

Journées Grand Sud

d'Interface Endocrinologie Adulte & Pédiatrique

**AVANCÉE DES CONNAISSANCES
EN ENDOCRINOLOGIE**



PROGRAMME

06 & 07 avril 2023

LA COQUE - MARSEILLE

Nouvelle
aiguille 31 G
bien cachée
et très fine



Aiguille 29 G toujours disponible



INDICATIONS ⁽¹⁾

Enfants et adolescents :

- Le retard de croissance lié à un déficit ou à une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène, chez l'enfant.
- Le retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmée par analyse chromosomique.
- Le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC), chez l'enfant prépubère.
- Le retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille de parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Saizen® est un médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique⁽²⁾

Adultes :

Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les critères suivants : *déficit acquis pendant l'enfance* : les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit somatotrope doit être confirmé avant de débuter le traitement substitutif par Saizen®; *déficit acquis à l'âge adulte* : les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine), et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré, avant de débuter le traitement substitutif par hormone de croissance.

Avant de prescrire, consultez la place de Saizen® dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Easypod® est un auto-injecteur. Ce dispositif médical est un produit de santé réglementé qui porte, au titre de cette réglementation, le marquage CE (Classe IIa). BSI NL : 2797. Fabricant : Ares Trading S.A. - Suisse (filiale de Merck KGaA). Lire attentivement les instructions figurant dans la notice qui accompagne le dispositif médical. MLDM 2020-05-11

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

LISTE I. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques. Remboursement Séc. Soc. à 100 % dans toutes les indications thérapeutiques.

1. Résumé des caractéristiques du produit Saizen®

www.MERCK.fr



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant le QR Code ci-joint ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>





**IPSEN SE MOBILISE
POUR FAIRE PROGRESSER
LES SOLUTIONS
THÉRAPEUTIQUES ET
S'ENGAGE
AUPRÈS DES PATIENTS
ATTEINTS D'ACROMÉGALIE
POUR LES AIDER
À MIEUX VIVRE
LEURS INJECTIONS.**

**Retrouver des conseils utiles
pour mieux comprendre
et vivre son traitement**

**mes
injections
& moi**



PROGRAMME

JEUDI 6 AVRIL

10h00-10h30 Accueil café

SESSION 1

AVANCÉE DES CONNAISSANCES EN PATHOLOGIE SURRÉNALIENNE

10h30-11h00 Traitement par pompe à hydrocortisone dans l'insuffisance surrénale, à propos de 5 cas. *Frédéric Castinetti, Nomen Turki (Marseille)*

11h00-11h30 Traitements émergents de l'hyperplasie congénitale des surrénales. *Laetitia Martinerie (Paris), Aude Brac de la Perriere (Lyon)*

11h30-12h00 Voies métaboliques « backdoor » de la surrénale. *Ingrid Plotton (Lyon)*

12h00-12h30 Cas cliniques. *Asmahane Ladjouze (Alger)*

12h30-14h00 **PAUSE DÉJEUNER. VISITE DES STANDS**

SESSION 2

AVANCÉE DES CONNAISSANCES EN PATHOLOGIE HYPOPHYSAIRE

CPHD et hypogonadisme hypogonadotrope

14h00-14h30 Histoire clinique et génétique des CPHD. *Rachel Reynaud, Alexandru Saveanu (Marseille)*

14h30 - 15h00 Actualités en hypo hypo. *Luigi Maione (Paris)*

15h00-15h30 Analyses génomiques PFMG2025 pour l'indication déficit hypophysaire. *Jérôme Bouligand (Paris)*

15h30-16h00 Cas cliniques. *Lucie Bazus (Lyon)*

16h00-16h30 **PAUSE. VISITE DES STANDS**

Déficit thyroïdienne

16h30-17h00 La génétique des déficits thyroïdiens. *Xavier Dieu (Angers)*

17h00-17h30 Prise en charge thérapeutique. *Patrice Rodien (Angers)*

17h30-18h00 Un peu d'histoire clinique. *Natacha Bouhours (Angers), Sarah Castets (Marseille)*

18h - 18h30 Diagnostics différentiels. *Régis Coutant (Angers)*

PROGRAMME

VENDREDI 7 AVRIL

08h30-08h45 Accueil

SESSION 2

AVANCÉE DES CONNAISSANCES EN PATHOLOGIE HYPOPHYSAIRE (suite)

Adénomes sécrétants

08h45-09h10 Génétique des adénomes sécrétants. *Pauline Romanet (Marseille)*

09h10-09h30 Prise en charge de l'acromégalie en pédiatrie. *Sarah Castets (Marseille)*

09h30-10h00 Les adénomes agressifs. *Gérald Raverot (Lyon)*

10h00-10h30 PAUSE . VISITE DES STANDS

SESSION 3

AVANCÉE DES CONNAISSANCES DANS LE DOMAINE DES VARIATIONS DU DÉVELOPPEMENT GÉNITAL (VDG)

10h30-11h00 La génétique des VDG. *Patricia Bretones (Lyon), Delphine Malet (Lyon)*

11h00-11h30 VDG chez l'adulte, vécu des patients à long terme. *Lise Duranteau (Paris)*

11h30-12h00 Evolutions de prise en charge en pédiatrie. *Claire Bouvattier (Paris)*

12h00-12h30 Point de vue du pédopsychiatre. *Mathias Winter (Lyon)*

12h30-13h00 Etat civil : mise au point. *Laurence Brunet (Paris)*

RESUMÉS

Traitement par pompe à hydrocortisone dans l'insuffisance surrénale : Pourquoi ? Comment ?

Frédéric Castinetti, Nomen Turki

Centre de référence Maladies Rares de l'Hypophyse - Service d'endocrinologie, Marseille

En France, la prise en charge thérapeutique du déficit en glucocorticoïdes fait appel à l'utilisation d'hydrocortisone en comprimés, à des doses moyennes de l'ordre de 15 à 30 mg en fonction de l'étiologie. Pour avoir une qualité de vie comparable à celle avant le début de la pathologie, certains patients augmentent la posologie de leur traitement substitutif, ce qui est à l'origine de complications en particulier osseuses et cardio-vasculaires au long cours. L'éducation thérapeutique permet une meilleure compréhension de la pathologie et de ses conséquences, et permet dans un grand nombre de cas, de revenir progressivement à une posologie plus physiologique. Pour certains patients cependant, le retour à cette dose se manifeste à nouveau par une altération majeure de la qualité de vie. Les alternatives sont en nombre limité, du fait de la non-accessibilité de l'hydrocortisone à libération modifiée, ou de la faible utilisation de préparations magistrales faiblement dosées en hydrocortisone. Depuis la 1^{ère} étude ouverte de Lovas en 2007 basée sur 7 patients (EJE, 2007), 2 études randomisées en cross over ont comparé les bénéfices potentiels de l'hydrocortisone par pompe sous-cutanée en comparaison avec ceux de l'hydrocortisone en comprimés : les résultats étaient discordants, avec un bénéfice net dans l'étude de Oksnes portant sur 33 patients traités en cross over pendant 3 x 2 mois (JCEM, 2014), et l'absence de bénéfice dans l'étude de Gagliardi (en double aveugle) portant sur 10 patients traités pendant 4 semaines (JCEM, 2014). Notre présentation sera tout d'abord axée sur les résultats principaux de la littérature, les raisons éventuelles expliquant les différences, et des données préliminaires sur les patients adultes traités par pompe sous-cutanée par hydrocortisone dans le service d'endocrinologie de l'AP-HM. Dans une 2^{ème} partie, nous insisterons sur les messages d'éducation thérapeutique qui ont dû être prodigués à ces patients pour permettre une utilisation optimale de leur traitement.

