

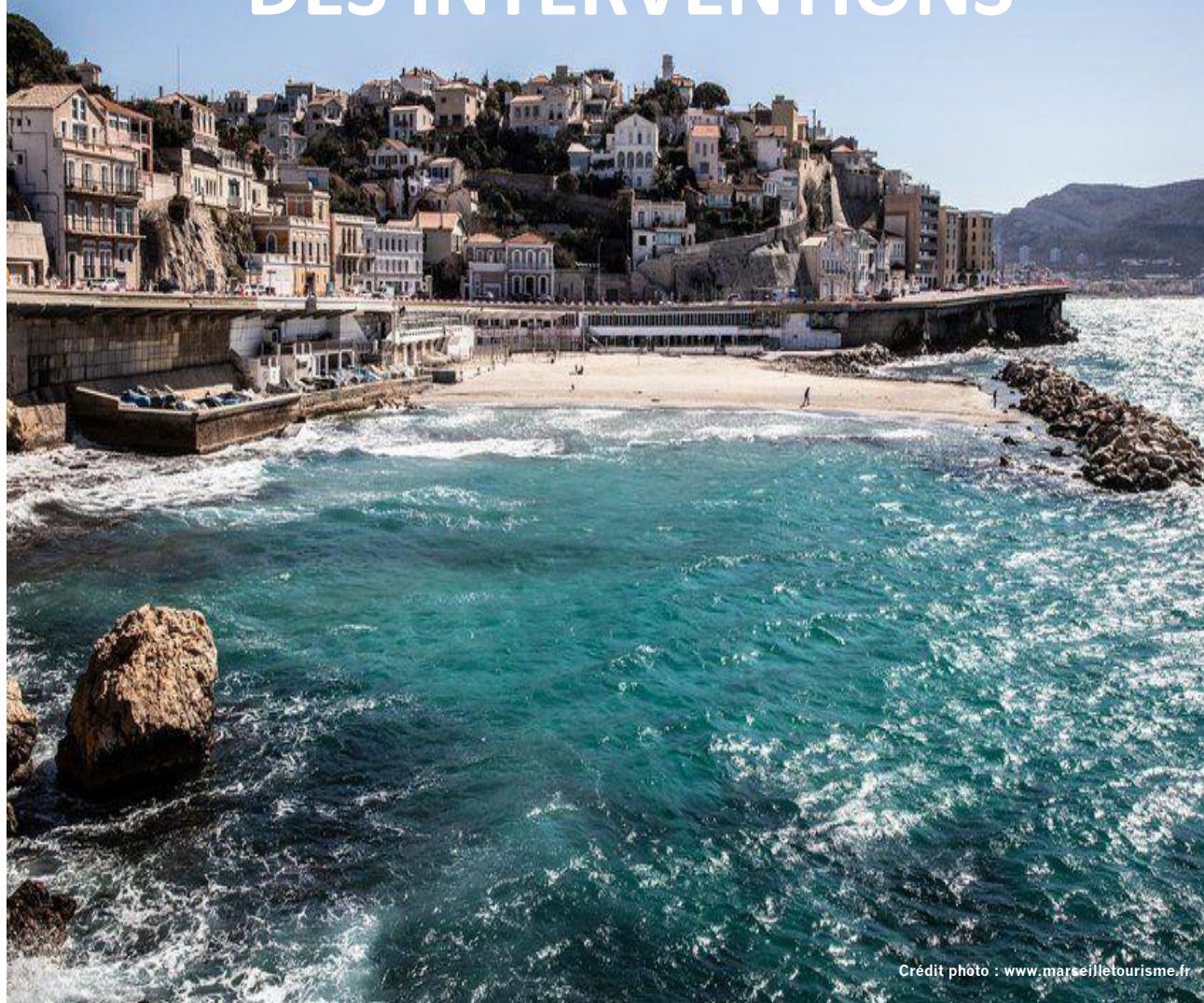
Journées Grand Sud 2022
« Environnement et Endocrinologie »

Journées Grand Sud d'Interface Endocrinologie Adulte & Pédiatrique

Jeudi 7 et vendredi 8 avril 2022 – Marseille

Club du Vieux Port, Marseille

PROGRAMME & RÉSUMÉS DES INTERVENTIONS



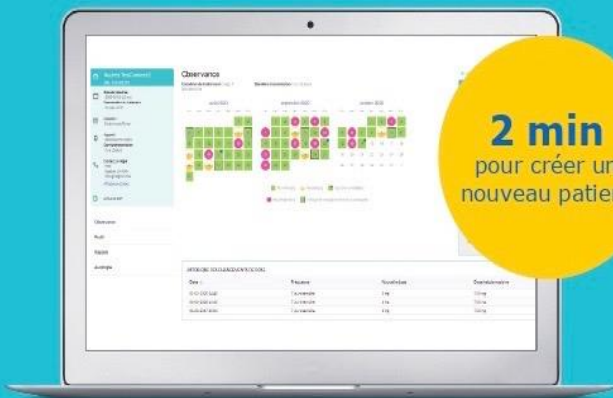
Crédit photo : www.marseilletourisme.fr

Suivez toutes les actualités du CRMR HYPO sur <http://fr.ap-hm.fr/site/hypo>



Pour accompagner mes patients, j'adopte la e-croissance !

Pour vous médecin,
une plateforme sécurisée,
pour suivre et accompagner
chacun de vos patients.



