

# La Lettre d'information du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance



(N°2)  
Mars 2012

## Sommaire

Editorial	Page 1
Réunions scientifiques	Page 1
PNDS et recommandations nationales	Page 1
Protocoles «annonce diagnostique»	Page 2
Demandes MDPH	Page 2
Programmes d'éducation thérapeutique en cours d'élaboration	Page 2
Calculateur SDS pour marqueurs biologiques de la croissance en ligne	Page 3
Constitution des cohortes de patients, Programme CEMARA	Page 3
Publications du CRMERC	Page 3
Protocoles de recherche clinique en cours	Page 7
Les associations de patients	Page 9

## Editorial

*Dans cette lettre N°2 du CRMERC, des informations concernant les activités actuelles du CR ont été sélectionnées.*

*Le Centre Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CRMERC) est un centre multisite ([voir lien](#)). Il est composé de 3 centres pédiatriques (Robert Debré, Necker, Armand Trousseau) et 3 centres adultes (Bicêtre, Pitié Salpêtrière, St Antoine), en lien avec le réseau des centres de référence et compétence en endocrinologie ([voir lien](#)) et les laboratoires de biologie endocrinienne ([voir lien](#)).*

*Nous espérons que vous en prendrez connaissance avec intérêt et qu'elle vous sera utile.*

## Réunions scientifiques

### « Endocrinologie Moléculaire »

Quatre réunions d'endocrinologie moléculaire sont programmées par an. Elles réunissent les équipes d'endocrinologie pédiatrique et adulte. Depuis environ 1 an, un système de visio conférence a été mis en place permettant à tous ceux qui le souhaitent de participer à ces réunions. Le jeudi 19 janvier 2012, les équipes du CRMERC se sont réunies à l'Hôpital St Antoine en liaison avec les centres de référence/compétence par webconférence, afin de discuter de cas cliniques délicats et didactiques. Le Pr K. McElreavey a donné une conférence sur sa thématique de recherche : la génétique des anomalies de la reproduction, en présentant ses tous derniers résultats. Les dates des prochaines réunions sont disponibles ([voir lien sur le site CRMERC](#)).

### « Anomalies de développement des organes génitaux »

4 réunions par an (3 à l'hôpital Necker et 1 à l'hôpital Mère-Enfants de Bron à Lyon) ont lieu dans les services de chirurgie pédiatrique. Une dizaine de dossiers sont présentés par réunion avec discussion diagnostique ou thérapeutique tant sur le plan endocrinologique que chirurgical.

Ces réunions comprennent aussi une présentation thématique. La dernière en date du 11 février 2012 a été donnée par le Pr Nathalie Rives (Rouen) sur « la conservation du tissu testiculaire chez l'enfant et l'adolescent ». Les dates des prochaines réunions sont disponibles ([voir lien sur le site CRMERC](#)).

### « Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique de janvier »

Une fois par an en janvier se tiennent les Journées d'Endocrinologie Pédiatrique à l'institut Pasteur à Paris. Les thématiques (clinique, génétique...) portent sur divers sujets de l'endocrinologie et la diabétologie pédiatriques. Cette année, Le Pr Zvi Laron d'Israël est venu nous présenter l'historique du syndrome de Laron et ses répercussions ([voir lien sur le site endocrino développement](#)).

### « Journées à thème »

Des journées à thème sont organisées par le CRMERC comme celle sur le syndrome de Turner en mars 2010 ([voir lien sur le site CRMERC](#)). Une prochaine est prévue en 2013.

## PNDS et recommandations nationales

*L'objectif de ces PNDS est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins des patients atteints de maladies rares, de l'âge pédiatrique à l'âge adulte afin d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.*

Le CRMERC a élaboré en collaboration avec d'autres CRMR, plusieurs Protocoles de Diagnostic et de Soins (PNDS) en lien avec la Haute Autorité de Santé : [PNDS Syndrome de Turner \(2008\)](#), [PNDS Hyperplasie Congénitale des Surrénales \(2011\)](#), [PNDS Dysplasie fibreuse et syndrome de Mc Cune Albright \(2012\)](#).

Des recommandations pour la prise en charge des grossesses dans le syndrome de Turner ont été publiées en 2009 (Agence de Biomédecine).

---

## Protocole «annonce diagnostique»

---

Le centre de référence a élaboré depuis 2009 à l'attention des soignants des protocoles d'annonce diagnostique pour les maladies rares prises en charge au sein des secteurs pédiatrique et adulte afin d'assurer une assistance à la pratique clinique et d'optimiser la transition du secteur pédiatrique vers le secteur adulte et donc d'éviter les interruptions de suivi médical préjudiciables pour les patient(e)s.