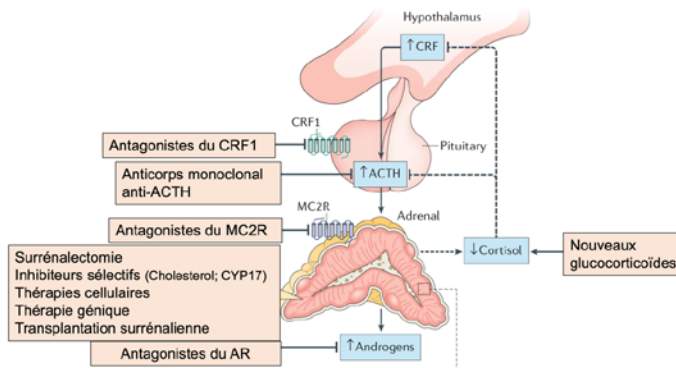
RESUMÉS

Traitements émergents de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Laetitia Martinerie (1), Aude Brac de la Perrière (2)

1. Hôpital Robert-Debré – Paris, 2. Hospices Civils de Lyon

L'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-Hydroxylase, aussi bien à l'âge pédiatrique qu'à l'âge adulte, reste un vrai challenge pour les endocrinologues dans l'optimisation thérapeutique. En effet, parvenir à un équilibre entre les effets escomptés sur la freination hypophysaire et limiter les effets secondaires de la supplémentation supra-physiologique en hydrocortisone est souvent difficile. De nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation. Récemment, plusieurs nouvelles molécules utilisant des concepts originaux, proposées en remplacement ou en association du traitement substitutif habituel, ont été générées et sont en cours d'étude de phase I, II ou III. Les différentes cibles moléculaires ainsi que leur niveau d'action sont représentées sur le schéma ci-dessous. Ils seront abordés lors de cet exposé.



Adapté de Mallapa et al., Nature Reviews, 2022

RESUMÉS

Voies métaboliques « backdoor » de la surrénale

Ingrid Plotton

Hospices Civils de Lyon, Université Lyon1, Unité INSERM 1208

La surrénale est une glande endocrine essentielle pour un grand nombre d'espèce. La corticosurrénale produit différentes familles de stéroïdes réparties dans parties 3 zones (allant du centre vers la périphérie) appelées réticulée, fasciculée et glomérulée. La stéroïdogénèse est un processus assez bien conservé chez les vertébrés et permet à partir du cholestérol la synthèse des 3 grandes catégories de stéroïdes : glucocorticoïdes, mineralocorticoïdes et les androgènes.

Les travaux de W Miller dans les années 80 ont permis d'identifier des gènes de différentes enzymes essentielles impliquées dans le métabolisme des hormones stéroïdes chez l'homme. Après une première étape de transfert dans la mitochondrie par la protéine StAR (Steroid Acute Regulatory), le cholestérol est converti en pregnenolone par CYP11A1. Après avoir quitté la mitochondrie, la pregnenolone devient le substrat de CYP17A1 permettant de former la 17OH pregnenolone puis la DHEA (stéroïdes de la voie D5). L'enzyme 3β HSD2 permet la formation des stéroïdes de la voie Delta4. La progestérone sera à l'origine de la biosynthèse de l'aldostérone après action de CYP21A2 et CYP11B2 dans la zone glomérulée. La pregnenolone permettra également, après action 3β HSD2, la synthèse de progestérone qui sera à son tour le substrat de P450c17 permettant de former la 17OH progestérone puis la delta4androstenedione (stéroïdes de la voie D4). La 17OHP est le précurseur du cortisol après les actions successives de CYP21A2 et CYP11B1.

La D4androstenedione est un stéroïde clé pour la synthèse des androgènes, définis sur le plan biochimique par une composition de 19 atomes de carbones, il permet la formation de la testostérone qui sera converti en dihydrotestostérone (DHT) au niveau des organes génitaux externes par la SRD5A2.

Par ailleurs White a été montré dans les années 90 que CYP11B1 était capable d'induire la formation de 11Ketoandrostenedione et 11 β OH testostérone à partir des androgènes de la zone réticulée et sous le contrôle de l'ACTH.

D'autres études chez les marsupiaux dans les années 90 ont permis de découvrir une autre voie de biosynthèse de la DHT. Cette voie ne passe par les androgènes intermédiaires comme la DHEA, D4androstenedione et la testostérone. A partir de la progestérone ou 17OHP, on observe d'abord une formation l'allopregnanolone ou 17 allopregnanolone impliquant les enzymes AKR1C2/ AKR1C4 et dans une seconde étape impliquent les enzymes CYP17 seront produits l'Androsterone, androstanediol. A partir de ces derniers intermédiaires la DHT est produite après intervention de AKR1C2/ AKR1C4. A partir de 2011, les travaux de Miller et Fluck ont démontré dans l'espèce humaine, l'existence de cette voie ou « backdoor » et rapporté son implication au cours du développement. Ces données sur l'existence d'une voie « backdoor » est importante à prendre en considération notamment dans certaines situations de variation du développement génital.

RESUMÉS

Abstract conférence : Cas cliniques Surrénales

Asmahane Ladjouze

CHU Bab El Oued, Alger, Algérie

Introduction : Les étiologies des insuffisances surrénales de l'enfant sont largement dominées par les hyperplasies congénitales des surrénales et notamment le déficit en 21-Hydroxylase. L'objectif de cette présentation est de présenter 3 cas d'insuffisance surrénale rare.

Observation1 : Un nourrisson de sexe masculin est adressé à 16 mois pour suspicion d'insuffisance surrénale. Les parents sont consanguins et un frère est décédé à 8 jours de vie par déshydratation aigue. Il a été hospitalisé à l'âge de 2 mois pour déshydratation aigue avec hyponatrémie et convulsion, sans hyperkaliémie. La 17OHP était dosée à 0,32 ng/ml. Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne a été posé et un traitement par hydrocortisone a été instauré sans plus d'investigations. Par la suite, il n'a plus présenté d'épisode de déshydratation. A 16 mois, l'examen clinique était normal en dehors d'un micropénis et d'une cryptorchidie bilatérale. Le traitement a été arrêté pendant l'hospitalisation et un test à l'ACTH faible dose a permis de confirmer le diagnostic d'insuffisance surrénalienne périphérique sans perte de sel. Le diagnostic étiologique a pu être établi grâce à l'étude génétique (Panel NGS, CHU Lyon).