2 min
pour créer un
nouveau patient

easypod
connect

Pour vos patients,
une appli qui les aide
à grandir.



growlink™

Téléchargez
la brochure



– SOMMAIRE –

PROGRAMME..... p. 4

Jeudi 7 avril 2022..... p. 4

Vendredi 8 avril 2022..... p. 6

RESUMES p. 7

SESSION 1 : ENVIRONNEMENT SOCIÉTAL..... - 7 -

SESSION 2 : MODE DE VIE - 9 -

INTERFACE GRAND SUD – AGENCE DE MÉDECINE : PMA, ÉVOLUTIONS MÉDICALES ET SOCIÉTALES - 11 -

SESSION 3 : ENVIRONNEMENT MÉDICAMENTEUX - 13 -

SESSION 4 : ENVIRONNEMENT BIOLOGIQUE - 15 -

SESSION 5 : ENDOCRINOLOGIE ET INFECTION - 16 -

MERCI A NOS PARTENAIRES p. 17

– PROGRAMME –

JEUDI 7 AVRIL 2022

- 13h30 – 14h00 :** **Accueil**
Sarah Castets - Rachel Reynaud (Marseille)
Régis Coutant - Jessica Amsellem (Angers)
Cécile Teinturier (Kremlin Bicêtre)
Carine Villanuena (Lyon)

ENVIRONNEMENT SOCIÉTAL

Identité de genre :

- 14h00 – 14h30 :** Accompagnement des enfants et adolescents transgenre
Delphine Bernoux, Marseille
- 14h30 – 15h00 :** Identité de genre, évolutions sociétales et modification des pratiques
Laurence Brunet, Paris

Attachement :

- 15h00 – 15h30 :** Ocytocine et interactions : l'exemple du Syndrome de Prader-Willi
Maithé Tauber, Toulouse
- 15h30 – 16h00 :** Impact des perturbateurs endocriniens sur le comportement maternel et sur la neuroplasticité
Thierry Charlier, Rennes

- 16h00 – 16h30 :** PAUSE – VISITE DES STANDS DES LABORATOIRES PARTENAIRES

MODE DE VIE

Sommeil et métabolisme :

- 16h30 – 17h00 :** Rythmes circadiens et métabolisme
Etienne Challet, Strasbourg
- 17h00 – 17h30 :** Narcolepsie et obésité, complications métaboliques
Laura Arvis, Lyon

Alimentation :

- 17h30 – 18h00 :** Contrôle central de la prise alimentaire
Serge Luquet, Paris
- 18h00 – 18h30 :** Effets bénéfiques de la chrononutrition sur les altérations de mémoire associées à l'obésité
Marie-Pierre Moisan, Bordeaux

VENDREDI 8 AVRIL

INTERFACE GRAND-SUD – AGENCE DE BIOMÉDECINE

PMA, ÉVOLUTIONS MÉDICALES ET SOCIÉTALES

- 09h00 – 09h20 :** La PMA : les conséquences éthiques pour l'enfant
Pierre Le Coz, Marseille
- 09h20 – 09h40 :** La PMA du point de vue de la mère : préservation sociétale
Mickael Grynberg, Paris
- 09h40 – 10h00 :** Mise au point : cryoconservation
Blandine Courbière, Marseille
- 10h00 – 10h20 :** Nouvelle loi de bioéthique : enjeux et perspectives pour l'assistance médicale à la procréation
Emmanuelle Cortot-Boucher, agence de biomédecine, Paris
- 10h20 – 10h40 :** Discussion, débat
Emmanuelle Cortot-Boucher, Michel Tsimaratos, Paris

REPRISE DU SEMINAIRE GRAND SUD

- 10h40 – 11h00 :** ACCUEIL / PAUSE - VISITE DES STANDS DES LABORATOIRES PARTENAIRES
(Référénts du CRMR HYPO pédiatrique)

ENVIRONNEMENT MÉDICAMENTEUX

- 11h00 – 11h30 :** Immunothérapies et conséquences endocriniennes
Frédérique Albarel, Marseille
- 11h30 – 12h00 :** DES et endométriose
Laura Gaspari, Montpellier
- 12h00 – 12h30 :** Les effets psychotropes des dopaminergiques doivent ils remettre en cause leur place dans la prise en charge des prolactinomes ?
Frédéric Castinetti, Marseille

- 12h30 – 14h00 :** PAUSE DEJEUNER – VISITE DES STANDS DES LABORATOIRES PARTENAIRES

ENVIRONNEMENT BIOLOGIQUE

- 14h00 – 14h30 :** Perturbateurs endocriniens et récepteurs couplés aux protéines G
Patrice Rodien, Angers
- 14h30 – 15h00 :** Les neurones à GnRH sculptent leur environnement neuroglial dans la petite enfance pour permettre une maturation sexuelle et une fertilité correcte : effets des perturbateurs endocriniens
Vincent Prevot, Lille

15h00 – 15h30 : Anomalies de la puberté et environnement
Anne-Sophie Parent, Liège

ENDOCRINOLOGIE ET INFECTION

15h30 – 16h00 : Hypophyse, microbiote et chimiokines, les liaisons dangereuses
Gwendal Lazennec, Montpellier

16h00 – 16h30 : Impact de la pandémie de COVID 19 sur l'incidence et la présentation du DT1
Jacques Beltrand, Paris

16h30 – 16h50 : Covid19 et incidence de puberté précoce
Cécile Teinturier (Kremlin Bicêtre)

– RÉSUMÉS DES INTERVENTIONS –

SESSION 1 : ENVIRONNEMENT SOCIÉTAL

Accompagnement des enfants et adolescents transgenre

D. BERNOUX*^a (Dr)

^a Service de Pédiatrie Multidisciplinaire, Hôpital Timone Enfants, Marseille, France

L'accompagnement des enfants et adolescents transgenre s'est développé dans certains pays d'Europe et d'Amérique du Nord depuis la fin d'année 1990, depuis 2013 en France, bien après celui des adultes qui a débuté depuis les années 50 dans le monde. Cet accompagnement se base sur la « Dutch Approach » développée aux Pays-Bas, accompagnement psychologique et somatique de l'enfant ou de l'adolescent, qui intègre les dimensions familiales et sociales. Cette prise en charge nécessite une équipe multidisciplinaire, formée et travaillant en réseau. Un nombre croissant de jeunes sont accompagnés par les différentes équipes françaises, comme partout dans le monde.

