metabolite Excretion Are Reduced in Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2468-73.
 15. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008; 23:324-28.
 16. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril* 2016; 106:451-59.
 17. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29:507-13.
 18. Bellver J, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, et al. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril* 2013; 100:1050-1058.e2.
 19. Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C; CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ* 2010; 15:340:c2573.
 20. Tennant PWG, Rankin J, Bell R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Hum Reprod* 2011; 26:1501-11
 21. Nizard J, Guettrot-Imbert G, Plu-Bureau G, et al. Chronic maternal diseases and pregnancy losses. French guidelines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014; 43:865-82
 22. Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 359:j4511
 23. Mitanchez D, Jacqueminet S, Nizard J, et al. Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: A prospective clinical trial. *PLoS One* 2017; 12:e0181307.
 24. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2658-66.
 25. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 2016; 26:169-76
 26. Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004; 15:733-37.
 27. Forsum E, Brantsæter AL, Olafsdottir AS, Olsen SF, Thorsdottir I. Weight loss before conception: A systematic literature review. *Food Nutr Res* 2013; 57.
 28. International Weight Management in Pregnancy (i-WIP) Collaborative Group. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ*. 2017; 358:j3119.
 29. Roos N, Neovius M, Cnattingius S, et al. Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study. *BMJ* 2013; 347:f6460.
 30. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2015; 372:814-24

MCED

Médecine Clinique
Endocrinologie & Diabète

BULLETIN D'ABONNEMENT

Oui, je souhaite m'abonner pour un an à MCED

Tarifs individuels :

- Particuliers : 120€ Internes : 60€
(fournir un justificatif)

Tarifs institutions :

- France, Monaco, Andorre : 240€
 Union Européenne, Suisse : 290€
 Reste du monde : 290€

Ci-joint mon règlement d'un montant de : €

- Chèque bancaire ou postal à l'ordre de Manner
 Espèces
 Virement bancaire

Règlement par carte bancaire sur www.mced.fr

Nom

Adresse

Code postal

Ville

Pays

Tél.

E-mail

A retourner accompagné de votre règlement à
Manner/MCED - 58 av. de Wagram - 75017 PARIS
E-mail : abonnements@mced.fr • www.mced.fr

PCED

Pédiatrie, Croissance
Endocrinologie & Diabète

BULLETIN D'ABONNEMENT

Oui, je souhaite m'abonner pour un an à PCED

Tarifs individuels :

- Particuliers : 120€ Internes : 60€
(fournir un justificatif)

Tarifs institutions :

- France, Monaco, Andorre : 240€
 Union Européenne, Suisse : 290€
 Reste du monde : 290€

Ci-joint mon règlement d'un montant de : €

- Chèque bancaire ou postal à l'ordre de Manner
 Espèces
 Virement bancaire

Règlement par carte bancaire sur www.pced.fr

Nom

Adresse

Code postal

Ville

Pays

Tél.

E-mail

A retourner accompagné de votre règlement à
Manner/PCED - 58 av. de Wagram - 75017 PARIS
E-mail : abonnements@pced.fr • www.pced.fr



Collège des Enseignants 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

Programme des JN du DES 2018

Jeudi 11 janvier 2018

09h15	Accueil des participants > <i>Rez-de-chaussée</i>		
10h00	Introduction, présentation des Journées, etc. > <i>Auditorium</i>		Antoine Tabarin & Gérald Raverot
10h00 – 11h00	Mise au point : Diabète de type 1 > <i>Auditorium</i> Modérateur: Nathalie Gauthier-Jeandidier • Perspectives en thérapies cellulaires • Perspectives technologiques Julie Kerr-Conte Pattou Pierre-Yves Benhamou		
11h00 – 11h40	Pause et visite des stands		
11h45 – 12h45	Atelier A > <i>Dendérah</i> Atelier D > <i>Héliopolis</i>	Atelier B > <i>Karnak</i> Atelier E > <i>Louxor</i>	Atelier C > <i>Auditorium</i>
12h45-14h15	Repas libre		
14h15 – 15h15	Atelier A > <i>Dendérah</i> Atelier D > <i>Héliopolis</i>	Atelier B > <i>Karnak</i> Atelier E > <i>Louxor</i>	Atelier C > <i>Auditorium</i>
15h20 – 16h00	Conférence > <i>Auditorium</i> Modérateur: Véronique Kerlan La dysphorie de genre Catherine Brémont-Weill		
16h00 – 16h40	Pause et visite des stands		
16h45 – 17h45	Atelier A > <i>Dendérah</i> Atelier D > <i>Héliopolis</i>	Atelier B > <i>Karnak</i> Atelier E > <i>Louxor</i>	Atelier C > <i>Auditorium</i>
18h00 – 20h00	Réunion du bureau du COLLÈGE DES ENSEIGNANTS > <i>Dendérah</i>		
18h15 – 19h30	Assemblée Générale de l' ASSOCIATION NATIONALE DES INTERNES D'ENDOCRINOLOGIE-DIABÉTOLOGIE > <i>Auditorium</i>		