Observation 2 : Un nouveau-né de 3 jours de vie a été adressé pour différence du développement sexuel. Les parents sont consanguins au 3^{ème} degré. Une sœur est suivie pour HCS mais n'a jamais nécessité de chirurgie génitale. L'examen à J3 de vie objective un défaut de virilisation avec micropénis et orifice péno-scrotal. L'exploration des taux élevés d'ACTH, de Rénine et S-DHEA (17 OH-Prégnénolone non disponible).
Devant le tableau de cette fratrie, le diagnostic évoqué était celui de déficit en 3βhydroxystéroïde- déshydrogénase (3BHSD). Ce diagnostic a été confirmé par l'étude du gène 3BHSD2 chez la fratrie. L'évolution de la sœur a été marquée par l'apparition d'une volumineuse tumeur surrénalienne.

Observation3 : Un nourrisson de 5 mois de vie est hospitalisé pour syndrome de perte de sel. Elle est née à terme, les parents sont consanguins, il n'y a pas de cas similaires dans la famille. L'examen clinique ne retrouve pas de signes de virilisation. L'échographie abdominale objective un utérus et 2 ovaires. L'exploration hormonale objective des taux élevés d'ACTH et de rénine, sans élévation de la 17OH-Prégnénolone, ou de la SDHEA rendant peu probable le diagnostic de déficit en 3BHSD. L'analyse génétique (Panel NGS, Lyon) a pu établir le diagnostic.

RESUMÉS

Histoire clinique et génétique des CPHD.

Rachel Reynaud, Alexandru Saveanu

Service de Pédiatrie Multidisciplinaire Timone - Marseille

La publication de 2 grandes cohortes d'exploration phénotypique et génotypique (Sanger) des patients avec déficits hypophysaires des 2-3 derniers décennies (Genesys n=917 Blum et al., 2018 et Genhypopit n=1146, Jullien et al., 2021) ont permis d'éclaircir plusieurs points cliniques et génétiques des déficits hypophysaires combinés, ainsi que des déficits isolés somatotrope, corticotrope et thyroïdote.

Au niveau du génotype, le % de causes génétiques identifiés reste faible (7,5 à 9,9 %) avec un meilleur rendement dans les déficits nonsyndromiques (15 %), dans les cas familiaux (30 %), ainsi que dans les déficits corticotropes isolés néonataux (30 %) et thyroïdote isolé (36 %). Le panel NGS apporte un plus significatif dans les CPHD/IGHD avec syndrome d'interruption de tige, notamment par les mutations de GLI2 (syndrome de Culler Jones – parfois associés à une polydactylie). Dans les CPHD non syndromiques les mutations de PROP1 restent la cause la plus fréquente (environ 3/4 des cas positifs), mais dépendent fortement de l'origine ethnique et de la consanguinité. L'analyse NGS permet aussi d'identifier des mutations qu'aurait échappé au protocole séquentiel Sanger, notamment les rares mutations de GH1 associés à un phénotype de déficit somatotrope et thyroïdote (AD), de TBX19 associés à un phénotype de déficit corticotrope et somatotrope (AR) et d'IGSF1 associés à un phénotype de déficit thyroïdote et somatotrope ou corticotrope (Fourneaux et al., 2022). Si des nombreux autres gènes candidats ont été publiés ces dernières années, pour la plupart la confirmation clinique n'est pas validée et les nombreux variants de signification incertaine dans des effets d'annonce ne sont pas, pour l'instant, bénéfiques ni pour le suivi clinique, ni pour le conseil génétique, nécessitant autant des études de validation in vitro que de ségrégation génotype-phénotype.

RESUMÉS

Actualités en hypo hypo

Luigi Maione

Hôpital Bicêtre - Le Kremlin-Bicêtre

L'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) est une pathologie liée à une anomalie de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyse-gonades (HPG). Elle peut être congénitale (HHC) ou acquise (HHA). Ses conséquences et ses manifestations cliniques sont multiples et dépendent de l'âge d'apparition et de la sévérité de la maladie. Les signes cliniques majeurs incluent l'absence d'imprégnation par les stéroïdes sexuels, le déficit de progression pubertaire, l'infertilité et le syndrome de déprivation stéroïdienne.

Ce symposium portera d'abord sur des aspects ontologiques, anatomiques et moléculaires, afin de définir les médiateurs impliqués dans le développement et l'homéostasie de l'axe HPG et des neurones à GnRH. Le développement des fibres à GnRH est en partie en commun avec les structures olfactives et implique une différenciation et une route migratoire de la placode olfactive à l'aire préoptique de l'hypothalamus. De plus, depuis une vingtaine d'année, un réseau neural complexe enveloppant les unités à GnRH au niveau hypothalamique a progressivement été dévoilé. Les systèmes neuronaux à kisspeptine et à neurokinine B sont essentiels afin de permettre une activation simultanée et une synchronisation des fibres à GnRH et de libérer le décapeptide dans l'espace porte hypothalamo-hypophysaire au niveau de l'éminence médiane. Les actualités au sujet des partenaires moléculaires et des activateurs ou répresseurs de l'axe HPG seront discutées.

Les manifestations cliniques sont, comme on l'a mentionné, multiples et dépendent essentiellement de l'âge d'apparition et de la sévérité de la maladie. Malgré l'HHC peut, en effet, être diagnostiqué peu après la naissance chez les garçons, la plupart des diagnostics est posée à l'adolescence. Les signes cliniques dans l'HHA, au contraire, sont très différents et impliquent essentiellement les dysfonctions sexuelles et l'infertilité.

La biologie hormonale est cruciale pour diagnostiquer l'HH, et pour exclure des pathologies associées. Au-delà du dosage des stéroïdes et des gonadotrophines, on abordera l'intérêt de considérer le dosage des peptides gonadiques. On abordera les nouveautés concernant les performances de ces dosages dans les populations HHC et HHA.

Les analyses génétiques, avec l'avent des technologies actuelles, permet un encadrement nosologique et un conseil approprié chez environ la moitié des patients avec HHC. La présence de signes cliniques associés doit être recherchée pour pouvoir bien classer l'HH et rechercher des formes spécifiques. Toutefois, la multiplicité des variants et la signification pathogénique parfois incertaine rend également ce scénario plus complexe, avec l'hypothèse que, en plus des formes monogéniques, la présence d'une architecture génétique peut plaider plutôt en faveur ou contre l'installation d'un HH.

Les approches thérapeutiques sont discutées, avec les avantages et les inconvénients des options disponibles. Un focus sera porté sur les facteurs pronostiques de fertilité.

RESUMÉS

Analyses génomiques PFMG2025 pour l'indication déficit hypophysaire

Jérôme Bouligand

Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, APHP.Université Paris Saclay et Unité UMR51185, Faculté de Médecine Université Paris Saclay.