Les études actuelles montrent une efficacité et une bonne tolérance des traitements hormonaux sur le plan somatique, ainsi qu'une réelle efficacité sur le plan psychologique. Il est cependant indispensable de réaliser des études prospectives de plus grande ampleur et à plus long terme, pour répondre aux questions actuelles, notamment sur l'âge de début du traitement hormonal, et les conséquences psychologiques d'un retard pubertaire induit, les conséquences somatiques, notamment sur la fertilité, l'importance des jeunes effectuant une détransition, etc...

Mots clés : transidentité, blocage pubertaire, transition hormonale

Identité de genre, évolutions sociétales et modification des pratiques

L. BRUNET (Dr)

ISJPS, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne – CNRS UMR 8103 et Centre DevGen, Hôpital Bicêtre

Les personnes majeures qui souhaitent changer de sexe ont posé deux questions aux juristes, il y a déjà plus de quarante ans : celle de la légalité d'une prise en charge médicale et celle de la possibilité de changer de sexe et de prénom à l'état civil. Ces deux aspects ont été progressivement facilités et légalisés -on rappellera les principaux acquis de la loi du 18 novembre 2016 et le changement radical des pratiques judiciaires qui en est résulté. Aujourd'hui ces questions se posent avec acuité pour les personnes mineures.

Rien dans la loi relative à la bioéthique récemment révisée ne concerne les mineurs trans. Pourtant les nombreuses discussions autour de la situation des enfants qui présentent des variations du développement génital (VDG) ont contribué à rappeler que l'identification de l'enfant dans un espace sexué est progressive, que cette identité se construit -quelque typiques ou atypiques que soient ses organes génitaux par rapport aux standards du masculin ou du féminin- et qu'une telle construction peut évoluer au cours de la vie. Les pratiques consistant à recourir à la chirurgie ou à des traitements hormonaux pour conformer en bas âge le corps inhabituel de l'enfant ont été remises en cause. Le principe que l'enfant présentant une VDG devrait pouvoir choisir son sexe a été promu et il peut manquer de se répercuter sur la prise en charge des mineurs trans. A quel âge peut-on accepter qu'un enfant puisse demander à choisir son sexe si celui-ci ne lui correspond pas ?

Les enjeux actuels du changement de sexe ne concernent plus seulement les personnes majeures ayant dû supporter des années durant le sexe auquel elles avaient été assignées à la naissance, et devant attester -devant des médecins ou des juges- qu'elles ont « toujours », ou « depuis la plus tendre enfance » eu le sentiment d'appartenir à l'autre sexe. Il s'agit désormais de dire que lorsqu'une telle situation est vécue *au présent* par une personne mineure, il pourrait lui être permis d'être reconnue dans le sexe qu'elle revendique. Ces questions font l'objet de nombreuses controverses. Or, si la question médicale soulève des problèmes infiniment complexes, les résistances du droit civil demeurent difficiles à comprendre.

Ma présentation reprendra pour parti un article qui sera prochainement publié dans la revue *Délibérée* : M.-X. Catto et L. Brunet, Mineur-es trans : intervenir sur les corps, plus simple que sur les documents d'état civil ?

Impact des perturbateurs endocriniens sur le comportement maternel et sur la neuroplasticité

T.D. CHARLIER (Pr) et M. KELLER (Dr)

^a Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail), UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France.

^bLaboratoire de Physiologie de la Reproduction & des Comportements, UMR 7247 INRA/CNRS/Université de Tours/IFCE, Nouzilly, France.

L'impact de perturbateurs endocriniens potentiels sur les comportements et la neurobiologie associée est majoritairement investigué chez les individus durant développement. L'exposition à des substances chimiques est en générale indirecte et repose sur le traitement des mères au cours de la gestation ou au cours de l'allaitement. Pendant la gestation ou la grossesse, la libération séquentielle de progestérone, de 17 β -estradiol, de prolactine, d'ocytocine et de lactogènes placentaires réorganise le cerveau féminin. Les structures cérébrales telles que l'aire préoptique médiane, le noyau du lit de la stria terminalis et le réseau de motivation comprenant l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens sont réorganisées par ce schéma hormonal spécifique de telle sorte que la future mère sera prête à fournir les soins appropriés à sa progéniture dès la mise-bas/accouchement. Toute perturbation de ce schéma hormonal, notamment par des expositions à des substances chimiques perturbant le système endocrinien est donc susceptible d'affecter le cerveau maternel et d'entraîner un comportement maternel inadapté. Nous savons relativement peu de choses sur la façon dont le cerveau et le comportement maternels sont affectés par ces perturbateurs endocriniens. Nous présenterons plusieurs études, dont les nôtres, mettant en évidence un impact de perturbateurs endocriniens sur le cerveau maternel. Cette présentation vise à encourager la poursuite des recherches pour mieux comprendre comment la séquence hormonale physiologique prépare le cerveau de la mère et comment l'exposition aux perturbateurs endocrinien pourrait perturber cette réorganisation.