Ces fiches ont été élaborées en collaboration entre médecins pédiatres et adultes. Les cliniciens peuvent ainsi s'aider de cette fiche pratique qui résume les différents items à aborder lors de l'annonce.

### **Hyperplasie congénitale des surrénales :**

[Annonce diagnostique de l'hyperplasie congénitale des surrénales en pédiatrie](#)

[Annonce diagnostique de hyperplasie congénitales des surrénales en service adultes](#)

**Turner :** [Annonce diagnostique du syndrome de Turner en pédiatrie](#), [Annonce diagnostique du syndrome de Turner en service adulte](#)

**Silver Russell :** Annonce diagnostique du syndrome de Silver Russell (en cours de finalisation)

### **Insuffisance ovarienne prématurée :**

Fiche en cours d'élaboration

## Demandes MDPH

### (Maisons Départementales des Personnes Handicapées)

Des demandes MDPH pré-remplies concernant certaines maladies endocriniennes rares détaillant la prise en charge et le retentissement de la pathologie sur la vie quotidienne du patient (et de sa famille) ont été élaborées par le CRMERC afin de faciliter les démarches de demande d'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) et d'Allocation adulte handicapé (AAH). Il est recommandé de joindre à la demande MDPH des courriers détaillant le suivi des patients.

Ces fiches MDPH pré-remplies sont disponibles sur le site CRMERC : [Insuffisance hypophysaire enfant](#), [Insuffisance hypophysaire adulte](#), [Syndrome de Turner adulte](#), [Syndrome de Silver Russell enfant](#), [Insuffisance surrénale enfant](#), [Insuffisance surrénale adulte](#).

---

## Programmes d'éducation thérapeutique en cours d'élaboration

---

L'éducation thérapeutique est une des missions phare du centre. Les objectifs sont multiples : acquérir une meilleure connaissance de la maladie et de ses conséquences ainsi que des traitements, par le patient et sa famille. Ceci pour favoriser l'autonomie des patients, faciliter la transition des enfants des services pédiatrie vers les services adulte, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

**Hyperplasie congénitale des surrénales :** Un programme d'éducation thérapeutique (séances individuelles ou de groupe) est en cours de mise en place chez l'enfant et chez l'adulte. Des outils pratiques ont été créés (diaporama, fiche traitement).

**Transition :** L'acquisition des apprentissages au cours de ce programme d'éducation devrait contribuer à favoriser la transition des adolescents atteints de maladies endocriniennes chroniques,

des services pédiatriques vers les services d'adultes, en soutenant leurs compétences d'autonomie dans la prise en charge de leur maladie.

**Traitement par hormone de croissance :** L'administration du traitement passe obligatoirement par un apprentissage technique mais aussi par un soutien psychologique souvent nécessaire. Lors de séances individuelles et collectives, ce programme a pour objectif que les familles puissent acquérir des connaissances suffisantes sur l'utilité du traitement, ainsi que de permettre d'accepter et d'adapter les injections dans la vie quotidienne.

### **Hypogonadisme Hypogonadotrope**

L'objectif est une meilleure connaissance de l'Hypogonadisme Hypogonadotrope et de ses traitements (notamment par gonadotrophines).

**Nombreuses brochures disponibles sur site internet du CR pour les patients et les familles**

---

## Calculateur SDS pour marqueurs biologiques de la croissance en ligne

---

Les concentrations sériques d'IGF-I, IGF-BP3, et des marqueurs du renouvellement osseux (CrossLaps et Phosphatases alcalines osseuses) varient avec l'âge, le sexe et le stade pubertaire. Des normes ont été établies à partir d'une population d'enfants en bonne santé et âgés entre 6 et 20 ans (n = 1120). Ces normes sont disponibles ainsi que la transformation des valeurs en SDS pour l'âge, le sexe et le stade pubertaire ([voir application](#)) et ([C.Alberti et al. Clin Chem 2011 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Chez l'adulte, le protocole VARIETE, mis en place en 2008 dans une quinzaine de centres français a pour but de recueillir les prélèvements sanguins de 1000 sujets en bonne santé âgés de 18 à 80 ans afin d'établir des normes de l'IGF-I dans la population générale. L'IGF1 diminuant avec l'âge, il est en effet important d'établir des normes pour permettre l'équilibration du traitement par hormone de croissance chez l'adulte. Plus de 950 prélèvements sont déjà disponibles qui seront, durant l'année 2012, dosés par 6 méthodes différentes de dosage de l'IGF1. Ces normes seront proposées à l'ensemble de la communauté médicale et aux industriels qui commercialisent ces dosages d'IGF-I pour être utilisées comme valeurs de référence pour le diagnostic et le suivi des patients.