Le déficit hypophysaire, ou hypopituitarisme, est défini par une insuffisance de synthèse d'une ou de plusieurs hormones antéhypophysaires. Les analyses de génétique moléculaire de première intention des formes congénitales offrent des rendements diagnostiques faibles, malgré l'essor du séquençage haut-débit et des analyses de panels de gènes. Quand l'ensemble des analyses de première intention sont négatives, il est possible depuis 2021 de poursuivre en 2ème intention les investigations par séquençage du génome complet et analyse de trio (préindication PFMG2025 CPHD).

Il existe actuellement 2 plateformes PFMG2025 où ces analyses peuvent être réalisées (Auragen et SeqOIA). Dans le cadre de la plateforme SeqOIA, les analyses sont réalisées en 5 paliers :

Palier 1 - Gènes connus pour être impliqués dans la pré-indication : régions codantes et introniques flanquantes des transcrits canoniques ;

Palier 2 - Gènes connus pour être impliqués dans la pré-indication : régions introniques, 5'UTR, 3'UTR, régulatrices, transcrits canoniques et alternatifs ;

Palier 3 - Gènes connus pour être impliqués en pathologie mendélienne et/ou gènes en lien avec les termes HPO ;

Palier 4 - Gènes codant les protéines, non connus pour être impliqués en pathologie humaine ;

Palier 5 - Tout autre sous-ensemble ou région génomique. Cette présentation sera illustrée par des exemples représentatifs de ces différents paliers d'analyse dans le contexte de déficit gonadotrope.

RESUMÉS

Cas clinique : « Hypoglycémies néonatales persistantes : un train peut en cacher un autre »

Lucie Bazus, Carine Villanueva

Hôpital Femme Mère Enfant, Bron – Hospices Civils de Lyon

Les hypoglycémies néonatales récidivantes constituent un vrai challenge diagnostique et de prise en charge.

Présentation clinique : Il s'agit d'une patiente ayant présenté à la naissance des hypoglycémies sévères et récidivantes avec nécessité d'une alimentation entérale et parentérale. La patiente présentait également une hypotonie globale. Les bilans réalisés lors d'hypoglycémies étaient évocateurs de déficits somatotrope et corticotrope (GH à 0.14 µg/L et 0.26 µg/L ; cortisol 59 nmol/L). Le bilan hypophysaire complet a montré une T4 inférieure à la normale en faveur d'un déficit thyroïdien associé. L'IRM hypophysaire alors réalisée a mis en évidence un syndrome d'interruption de tige. Une supplémentation en GH, hydrocortisone et L-thyroxine a été mise en place. Cela a permis un arrêt des hypoglycémies. Malgré une supplémentation hormonale optimale, les hypoglycémies ont récidivé avec un nouveau bilan complet réalisé à 5 mois de vie montrant un hyperinsulinisme associé : insuline à 3 mUI/L malgré une glycémie à 2.6 mmol/L et réponses au glucagon excessives à 2 reprises. La mise en place d'un traitement par Diazoxyde a permis une disparition des hypoglycémies. La CGH array réalisée dans le contexte d'interruption de tige syndromique a mis en évidence une microdéletion emportant le gène *FOXA2*, expliquant le phénotype de la patiente.

Données cliniques concernant le gène FOXA2 : Gène situé sur le bras court du chromosome 20, codant pour un facteur de transcription impliqué dans l'expression de nombreux gènes (dont *Gli-2*, *SHH*, *ABCC8*, *KCNJ10*, *GLUT2* ...) avec un rôle dans le développement du tube neural, de la ligne médiane et des organes dérivés de l'endoderme. Après la naissance, ce gène est connu pour son rôle dans l'homéostasie glucidique. Les manifestations cliniques décrites en cas d'anomalie du gène *FOXA2* sont les suivantes : particularités morphologiques, hypotonie, variation du développement génital (cryptorchidie, micropénis), panhypopituitarisme, malformations hypophysaires, anomalies du corps calleux, hyperinsulinisme, malformations cardiaques, manifestations ophtalmologiques (colobomes), retard de développement psychomoteur.

Cette observation incite à renouveler les bilans en cas d'hypoglycémies persistantes malgré une supplémentation hormonale semblant optimale dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire. En cas d'hyperinsulinisme associé à un syndrome d'interruption de tige : penser au gène *FOXA2* !

RESUMÉS

Génétique des déficits thyroïdiques.

Xavier Dieu (1,2)

(1) Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Angers, France - (2) MITOVASC, UMR CNRS 6015- INSERM U1083, Université d'Angers, France

L'hypothyroïdie congénitale centrale isolée (HCI) a une incidence d'environ 1/40000 naissances, variable selon les études. L'un des défis posés par les HCI est leur non détection au dépistage néonatal en France car basé sur la TSH. Il en résulte un retard de prise en charge, d'autant plus important que la présentation clinique est volontiers pauci-symptomatique dans la majorité des cas.

Il existe 5 gènes décrits dans les HCI : les gènes *TSHB*, *TRHR*, *IGSF1*, *TBL1X* et *IRS4*. Les gènes *TSHB* et *TRHR* ont été les premiers décrits et constituent néanmoins les causes génétiques les plus rares mais aussi les plus sévères, surtout pour *TSHB* pourvoyeur de déficit intellectuel si non pris en charge précocement. Les autres gènes, *IGSF1*, *TBL1X* et *IRS4*, ont été décrits plus récemment, et ont comme points communs d'être situés sur le chromosome X, avec des présentations cliniques très modérées principalement chez les garçons mais les femmes peuvent néanmoins être atteintes dans près d'un tiers des cas. Les mécanismes physiopathologiques reliant ces gènes à l'hypothyroïdie centrale sont mal compris. Les variants pathogènes dans ces gènes représentent la majorité des causes génétiques d'HCI.

Nous avons étudié dans notre centre le profil des patients atteints d'hypothyroïdie centrale isolée qui nous ont été adressés depuis 2017. Cette étude avait retrouvé 18 cas index d'HCI, âgés de 1.5 à 68 ans, est composée pour moitié d'hommes. Ils avaient une symptomatologie peu marquée accompagnée d'une T4L basse et d'une TSH normale ou basse. Le génotypage des patients présentant une HCI avait permis d'expliquer 17% des HCI par la détection de variants d'*IGSF1* (2 familles, âge de diagnostic entre 6 et 12 ans, adressés pour retard de croissance) et de *TBL1X* (1 famille, âge de diagnostic de 60 ans, découverte fortuite). La faible expression clinique retrouvée avec ces variants peut expliquer le retard diagnostic observé chez ces patients.

RESUMÉS

Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne

Patrice Rodien

Département d'endocrinologie-diabétologie et nutrition - CHU Angers, France

Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne repose, comme celui de l'hypothyroïdie périphérique, sur la prescription de Levothyroxine. La posologie ne diffère pas de façon déterminante et dépend essentiellement du poids du sujet et, concernant l'âge pédiatrique, des besoins variables au cours du temps.