SESSION 2 : MODE DE VIE

RYTHMES CIRCADIENS, HORMONES ET METABOLISME

E. CHALLET (Dr)

^a CNRS et Université de Strasbourg, Strasbourg, FR

Les variations quotidiennes du métabolisme, de la physiologie et du comportement sont contrôlées par un réseau d'horloges circadiennes couplées, comprenant une horloge principale dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et une multitude d'horloges secondaires dans le cerveau et les organes périphériques, y compris les glandes endocrines. Les signaux lumineux perçus par la rétine synchronisent l'horloge principale qui transmet des signaux temporels aux autres horloges circadiennes par le biais de signaux neuronaux et hormonaux. Des hormones telles que les glucocorticoïdes surrénaliens et la mélatonine sécrétée par la glande pinéale participent à la synchronisation interne (c'est-à-dire au couplage entre horloges) au sein du réseau multi-oscillant. Des repas à des horaires inhabituels peuvent déphaser la plupart des horloges périphériques. Une exposition à de la lumière forte de nuit, quant à elle, va déphaser l'horloge principale. La désynchronisation circadienne induite par le travail posté et le décalage horaire chronique ont des effets néfastes sur la régulation métabolique, favorisant les risques de diabète et d'obésité. La dérégulation des rythmes hormonaux intervient dans la désynchronisation circadienne et l'augmentation des risques métaboliques qui y sont associés. A l'inverse, des thérapies endocrines chronomodulées peuvent corriger l'organisation temporelle interne en favorisant la synchronisation de l'horloge principale (par exemple, via des agonistes de la mélatonine) et celle des horloges périphériques (par exemple, via des agonistes des glucocorticoïdes).

NARCOLEPSIE ET OBESITE, COMPLICATIONS METABOLIQUES

L. ARVIS (Dr Junior)

Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon, France

Introduction : La narcolepsie de type 1 est une pathologie neurologique rare associée à un risque accru d'obésité chez l'enfant. Ce trouble du sommeil résulte de la destruction des neurones à hypocretine 1, neuropeptide intervenant dans le maintien de l'éveil mais aussi dans la régulation de l'appétit et du métabolisme de base.

Objectifs et méthode : Dans cette étude rétrospective de cohorte lyonnaise des enfants narcoleptiques de type 1 diagnostiqués entre 2009 et 2020, l'objectif était de décrire la prévalence des complications métaboliques dans la cohorte puis de comparer celle des enfants narcoleptiques obèses avec celle de témoins obèses communs.

Résultats : Cette cohorte de 57 patients narcoleptiques comportait 40% de sujets obèses et 30% de sujets en surpoids. Les complications métaboliques regroupaient 63% de dyslipidémie, 33% de stéatose hépatique, 28% d'insulinorésistance biologique, 11% d'HTA et 11% de SAOS appareillé. La moitié des sujets narcoleptiques de corpulence normale avaient un bilan lipidique perturbé. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de risque métabolique entre les enfants narcoleptiques obèses et les enfants obèses communs témoins. Les témoins avaient plus d'antécédents familiaux de surpoids ou obésité ($p=0.03$).

Conclusion : Les complications métaboliques, dont la prévalence est élevée, semblent être liées à la surcharge pondérale qui apparaît souvent précocement au diagnostic. La présence de complications lipidiques chez les enfants de corpulence normale suggère d'autres mécanismes physiopathologiques non encore élucidés. Ainsi, une évaluation métabolique systématique et précoce apparaît primordiale dans la prise en charge des enfants narcoleptiques.⁸

Contrôle central de la prise alimentaire

S. LUQUET * (Dr)

^a Université Paris Cité, BFA, UMR 8251, CNRS, F-75013 Paris, France, Ville, Pays

Le contrôle de la prise alimentaire est intimement associé à la régulation de la balance énergétique et à la composante hédonique et motivationnelle associée à la nourriture. Les signaux de faim et de satiété qui reflètent le statut énergétique d'un organisme sont intégrés par le cerveau qui en retour enclenche une réponse adaptative et comportementale pour assurer le maintien des stocks énergétique. L'hypothalamus en particulier contient deux populations neuronales clés dans la régulation de la balance énergétique : les neurones à neuropeptide Y (NPY) et Agouti-Related Protein (AgRP), deux puissants stimulants de la prise alimentaire, et les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC), qui sécrètent l'alpha-melanocyte-stimulating-hormone (alpha-MSH) sont des agents anorexigènes. Ces populations neuronales, NPY/AgRP et POMC/CART, ainsi que les récepteurs à la mélanocortine représentent une structure majeure de contrôle du poids. A cette composante s'ajoute le système mésolimbique dopaminergique qui code le caractère renforçateur de la nourriture et joue un rôle prépondérant dans les comportements alimentaires. Ainsi le cerveau joue un rôle capital dans le contrôle de la balance énergétique ce qui est confirmé par des études d'association à l'échelle du génome (GWAS) qui démontrent que la plupart des loci génétiques associés à l'obésité sont exprimés dans le cerveau. L'apport récent des technologies modernes et des modèles animaux ont permis d'importantes avancées dans la compréhension des mécanismes centraux impliqués dans ces processus.

EFFETS BENEFIQUES DE LA CHRONONUTRITION SUR LES ALTERATIONS DE MEMOIRE ASSOCIEES A L'OBESITE

M.P. MOISAN*^a (Dr), P BARAT ^{a,b} (Pr)