ATELIERS		
A	Dénutrition	Jean-Claude Desport
B	Orbitopathie basedowienne	Moncef Berhouma et Philippe Caron
C	Imagerie hypophysaire	Fabrice Bonneville et Philippe Chanson
D	Pied diabétique	Jacques Martini et Eric Senneville
E	Obésité et grossesse	Anne Bachelot et Cécile Ciangura

Le secrétariat du COLLÈGE DES ENSEIGNANTS est celui de la SFE :

 SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE – Secrétaire: Sylvia Delplanque

Adresse de correspondance provisoire (Centre d'affaires) : **Chez BCM** – 24, rue Morère – 75014 PARIS

Siège social: 88, rue de la Roquette – 75011 PARIS

Tel. : (33) 01 40 24 02 72 – Email: sfesecret@gmail.com – Site internet: <http://www.sfendocrino.org>

Le programme est également en ligne sur le site de la SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE: <http://www.sfdiabete.org/>

Programme des JN du DES 2018 (suite)

Vendredi 12 janvier 2018

09h00 – 10h00	Mise au point : Gonades : les insuffisances ovariennes prématurées > Auditorium	
	Modérateur : Sophie Christin-Maitre	
	• Les nouvelles approches nous apportent-elles beaucoup ?	Philippe Touraine
	• Préservation de la fertilité	Michael Grynberg
10h10 – 11h10	Atelier A > Dendérah	Atelier B > Karnak
	Atelier D > Héliopolis	Atelier E > Louxor
11h10 – 11h40	Pause et visite des stands	
11h40 – 12h40	Mise au point : Pathologies thyroïdiennes rares > Auditorium	
	Modérateur : Lionel Groussin-Rouiller	
	• Résistances aux hormones thyroïdiennes	Patrice Rodien
	• Hypothyroïdie congénitale : physiopathologie et thérapeutique	Mireille Castanet
12h40 -14h00	Repas libre	
14h00 – 14h30	Conférence : Orientations professionnelles > Auditorium	
	Modérateur : Antoine Tabarin	
	Les métiers de la nutrition	Eric Fontaine
14h30 – 15h00	Conférence : > Auditorium	
	Modérateur : Ronan Roussel	
	Métabolisme lipoprotéines	Bruno Vergès
15h00 – 16h00	Mise au point : Perturbateurs endocriniens > Auditorium	
	Modérateur : Rachel Desailoud	
	Reproduction	Nicolas Chevalier
	Métabolisme	Brigitte La Magueresse-Battistoni
16h00	Fin des Journées	

Toute correspondance concernant les JN du DES 2018 s'effectue auprès de :
>Carte Blanche< agence d'organisation - 7 chemin En Barbaro - 81710 Saix - contact@jndes.cborg.fr

Le secrétariat du COLLÈGE DES ENSEIGNANTS est celui de la SFE :



SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE – Secrétaire : Sylvia Delplanque

Adresse de correspondance provisoire (Centre d'affaires) : Chez BCM – 24, rue Morère – 75014 PARIS

Siège social : 88, rue de la Roquette – 75011 PARIS

Tel. : (33) 01 40 24 02 72 – Email : sfesecret@gmail.com – Site internet : <http://www.s fendocrino.org>

Le programme est également en ligne sur le site de la SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE : <http://www.sfdiabete.org/>



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