La difficulté réside dans la cible thérapeutique

La mesure de la TSH est peu informative sur l'imprégnation réelle en hormones thyroïdiennes puisque le résultat en est normal au moment du diagnostic.

Le dosage doit-il donc être banni lors de la surveillance des patients ?

L'effondrement de la TSH dès la mise en œuvre du traitement, va tout de même, dans les cas où l'on hésite sur la réalité du diagnostic d'insuffisance thyroïdienne, apporter une confirmation du déficit. L'absence d'effondrement (en l'absence d'hésitation diagnostique), est en revanche souvent indicative d'une posologie de thyroxine insuffisante.

La cible thérapeutique est une valeur haute de la T4I, tiers supérieur de la norme, voire légèrement au-dessus, avec une T3I normale, généralement à la médiane de la zone de référence. Cette cible de T4I devient difficile à fixer, dans quelques circonstances :

-Le grand âge. On admet une dérive progressive de la TSH vers des valeurs plus élevées, schématiquement 1 mUI/l par décennie au-delà de 60 ans, lorsqu'on ne dispose pas de normes par tranche d'âge. La cible pour la T4I n'est pas clairement définie, et l'on connaît l'association entre morbidité CV et valeurs hautes de T4.

-La grossesse : Peu de laboratoires offrent des normes de T4I en lien avec le terme.

-L'âge pédiatrique, où la tolérance haute de T4 est souvent extrapolée des normes adultes.

-L'horaire variable de prélèvement par rapport à la prise de thyroxine

La cible de sécurité offerte par la T3 peut facilement être prise en défaut. Syndrome de basse T3 chez le sujet malade, médiocres performances des dosages de T3I pendant la grossesse.

Il manque un marqueur non hypophysaire d'imprégnation en hormones thyroïdiennes, l'équivalent de l'HBA1C.

RESUMÉS

Déficits thyroïdiens : diagnostics différentiels

Régis Coutant

Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, CHU Angers. Centre de Référence des Maladies Rares de la Thyroïde et de la Réceptivité Hormonale. Centre de Référence (Constitutif) des Maladies Rares de l'hypophyse.

Les déficits thyroïdiens, lorsqu'ils sont associés à d'autres déficits hypophysaires, présentent peu de difficultés diagnostiques, car les autres déficits attestent de l'atteinte hypophysaire. L'association d'une T4 libre basse et d'une TSH normale ou basse atteste du déficit thyroïdien. Nous signalons deux pièges diagnostiques cependant :

- Dans les formes congénitales d'atteinte hypophysaire, le déficit thyroïdien peut apparaître secondairement. Il est donc important de le rechercher régulièrement (bilan biologique annuel, ou s'il existe des signes d'appel compatibles).
- Dans les déficits somatotropes isolés (avec IRM normale), l'instauration d'un traitement par hormone de croissance va accroître la conversion de la T4 en T3 (effet physiologique de l'hormone de croissance), et la baisse de la T4 est une conséquence de cet effet, et ne signifie pas qu'un déficit thyroïdien apparait. Dans ces situations, la mesure de la T3 libre aide à analyser l'évolution du bilan thyroïdien sous traitement.

Les déficits thyroïdiens isolés sont beaucoup plus rares. Les signes d'appel correspondant à l'hypothyroïdie sont peu spécifiques. L'étude génétique prend tout son sens dans cette situation (cf Communication du Dr Xavier Dieu). Parmi les pièges diagnostiques (devant un bilan thyroïdien comprenant une T4 libre normale basse et une TSH normale), on peut citer les résistances aux hormones thyroïdiennes par mutation TR alpha (cf communication du Dr Natacha Bouhours-Nouet), dont la majorité des signes cliniques manque de spécificité (d'où l'importance de connaître les quelques manifestations cliniques plus spécifiques des mutations TR alpha) et les mutations de MCT8 chez les garçons (mais la clinique d'hypotonie infantile précoce et de déficience intellectuelle est majeure, et mal expliquée par le déficit thyroïdien « modéré »). Dans ces deux cas, la T4 libre peut être normale basse, la TSH est normale (ou très légèrement élevée). C'est la T3 libre (élevée) qui permet de redresser le diagnostic.

Parmi les autres diagnostics différentiels des déficits thyroïdiens, on citera :

- Les modifications de la fonction thyroïdienne dans les états critiques (c'est la clinique qui oriente).
- Les interférences de mesures : elles peuvent entraîner des valeurs de TSH basses.
- Les TSH bio invisibles : la TSH est biologiquement active, mais non détectée par les anticorps des kits de mesure.
- Les déficits thyroïdiens hypothalamiques, qui peuvent entraîner des valeurs parfois assez élevées de TSH, associées à une T4 libre basse, l'ensemble est pris à tort pour une insuffisance thyroïdienne primaire.

RESUMÉS

Génétique des adénomes sécrétants.

Pauline Romanet

Laboratoire de biologie moléculaire Prof Anne BARLIER, Hôpital de la Conception, Assistance Publique Hopitaux de Marseille ; Université d'Aix Marseille, UFR SMPM, Marseille Medical Genetics Dr Frédérique MAGDINIER, Inserm U1251, Equipe DIPNET Prof Thierry BRUE ; Réseau TENGEN ; France

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la tumorigénèse hypophysaire sont multiples et non complètement élucidés. Certaines causes d'adénome hypophysaire sont héréditaires responsables de formes familiales d'adénomes hypophysaires isolées, comme dans les adénomes hypophysaires familiaux, dus à des mutations dans le gène *AIP*^{1,2}, ou syndromique comme dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, due à des mutations dans le gène *MEN1*^{3,4}, ou plus rarement la néoplasie endocrinienne multiple de type 4⁵ ou le complexe de Carney. Plus récemment, ont été décrites de nouvelles formes syndromiques d'adénomes hypophysaires associés à la survenue de phéochromocytomes ou de paragangliomes, parfois chez des patients porteurs d'une mutation dans un des gènes codant pour la Succinate deshydrogénase (*SDHx*) ou dans le gène *MAX*⁶. Grâce à de nouvelles techniques d'étude du génome, le mécanisme physiopathologique de la dérégulation de l'expression génique du X-LAG syndrome (acromégalogigantisme liée à l'X)⁹, causé par des microduplications du chromosome X au niveau du gène *GPR101*, a été décodé, faisant de ce syndrome la première TADopathie endocrinienne¹⁰.