^a Nutrineuro, INRAE, Univ Bordeaux, Bordeaux, France

^b Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Une alimentation trop riche en gras et en sucre (HFD) affecte non seulement le métabolisme et le système cardiovasculaire mais aussi le fonctionnement cérébral. Cela est particulièrement préoccupant chez l'adolescent qui montre souvent une alimentation déséquilibrée et chez qui le cerveau est toujours en maturation. Chez la souris, nous avons montré que la consommation d'un régime HFD durant l'adolescence affecte des processus de mémoire associés à l'hippocampe alors que le même régime consommé par un animal adulte n'entraîne pas de déficits. La chrononutrition ayant prouvé ses effets bénéfiques sur le métabolisme, nous avons testé ses effets potentiels sur la mémoire chez des souris ayant consommé un régime HFD pendant l'adolescence. Nos résultats montrent que les souris soumises au régime HFD uniquement dans leur période d'activité ne développent pas les déficits de mémoire observés chez les souris sous régime HFD *ad libitum*. Afin de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués nous avons étudié l'oscillation circadienne d'un ensemble de gènes exprimés dans l'hippocampe dans les différents groupes expérimentaux. Parmi les gènes altérés, notre attention s'est focalisée sur le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) dont l'implication dans la mémoire est connue. Nous confirmons une hyperactivation du GR hippocampique chez les animaux sous régime HFD *ad libitum* ainsi que la prévention des déficits de mémoire par blocage pharmacologique du GR. L'effet bénéfique de la chrononutrition sera testé chez des adolescents obèses lors d'un séjour de rééducation nutritionnelle en clinique spécialisée.

INTERFACE GRAND SUD – AGENCE DE MEDECINE : PMA, EVOLUTIONS MEDICALES ET SOCIETALES

PMA, évolutions médicales et sociétales : Mise au point sur la cryoconservation ovocytaire

B. COURBIERE (Pr)

Service d'Assistance Médicale à la Procréation / CECOS, Hôpital de La Conception, Marseille

La cryoconservation ovocytaire est une technique de cryobiologie dont les différentes évolutions techniques ont permis de révolutionner les pratiques en Biologie de la Reproduction. Depuis 2011, l'autorisation en France de la technique appelée vitrification ovocytaire a permis d'obtenir des taux de survie ovocytaire satisfaisants après réchauffement. Ainsi, la vitrification ovocytaire est actuellement proposée en pratique médicale quotidienne aux femmes en âge de procréer dans le cadre de la préservation de la fertilité lors qu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée. Depuis la révision de la Loi de Bioéthique en septembre 2021, les femmes ont maintenant la possibilité d'autoconserver leurs ovocytes entre 29 et 37 ans dans le cadre d'indications non médicales, en fonction de leurs souhait et projets de vie.

Les femmes doivent être informées du déroulement de la procédure, des taux de naissance, des limites de la technique et des risques liés à la procédure de stimulation et de ponction ovarienne. Avoir des ovocytes « mis en banque » n'est pas une assurance d'enfant. Le nombre et la qualité des ovocytes, ainsi que les chances d'avoir un enfant avec des ovocytes vitrifiés dépendent de l'âge au moment de l'autoconservation et du nombre total d'ovocytes vitrifiés. Quelle que soit l'indication d'autoconservation ovocytaire (cancer, endométriose, préservation de la fertilité d'indication non médicale), les études de cohorte publiées par l'équipe Espagnole d'Ana Cobo ont montré que les chances d'avoir un enfant avec des ovocytes vitrifiés diminuent lorsque la procédure a été réalisée après 35 ans. Ces données doivent être connues des praticiens amenés à conseiller les femmes afin de leur communiquer des informations objectives sur leur chances de grossesse dans le cadre de l'autoconservation ovocytaire.

Références :

- Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril* 2021 ; 115:1091-1101.
- Préservation de la fertilité et Cancer. Institut National du Cancer. Recommandations et référentiels / Recommandations de pratique clinique, avril 2021, ISBN : 978-2-37219-746-5. Téléchargeable sur e-cancer.fr
- Courbiere B, Le Roux E, Mathieu d'Argent E, Torre A, Patrat C, Poncelet C, Montagut J, Gremeau AS, Creux H, Peigné M, Chanavaz-Lacheray I, Dirian L, Fritel X, Pouly JL, Fauconnier A, On Behalf Of The PreFerBe Expert Panel. Oocyte Vitrification for Fertility Preservation in Women with Benign Gynecologic Disease: French Clinical Practice Guidelines Developed by a Modified Delphi Consensus Process. *J Clin Med*. 2021 Aug 25;10(17):3810.

La PMA du point de vue de la mère : préservation sociétale

M. GRYNBERG (Pr)

Hôpital Antoine Béclère, APHP, Clamart

La préservation de la fertilité sans motif médical a émergé dans le champ de la pratique française avec les récentes modifications des lois relatives à la bioéthique. Elle permet ainsi à toutes les femmes entre 29 et 37 ans de pouvoir autoconserver des ovocytes en vue d'une utilisation ultérieure jusqu'à l'âge de 45 ans. Si cette pratique constitue sans doute une avancée sociétale majeure au vu du rallongement de l'âge de la première grossesse et de l'évolution de la place de la femme dans notre société, elle n'en demeure pas moins une réelle procédure médicale avec des effets indésirables et des risques potentiels sans pour autant garantir une grossesse. Elle projette la femme dans une future assistance médicale à la procréation, possiblement inutile, et nécessitera souvent la réalisation de deux à trois cycles de stimulation / ponction pour tenter de mettre entre 15 et 20 ovocytes « de côté ». La législation telle qu'elle a été mise en place en France évite ces congélations dites sociétales à des âges trop précoces ainsi qu'une utilisation trop tardive qui s'associerait à un sur-risque obstétricale et néonatal. La prise en charge de cette procédure par la collectivité permet par ailleurs une égalité sociale d'accès à l'autoconservation.

Nouvelle loi de bioéthique : enjeux et perspectives pour l'assistance médicale à la procréation

E. CORTOT-BOUCHER (Dr)

Conseillère d'Etat, Directrice générale de l'Agence de la biomédecine, Paris

La loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique introduit des évolutions majeures dans le droit des activités d'assistance médicale à la procréation, à travers l'élargissement de ces activités au bénéfice des couples de femmes et des femmes non mariées, l'ouverture d'une possibilité d'autoconservation des gamètes à des fins non médicales, et la création d'un droit d'accès aux origines pour les personnes issues d'une assistance médicale à la procréation avec tiers donneur. L'Agence de la biomédecine, en sa qualité d'opérateur placé sous la tutelle du ministère des solidarités et de la santé, concourt à la mise en œuvre ces mesures nouvelles, dans le respect du cadre législatif défini par la représentation nationale. A cet effet, elle anime un comité national de suivi qui rassemble les représentants des professionnels du secteur de l'assistance médicale à la procréation, les représentants des patients et des usagers du système de santé, ainsi que l'ensemble des partenaires institutionnels concernés. Ce comité a pour mission de suivre la mise en application concrète de la nouvelle loi sur le terrain, à partir d'une méthode originale, fondée sur la collecte de données d'enquêtes et sur le recueil de témoignages. La présentation explicitera cette démarche inédite et, sur la base des résultats qu'elle a permis d'obtenir, apportera quelques éclairages sur les enjeux liés à la mise en œuvre de la nouvelle loi, ainsi que sur les perspectives qu'elle ouvre.

SESSION 3 : ENVIRONNEMENT MEDICAMENTEUX

Conséquences endocriniennes des immunothérapies

F. ALBAREL (Dr)

Service d'endocrinologie du Pr Brue, AP-HM, CRM HYPO, Hôpital Conception, Marseille

Les immunothérapies sont des traitements de développement récent utilisés aujourd'hui dans un grand nombre de pathologies malignes mais dont l'utilisation se fait aux dépens d'effets secondaires, notamment auto-immuns, fréquents, parfois sévères nécessitant une surveillance régulière.

Le principe de ces molécules repose sur la modulation de l'immunité du patient via des anticorps monoclonaux (Ac anti CTLA4, Ac anti PD1 ou anti PDL1) qui vont limiter le rétrocontrôle négatif physiologique de son propre système immunitaire afin de développer une réponse anti-tumorale plus efficace par celui-ci. Cette « inhibition de l'inhibition » est à l'origine, en parallèle, d'effets secondaires immuno-médiés, et explique la fréquence élevée d'effets secondaires « auto-immuns », notamment endocriniens. Les effets secondaires endocriniens les plus fréquents des immunothérapies sont les dysthyroïdies et les hypophysites, viennent ensuite des effets plus rares comme le diabète fulminant, l'insuffisance surrénale primaire et les hypocalcémies avec hypoparathyroïdie. Des cas d'association d'endocrinopathies ont également été décrits.

Les indications de ce type de molécules étant en constante augmentation du fait de leur efficacité antitumorale, il est important que les endocrinologues et les oncologues sachent surveiller et prendre en charge ce type de toxicité. En effet, leur prise en charge peut être différente de la prise en charge « classique » des effets secondaires immuno-induits des autres organes, notamment concernant le traitement (rare nécessité de corticothérapie en phase aiguë) ou la possibilité dans la majorité des cas de poursuivre l'immunothérapie dans ces situations. Dans ce contexte, la Société Française d'Endocrinologie (SFE) a récemment publié des recommandations sur le diagnostic, la prise en charge et le suivi des effets secondaires endocriniens aux traitements par immunothérapie, et des guidelines sont en cours de rédaction par la Société Européenne d'Endocrinologie (ESE).

Nous ferons lors de cette présentation un bref rappel sur le principe de l'immunothérapie avant d'aborder spécifiquement les différents effets secondaires auto-immuns endocriniens, en détaillant notamment l'importance de leur dépistage, les circonstances diagnostiques ainsi que la spécificité de leur prise en charge.

DES et ENDOMETRIOSE

L. GASPARI ^{a,b,c} *(Dr), M-O SOYER-GOBILLARD ^{d,e} (Dr), F. PARIS ^{a,b,c} (Pr), N. KALFA ^{b,f} (Pr), S. HAMAMAH ^{c,g} (Pr), C. SULTAN ^a(Pr)

a Unité d'Endocrinologie-Gynécologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU Montpellier et Université

Montpellier, Montpellier, France.

b Centre de Référence Maladies Rares du Développement Génital, Constitutif Sud, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier et Université Montpellier, Montpellier, France.

c INSERM U 1203, Montpellier, France.

d Université Sorbonne, Paris, France.

e Association Hhorages-France, Perpignan, France.

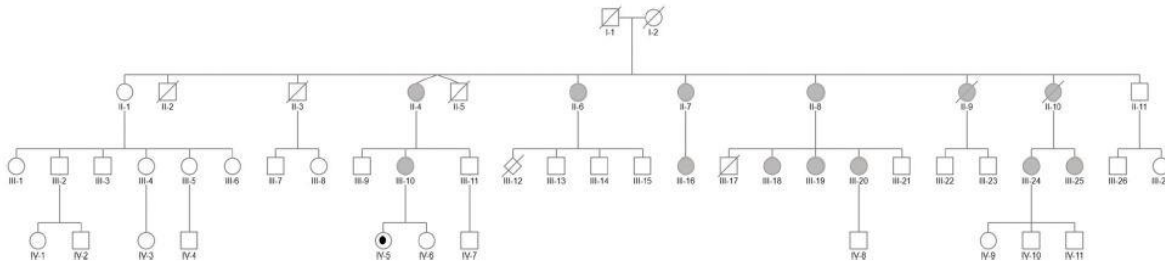
f Département de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier et Université Montpellier 1, Montpellier, France.

g Département de Biologie de La Reproduction et DPI (ART/PGD), Hôpital A. de Villeneuve, CHU Montpellier et Université, Montpellier, France

Endometriosis, which affects 10–15 % of women of reproductive age, is an estrogen-driven condition influenced by environmental and genetic factors. Exposition to estrogen-like endocrine-disrupting chemicals (EDCs) has been reported to contribute to the fetal origin of this disease.