Côté somatique, on peut s'étonner que les tumeurs hypophysaires sporadiques présentent aussi peu de variations génétiques : en moyenne 129 par tumeurs somatotropes¹¹, contre 1 000 à 27 000 dans d'autres tumeurs. Les principaux gènes responsables d'une prédisposition héréditaires, *AIP* et *MEN1*, ne sont d'ailleurs presque jamais mutés dans les tumeurs sporadiques. On retrouve en revanche, des mutations activatrices récurrentes dans des gènes drivers spécifiques de certains sous type d'adénomes hypophysaires sécrétants : dans le gène *GNAS*, pour les adénomes somatotropes et lactotropes¹², le gène *USP8* pour les adénomes corticotropes¹³, et plus récemment découvert dans le gène *SF3B1* pour les adénomes lactotropes¹⁴. Malgré de nombreuses études la tumorigénèse hypophysaire reste souvent inexpliquée par la génomique, néanmoins les techniques innovantes « omics » d'exploration de l'expression génique ouvrent des perspectives intéressantes pour l'exploration des mécanismes de tumorigénèse des adénomes sécrétants.^{11,15,16,17}

¹Vierimaa et al, Science, 2006 ; ²Daly et al, JCEM 2007 ; ³Chandrasekhappara et al, Science 1997 ; ⁴Thakker et al, JCEM, 2012 ; ⁵Pellegata et al, Prot Natl Acad Sci USA, 2006 ; ⁶Denes et al, JCEM, 2015 ; ⁷Xekouki et al, JCEM, 2012 ; ⁸Daly et al, ERC, 2018 ; ⁹Trivellin, NEJM, 2014 ; ¹⁰Franke et al, AJHG, 2022 ; ¹¹Song et al, Nature Publ, 2016 ; ¹²Lania et al, Exp Bio Med, 2003 ; ¹³Reincke et al, Nature genetics, 2015 ; ¹⁴Li et al, Nature comm 2020 ; ¹⁵Välimäki et al, JCEM, 2015 ; ¹⁶Neou et al, Cancer Cell, 2020 ; ¹⁷Hage et al, JCEM, 2018

RESUMÉS

Prise en charge de l'acromégalie chez l'enfant

Sarah Castets

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

L'acromégalie est extrêmement rare chez l'enfant. Elle s'intègre plus souvent que chez l'adulte dans une forme familiale ou syndromique pour laquelle une anomalie génétique est identifiée : néoplasie endocrinienne multiple (NEM 1 ou 4), syndrome d'adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA), complexe de Carney, syndrome de Mac Cune Albright, acrogigantisme lié à l'X (X-LAG). Ces formes s'expriment à un âge plus jeune, avec des taux d'hormone de croissance plus élevés, des tumeurs plus grosses et plus envahissantes, une moins bonne réponse au traitement médical et plus d'échec du traitement chirurgical. Une attention particulière doit être portée au contrôle de l'excès de croissance staturale et au développement pubertaire. La cible thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la croissance est un IGF1 autour de la moyenne. En l'absence d'études spécifiques chez l'enfant, les protocoles utilisés dérivent de l'expérience chez l'adulte, et reposent sur la chirurgie en première intention lorsque cela est possible, les analogues de la somatostatine, le pegvisomant, voire la radiothérapie. Cependant la connaissance des particularités des formes débutant dans l'enfance peut guider certains choix thérapeutiques. La résistance aux analogues de la somatostatine, plus fréquente dans les formes familiales ou syndromique, peut justifier un traitement adjuvant par pegvisomant. Le traitement chirurgical peut être insuffisant et devra être associé à un traitement multimodal, notamment en cas d'infiltration diffuse de l'hypophyse (complexe de Carney ou syndrome de Mc Cune Albright) ou d'extension suprasellaire de l'adénome. Le choix thérapeutique sera fait au cas par cas, dans le cadre d'une RCP nationale des centres de référence. Les formes syndromiques doivent être prises en charge de façon multidisciplinaire pour le suivi des atteintes extra-endocrinennes. Le diagnostic d'une forme familiale ou génétique doit faire proposer un conseil génétique. Une transition structurée est indispensable d'autant qu'elle concerne des patients présentant des formes d'acromégalie souvent plus sévères.

RESUMÉS

Les adénomes agressifs

Gérald Raverot

Service d'endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques B, CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Louis Pradel - Bron

Bien que généralement bénignes, les tumeurs de l'antéhypophyse présentent parfois un comportement agressif, avec une invasion des tissus environnants, une croissance rapide, une résistance aux traitements conventionnels et des récurrences multiples. Dans de très rares cas, elles donnent lieu à des métastases et sont appelées carcinomes hypophysaires.

Le délai entre une tumeur hypophysaire "classique" et un carcinome hypophysaire peut être de plusieurs années, ce qui signifie qu'une surveillance doit être effectuée régulièrement chez les patients présentant des marqueurs cliniques (invasion et/ou croissance tumorale) ou pathologiques (% Ki67, nombre de mitoses et/ou détection de p53) suggérant l'agressivité tumorale. Cependant, bien que l'invasion et la prolifération aient une valeur pronostique, ces paramètres ne peuvent pas prédire l'issue ou la malignité en l'absence de métastases.

Actuellement, l'approche thérapeutique des tumeurs hypophysaires agressives consiste généralement à répéter la chirurgie ou la radiothérapie dans des centres spécialisés. Les traitements médicaux standard n'ont par définition aucun effet sur la progression de la tumeur, mais ils peuvent être maintenus à long terme pour contrôler, au moins en partie, l'hypersécrétion. Dans les cas où les traitements standard s'avèrent inefficaces, le témozolomide, est le seul traitement officiellement recommandé, mais il n'est efficace que chez un tiers des patients.

L'utilisation personnalisée des thérapies émergentes, telles que la radiothérapie interne vectorisée, les traitements ciblant l'angiogenèse et l'immunothérapie, devraient permettre d'améliorer les résultats des patients atteints de cette pathologie au pronostic très péjoratif.

RESUMÉS

La génétique des VDG

Delphine Mallet^{1,4}, Patricia Bretones^{2,4}, Valeska Bidault^{3,4}, Florence Roucher^{1,4,5}

1Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, UM Endo, 2Endocrinologie pédiatrique, 3Urologie pédiatrique, 4 CRMR Développement Génital, Groupement Hospitalier Est, Lyon-Bron, 5 Université Claude Bernard Lyon 1

Le champ des Variations du Développement Génital (VDG) ou DSD (Disorders/Differences of Sex Development) est large et hétérogène, comportant une grande diversité de génotypes et phénotypes clinico-biologiques, identifiés à des âges variables. La recherche d'un diagnostic étiologique génétique reste une étape indispensable pour la prise en charge des patients concernés.

La classification des VDG qui prévaut depuis le consensus de Chicago en 2005 repose sur le caryotype, distinguant 3 grands groupes : 1) 46 XX DSD ; 2) 46,XY DSD ; 3) Sex chromosome DSD (non abordés ici, concernent le nombre ou la structure des chromosomes X ou Y, le plus souvent à l'état de mosaïque). Le caryotype reste donc la première étape génétique.

La stratégie d'analyse génétique est orientée par le phénotype clinico-hormonal, elle diffère selon le groupe. Dans le groupe des VDG 46,XX, la majorité sont liés à un excès d'androgènes; les résultats hormonaux orientent vers un déficit de la stéroïdogénèse et le séquençage du gène correspondant est réalisé (21 hydroxylase dans 90% des cas). Le groupe des VDG 46,XY, le plus nombreux, concerne la différenciation testiculaire, la synthèse ou l'action des androgènes.

Les gènes impliqués dans les VDG 46,XY avec anomalie de synthèse ou d'action des androgènes sont bien connus et les données clinico-biologiques permettent le plus souvent d'établir une hypothèse forte avant le test génétique. En revanche, il est plus difficile d'établir une hypothèse diagnostique dans les cas de VDG avec anomalie de la différenciation testiculaire, et les analyses d'exome ou de génome ont permis d'identifier de nouveaux gènes candidats dont le rôle dans la physiologie de la différenciation gonadique reste à établir.

L'analyse d'un panel de gènes impliqués dans les VDG 46,XY prend donc tout son intérêt, en permettant l'analyse simultanée ou séquentielle des différents gènes inclus. A partir de cas de VDG 46,XY avec étude de panel, nous montrerons l'analyse des résultats moléculaires en lien avec les données clinico-biologiques, l'hétérogénéité phénotypique liée à certains gènes (NR5A1, DHX37), et les difficultés d'interprétation de certains variants. Ces cas montreront également l'apport du résultat génétique dans la prise en charge globale du patient.

RESUMÉS

Vécu à l'âge adulte des personnes nées avec une variation du développement génital

Lise Duranteau

Service de Gynécologie Médicale et CRMR du Développement Génital (Bicêtre), AP.HP Université Paris Saclay.

Nous disposons de peu de données cliniques du devenir à l'âge adulte des personnes nées avec une variation du développement génital (VDG). D'autre part, il faut tenir compte de la forte proportion de personnes perdues de vues ou n'ayant souhaité participer à ce type d'étude dans l'interprétation des résultats.

L'étude dsd-LIFE qui avait pour objectif d'évaluer l'état de santé global et le devenir des personnes prises en charge pour VDG, a permis de recueillir des données relatives à la chirurgie, la sexualité, la vie reproductive et la qualité de vie de plus de 1000 personnes ayant été suivies dans quatorze centres de référence européens (1,2).

L'impact global de la chirurgie au sein de la cohorte a été évalué dans ces études, mais aussi le devenir de patients selon leur diagnostic et le type d'intervention. Notre équipe et d'autres, avaient déjà montré l'impact délétère de la chirurgie sur la vie sexuelle de patientes adultes atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)(3). Selon dsd-LIFE, la chirurgie n'a pas été vécue de façon négative pour la majorité des femmes avec une HCS, mais des séquelles liées à la chirurgie sont observées (environ 30% de sténose vaginale, 15% de perte de sensibilité clitoridienne) (2). Chez les femmes avec insensibilité complète aux androgènes (ICA), la gonadectomie impacte fortement sur la qualité de vie des patients (3). Concernant les VDG masculins, les patients les plus âgés, ceux ayant eu une gonadectomie ou plusieurs chirurgies et/ou des chirurgies étendues, représentent les patients non satisfaits par la chirurgie (4).

De façon générale, l'évaluation de la vie sexuelle des personnes avec une VDG a surtout été réalisée chez les patients opérés rendant complexe l'interprétation des données. L'entrée dans la sexualité est retardée par rapport à la population générale. La sexualité des femmes apparaît liée aux l'existence d'organes génitaux atypiques et à une chirurgie réalisée dans l'enfance mais les patientes avec ICA rapportent elles aussi des difficultés. Dans dsd-LIFE, environ 30% des VDG masculins, sont insatisfaits de leur sexualité (5). Dans dsd-LIFE, environ un tiers sont en couple ; concernant la parentalité, 10.5% ont eu un enfant dont 7% avec un recours à l'AMP ; 4% ont adopté.

En termes de qualité de vie (QDV), l'ensemble des données disponibles dans la littérature ne mettent pas en évidence de QDV altérée des patients avec VDG comparés à des témoins, sauf au cours de l'HCS où les résultats sont discordants. Dans Dsd-Life, les personnes considèrent leur état de santé comme bon à plus de 90% (1).

Ces études basées sur des questionnaires dirigés ne permettent pas d'explorer l'interprétation des patients eux-mêmes, leurs potentielles difficultés et leurs attentes. Des études qualitatives pourraient permettre de mieux explorer ces questions.

En France, en raison des potentielles complications irréversibles de la chirurgie, des modifications significatives des pratiques sont proposées dans la prise en charge des personnes ayant une VDG, notamment depuis la nouvelle loi de bioéthique. Celle-ci préconise de ne pas recourir à la chirurgie sans le consentement de l'enfant en l'absence de nécessité vitale et/ou de complications mais de proposer une prise en charge pluridisciplinaire sur la base d'une concertation collégiale au sein de centres de référence. Cette prise en charge doit inclure un accompagnement psychologique de l'enfant, de l'adolescent et des familles et un recours aux associations de patients. Il sera donc crucial d'évaluer les prises en charge qui résulteront de cette recommandation ainsi que le devenir à long terme de ces patients.

RESUMÉS

Evolution de la prise en charge des VDG en pédiatrie

Claire Bouvattier

Endocrinologie pédiatrique Bicêtre, Université Paris Saclay, DEV GEN Bicêtre.

La prise en charge pédiatrique des VDG est complexe et multidisciplinaire. De nombreux progrès ont été réalisés dans les dernières années avec la spectrométrie de masse, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem et la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem qui permettent d'analyser simultanément plusieurs hormones et leurs métabolites avec une grande spécificité sur un petit échantillon de sérum. Sur le plan génétique, les panels de gènes impliqués dans les VDG, et l'exome, ont amélioré sensiblement la performance du diagnostic génétique chez les enfants 46,XY.

Mais ce sont les modalités de la prise en charge médicale et chirurgicale qui ont changé : la terminologie VDG devient le terme choisi en France par le législateur, dans un souci de dépathologisation mais pas de démedicalisation. Ce terme ombrelle pose la question des VDG « banales » (cryptorchidie unilatérale isolée par exemple) ne nécessitant pas le recours à l'endocrinologue pédiatre et des VDG « sévères » (gonades palpées chez un enfant au phénotype féminin par exemple) qui doivent être explorées.