After a review of the literature, we report here an informative family in which all prenatally DES-exposed daughters and subsequent granddaughters presented endometriosis, whereas the unexposed first daughter and her progeny presented no gynecological disorders (Figure 1). Moreover, the only post-pubertal great-granddaughter, who presents chronic dysmenorrhea that remains resistant to conventional therapy, is at risk of developing endometriosis. The mother (I-2) was prescribed DES (30 mg/day for 3 months) to inhibit lactation after each delivery.

Although a direct causal link between the grandmother's treatment with DES and the development of endometriosis in possibly three exposed generations remains speculative, this report strengthens the suspicion that fetal exposition to DES contributes to the pathogenesis of adult diseases, such as endometriosis. It also highlights a multigenerational and likely transgenerational effect of EDCs.



Genealogical tree of an informative family in which DES had been administered to the mother (I-2) for 3 months after the birth of each of her 11 children (4 boys + 7 girls) (II-1 to -11) to stop lactation, between 1956 and 1971. The first child (II-1) was thus not exposed to DES, since the mother started DES treatment after her birth. Six of the daughters (II-4, II-6, II-7, II-8, II-9, II-10) suffered from endometriosis (gray), whereas the oldest daughter (II-1, not exposed) and her descendants did not present this disease. The 11 children gave birth to 26 grandchildren (13 boys and 13 girls) (III-1 to -27), of which III-10, III-16, III-18, III-20, III-24 and III-25 have endometriosis. The fourth generation (IV-1 to -11) is beginning, and IV-5 is the only one to have attained menarche, with severe, chronic drug-resistant dysmenorrhea, possibly hiding endometriosis (gray point). We also note that III-11 and III-13 presented hypospadias

Les effets psychotropes des dopaminergiques doivent-ils remettre en cause leur place dans la prise en charge des prolactinomes ?

F. CASTINETTI (Pr)

Aix Marseille Université, U125 Marseille Medical genetics, Institut MarMaRa, CRMR HYPO, Hôpital de la Conception, Service d'endocrinologie, Marseille

Le traitement de première intention du prolactinome est généralement médical, basé sur les agonistes dopaminergiques, principalement la cabergoline. Cependant, au cours de l'année écoulée, plusieurs publications ont remis en cause le dogme du traitement médical de 1^{ère} ligne dans les microprolactinomes. Cela est certes dû à l'efficacité de la chirurgie, mais aussi aux craintes liées à des effets secondaires au long cours des dopaminergiques, étant entendu que les possibilités de guérison (et non contrôle de l'hypersécrétion) sont uniquement de l'ordre de 30 à 40% des cas imposant un traitement au long cours dans la majorité des cas. Nous ne discuterons pas ici des effets secondaires classiques de la cabergoline (hypotension et nausées), mais plus de la balance bénéfique risque théorique d'un traitement au long cours. Pour cela, nous évaluerons spécifiquement les risques d'atteinte valvulaire cardiaque et de troubles du comportement, 2 effets secondaires qui ont fait l'objet de nombreuses publications (parfois contradictoires) ces dernières années. Nous décrirons également comment ces effets secondaires doivent être surveillés et gérés pour finalement répondre à la question : est-il temps de reconsidérer notre stratégie thérapeutique dans les prolactinomes ?

SESSION 4 : ENVIRONNEMENT BIOLOGIQUE

Les neurones produisant la gonadolibérine sculptent leur environnement neuroglial dans la petite enfance : effets des perturbateurs endocriniens

V. PREVOT (Dr)

Univ Lille, Inserm, CHU Lille, France

A la naissance, les neurones produisant l'hormone de libération des gonadotrophines (gonadolibérine ou GnRH) qui contrôlent la fertilité, ont achevé leur migration du nez vers le cerveau. Cependant, la maturation de leur fonction dépend de leur intégration dans un réseau neuroglial complexe au cours du développement postnatal. Nous montrerons au cours de cet exposé que pendant la période infantile les neurones à GnRH utilisent un mécanisme de signalisation à base de prostaglandine-D2/récepteur DP1 pour recruter les astrocytes nouveau-nés qui les "escortent" jusqu'à l'âge adulte, et que l'altération de la gliogenèse hypothalamique postnatale modifie considérablement la maturation sexuelle en empêchant ce recrutement, un processus imité par le bisphénol-A, un perturbateur endocrinien. L'inhibition de la signalisation DP1 dans la région préoptique infantile, où résident les corps cellulaires de la GnRH, perturbe le câblage et l'activation postnatale des neurones de la GnRH et altère ainsi la minipuberté ou la première activation de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique pendant l'enfance, et retarde la maturation sexuelle. Ces résultats révèlent l'existence d'une voie de communication entre neurones et progéniteurs neuraux jusqu'alors inconnue et démontrent que l'astrogenèse postnatale est un élément fondamental d'un ensemble complexe de mécanismes utilisés par le cerveau neuroendocrinien pour contrôler la maturation sexuelle.