La loi du 2.08.2021 – art. L.2131-6 CSP instaure un cadre déontologique de prise en charge des enfants porteurs de VDG avec une obligation de présentation du dossier en RCP nationale (mensuelles et bientôt bimensuelles) afin de discuter des propositions thérapeutiques. Fait nouveau, pour quelque traitement que ce soit, le consentement de l'enfant doit être recherché (et donc attendu ?). Ceci concerne la chirurgie mais aussi les traitements médicaux (testostérone, gonadotrophines, DHT, analogues de la GnRH...) dont la prescription doit être argumentée. Ce qui est très déstabilisant pour nous et pour les parents, c'est que l'abstention thérapeutique devient une option thérapeutique. L'arrêt du 15.11.2022 a fixé les règles de bonnes pratiques : sont exclus des RCP les hypospades antérieurs mais aussi, à la demande des chirurgiens lors de l'élaboration de ce texte sous l'égide de la Direction générale de la Santé, les hypospades postérieurs isolés (soi-disant idiopathiques), dont les explorations biologiques et génétiques sont négatives. Ces hypospades doivent cependant être colligés dans un registre (lequel ?) et discutés en RCP une fois/an. Il est difficile de statuer sur des dossiers complexes en peu de temps, mais la RCP est l'occasion de discuter tous ensemble de ce qu'il est possible de faire, ou pas, et quand ? La proposition médicale thérapeutique, qui doit résulter d'un consensus de la RCP, s'appuie sur la notion difficile de nécessité médicale : la seule conformation des organes génitaux atypiques de l'enfant aux représentations du masculin et du féminin ne constitue pas une nécessité médicale, indique expressément l'arrêt du 15.11.2022. Ce point est compliqué pour la chirurgie des OGE, cosmétique, mais d'une grande signification symbolique dans l'esprit des parents et de la société. Cette loi introduit un grand bouleversement dans la prise en charge des familles d'enfants porteurs de VDG, mais, même douloureusement ressentie, elle s'inscrit dans le respect des droits de l'enfant dont la parole doit être recueillie, hors nécessité médicale sérieuse. C'est ce vers quoi nous devons tous converger, gagner du temps, pour se rendre compte que la situation médicale n'est qu'un évènement mineur dans le développement du nourrisson, qui ne justifie peut-être pas le recours précoce à une chirurgie qui se complique dans 50% des cas, même dans les équipes d'excellence.

RESUMÉS

« Variations du développement génital » et accompagnement « psy » :
une revue critique.

Mathias Winter

CRMR DEVGEM – Hospices civils de Lyon

L'accompagnement psychosocial des patients porteurs de « variations du développement génital » et de leurs familles fait l'objet de recommandations récurrentes depuis le Consensus international de 2006. En France, le récent « Arrêté de bonnes pratiques » qui encadre la prise en charge de ces patients insiste également sur la place des professionnels de santé mentale tout au long du parcours de soin. Cependant, le sens et les modalités de cet accompagnement demandent à être précisés, ce que l'on se propose de faire ici à partir d'une discussion critique de la littérature médico-psychologique francophone et anglophone contemporaine. Depuis une vingtaine d'années, cette littérature porte notamment sur le vécu parental précoce, qu'elle caractérise en termes de doute, d'incertitude, d'angoisse voire de traumatisme. Différents facteurs sont impliqués, au premier rang desquels l'angoisse liée à la maladie et le doute sur l'identité sexuée de l'enfant. Des divergences se font jour quant au statut contradictoire conféré par les auteurs du champ psy aux traitements médico-chirurgicaux de correction de l'anatomie de l'enfant. Certains y voient un soutien légitime au processus d'investissement de l'enfant et à son développement ultérieur, tandis que d'autres dénoncent un enfermement des parents dans une logique médicale abusive, à laquelle il faudrait opposer un processus d'accompagnement vers l'acceptation de l'enfant « tel qu'il est ». La plupart des travaux convergent en revanche vers la nécessité de lutter contre le secret et la stigmatisation, et appellent à renforcer la « communication » entre les parents, l'enfant, les équipes médicales et plus largement l'entourage familial et social. Notre discussion portera donc sur la place de la parole dans cette clinique, et ce que l'on peut en attendre, ou pas, sur le plan thérapeutique.

RESUMÉS

Variations du développement génital et état civil

Laurence Brunet

CRMV DEV GEN Hôpital Bicêtre et IRJPS, Université Paris 1

La loi du 2 août 2021 a non seulement cherché à améliorer la prise en charge des personnes présentant une variation du développement génital (VDG), et notamment des mineurs (voir présentation de C. Bouvattier), mais elle a aussi ajouté des dispositions dans le Code civil pour adapter les règles sur le délai de déclaration de la mention du sexe (art. 57 al. 2) et pour faciliter la modification de cette mention du sexe, et éventuellement des prénoms, en cas d'erreur initiale (art. 99).

C'est par son acte de naissance que le nouveau-né acquiert une existence juridique. En droit français, l'enfant doit être déclaré à l'officier d'état civil dans les cinq jours de l'accouchement (art. 55 code civil + **décret 2 mars 2017**).

L'acte de naissance tient lieu ensuite de « conservatoire » de l'identité civile de la personne : y seront consignés les événements qui viendront au cours du temps modifier ou compléter cette identité. Une copie complète de cet acte, et pas seulement un extrait, devra être produit dans certaines occasions (divorce, adoption, changement de nationalité...). Cet acte ne peut en principe être complété ou modifié que par ajouts successifs, et aucune mention déjà inscrite ne peut être effacée.

Concernant la déclaration de naissance, l'art. 57 al. 2 C. civ. permet désormais de demander au procureur de la République une suspension de la mention de sexe, pendant **3 mois**, en cas **d'impossibilité médicalement constatée** de déterminer le sexe de l'enfant. Au terme de ce délai, l'acte sera complété (et les prénoms éventuellement modifiés) à la demande des parents ou du procureur.

Concernant la rectification de la mention du sexe, les incertitudes qui existaient jusque-là ont été levées (V. L. Brunet, La mention du sexe à l'acte de l'état civil : enjeux et chausse-trappes, in Endocrinologie périnatale, C. Bouvattier et P. Boileau (dir.), Doin, chap. 38) et la procédure a été fixée par l'art. 99 al. 2 C. civ. : s'il est **médicalement constaté que le sexe de la personne ne correspond pas à celui qui a été déclaré à la naissance**, un juge (le président du tribunal judiciaire territorialement compétent) pourra alors ordonner sa rectification (ainsi que, le cas échéant, celle des prénoms), à la demande de la personne présentant une VDG ou, si elle est mineure, de ses représentants légaux.

Le décret du 1^{er} mars 2022 est venu compléter cet édifice pour permettre que la modification du marqueur de sexe, et le cas échéant, celle des prénoms, ne soient **pas visibles** (par le jeu des mentions marginales) sur les copies intégrales de l'acte de naissance qui pourront être délivrées à compter du 3 mars 2022, et ce quelle que soit la date de l'acte et de sa rectification -sauf sur autorisation du procureur de la République. Le gouvernement s'était en effet engagé à répondre au souhait des parents d'enfants présentant une variation du développement génital que le changement de sexe à l'état civil, lorsqu'il est nécessaire, ne soit plus visible sur les copies intégrales des actes de naissance de façon à ne plus révéler les hésitations qui ont eu lieu à l'origine sur le sexe de leur enfant. Néanmoins l'application de ce nouveau dispositif se heurte à des difficultés liées, tant à l'ignorance par les services de l'état civil du décret du 1^{er} mars 2022 qu'à l'inadaptation des logiciels de gestion de l'état civil (voir la réponse en date du 28 février du Ministère de la justice à la question écrite n° 4875).

MERCI À NOS PARTENAIRES



Insulet



Lilly

Medtronic
Engineering the extraordinary

MERCK



SANDOZ A Novartis Division