Anomalies de la puberté et environnement

D. LOPEZ-RODRIGUEZ (Dr)^a, D. FRANSSSEN (Dr)^a, A-S PARENT (Pr)^{a,b}*

^a GIGA Neurosciences, Neuroendocrinology Unit, University of Liège, Belgium

^b Department of Pediatrics, University Hospital Liège, Belgium

Nous faisons face à un enjeu environnemental et sanitaire majeur dû à la présence croissante de polluants environnementaux. Parmi ceux-ci, plusieurs centaines sont identifiés comme perturbateurs endocriniens (PEs). Le contrôle de la puberté dépend de processus organisationnels qui prennent place durant la vie fœtale et néonatale. Pour cette raison, une exposition aux perturbateurs endocriniens durant cette période critique peut affecter le déroulement de la puberté et altérer les fonctions de reproduction. Les données suggérant un effet des perturbateurs endocriniens sur la puberté chez l'humain sont sujet à débat mais l'analyse des tendances séculaires de l'âge de la puberté indique des modifications récentes supportant un rôle de l'environnement. Les données obtenues chez l'animal, par contre, suggère qu'une exposition aux perturbateurs endocriniens peut altérer le développement pubertaire. De plus, ces altérations peuvent persister au travers plusieurs générations. Nos données récentes indiquent qu'une exposition développementale de rats femelles à un mélange de 13 PEs à faible dose entraîne une altération de la puberté, du cycle ovulatoire et de la folliculogenèse deux et trois générations après l'exposition. Ces effets sont particulièrement inquiétants puisque la troisième génération n'a jamais été exposée directement aux PEs. La transmission de ces effets sur la reproduction implique une atteinte des cellules germinales qui entrainera ensuite une reprogrammation épigénétique du contrôle hypothalamique de la reproduction. En outre, l'équipe a mis en évidence des altérations du comportement maternel causées par des anomalies du développement de la signalisation dopaminergique hypothalamique. Ce comportement maternel altéré est transmis de génération en génération par apprentissage. Globalement, cette étude met en évidence les mécanismes épigénétiques de reprogrammation hypothalamique expliquant les effets d'un mélange de PEs sur la reproduction à travers plusieurs générations d'animaux.

SESSION 5 : ENDOCRINOLOGIE ET INFECTION

Hypophyse, microbiote et chimiokines, les liaisons dangereuses

G. LAZENNEC (Dr, Directeur de Recherche CNRS)

^a CNRS UMR9005, Sys2Diag, Montpellier, France

^b GDR CNRS Micronit

Le microbiote et les infections chroniques que l'on trouve dans de nombreux élevages de rongeurs peuvent affecter non seulement le statut immunitaire de ces animaux mais également leur physiologie. Nous rapportons ici un lien entre infections chroniques et fonction hypophysaire qui n'a jamais été décrit précédemment. En comparant des souris invalidées pour le gène du récepteur de chimiokines Cxcr2 (KO Cxcr2) à des souris sauvages, nous avons observé que dans des conditions d'infection chronique, les souris KO Cxcr2 perdent leur fonction reproductrice contrairement aux souris sauvages. Ceci se traduit par des altérations du cycle menstruel, du développement de la glande mammaire ainsi que des fonctions de l'utérus et de l'ovaire. Par différentes approches, nous avons pu mettre en évidence que ces altérations provenaient d'une dysfonction de l'hypophyse. L'ensemble de ces données révèle pour la première fois un lien entre microbiote, chimiokines et fonction hypophysaire chez la souris (Timaxian et al. (2020) Life Sci Alliance 3:e201900599).

Covid19 et incidence de puberté précoce

M-A TROUVIN ^a (Dr), C. THOMAS-TEINTURIER*^{ab} (Dr)

^a Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpitaux universitaires Paris Saclay, site Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France ^b Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse (HYPO)

Le 1^{er} confinement de mars à mai 2020 aurait entraîné une augmentation du nombre de cas de puberté précoce centrale idiopathique dans plusieurs pays Européens. Deux études italiennes l'ont montrée, ainsi qu'une étude espagnole et une turque.

Nous avons donc extrait du PMSI et du fichier HYPO tous les enfants venus dans notre service pour une 1^{ère} consultation ou bilan pour des signes pubertaires entre le 1/04/2017 jusqu'au 31/03/2021. Nous avons vérifié les données des 765 dossiers et n'avons gardé que les enfants ayant un diagnostic de puberté précoce (début avant ou à 8 ans pour les filles et 9.5 ans pour les garçons) centrale idiopathique confirmée par les dosages hormonaux et données échographiques (test au LHRH pic LH>7, estradiol >15 pg/ml, inhibine B >20 pg/ml, utérus de plus de 35 mm +/- signes d'imprégnation).

Durant la période du 1/04/2020 au 31/03/2021, nous avons fait le diagnostic de puberté précoce centrale idiopathique chez 55 enfants (dont 1 garçon), versus 70 (dont 9 garçons) au total durant les 3 années précédentes (du 1/04/2017 au 31/03/2020).

De plus, nous avons observé quelques patientes présentant des pubertés rapidement évolutives avec 1^{ères} règles avant 10 ans, moins de 18 mois après le développement des seins. Nous rapportons aussi dans la période post-confinement, quelques cas de puberté précoce centrale confirmée par les dosages (estradiol, test LHRH), qui vont régresser après quelques mois avec retour des dosages dans la norme prépubère.

Nous confirmons donc bien l'augmentation de l'incidence (x2) de recours à notre centre pour puberté précoce centrale idiopathique chez les filles dans l'année qui a suivi le 1^{er} confinement. Le mécanisme n'est pas élucidé.

– MERCI A NOS PARTENAIRES –

DIAPERF

HRA PHARMA

ISIS DIABETE

KYOWA KIRIN

LILLY FRANCE

MEDTRONIC

MERCK SERONO

NHC - NESTLÉ HOME CARE

NOVO NORDISK

ORKYN SA PHARMADON

PFIZER FRANCE

RECORDATI RARE DISEASES

SANDOZ

Rendez-vous au :

CLUB DU VIEUX PORT

3 Pl. aux Huiles,
13001 Marseille

Suivez toutes les actualités du CRMR HYPO sur <http://fr.ap-hm.fr/site/hypo>