# Constitution des cohortes de patients, Programme CEMARA



La mise en place et le suivi de cohortes de patients est une des missions essentielles du CR, en collaboration avec les autres Centres de Référence et de Compétence. L'objectif de ces bases nationales de données est de recenser les patients, de collecter des données épidémiologiques, d'évaluer leur modalité de prise en charge et de mieux connaître l'histoire naturelle des maladies, de l'enfance à l'adulte.

Le programme CEMARA (CEntre des MA-ladies RAres) recueille actuellement les données de patients suivis dans 55 CRs.

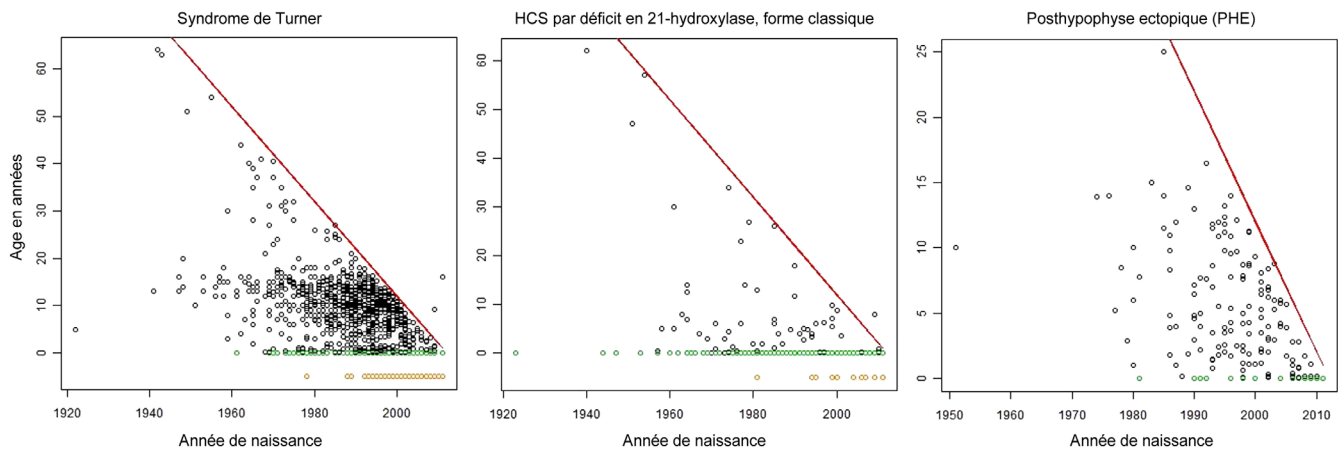
Le réseau CEMARA a déjà permis le recensement en France de plus de 8500 patients au sein du CRMERC et du réseau des CR/CC en endocrinologie pédiatrique et adulte.

Les files actives par pathologie sont détaillées ci-dessous

## Réseau Centres endocrinologiques pédiatrique et adulte (Cemara 01- 2012)

	File active	F/H (%)
Insuffisance hypophysaire non acquis	1934	40/60 %
Syndrome de Turner	1261	100 % F
Hypothyroïdie congénitale	1257	58/41 %
Hyperplasie congénitale surrénales	963	67/33 %
Insuffisance ovarienne prématurée	893	100 % F
Hypogonadisme hypogonadotrope congénital	767	34/66 %
Autres anomalies du développement sexuel	725	27/73 %
Craniopharyngiome	397	54/46 %
Maladie de Basedow (à début pédiatrique)	229	78/22 %
Syndrome de Silver Russell	131	49/51 %
Syndrome Wiedemann Beckwith	121	46/54 %
Puberté précoce périphérique (MCA, Testotoxicose)	83	83/17 %
<b>TOTAL</b>	<b>8761</b>	

L'âge moyen au diagnostic en fonction de l'année de naissance est représenté ci-dessous pour 3 pathologies. Ces graphiques illustrent bien que le diagnostic est parfois posé tardivement, après l'âge de 10 ans pour l'hypopituitarisme avec post hypophyse ectopique et même à l'âge adulte pour des patientes avec syndrome de Turner ou certaines formes classiques d'Hyperplasie congénitale des surrénales



## Publications

les principales thématiques publiées sont résumées ci-dessous :

### Insuffisance somatotrope et traitements par hormone de croissance

La santé à long terme des patients pris en charge dans l'enfance est une priorité du CRMERC. L'étude SAGhE, mise en place en France en 2007 et dans 7 autres pays Européens en 2009 vise à évaluer les résultats à long terme des traitements par hormone de croissance sur la taille adulte et la qualité de vie, ainsi que leur possible impact sur la santé, mesuré par la morbidité et la mortalité. Des premiers résultats ont été diffusés fin 2010 et publiés début 2012. Ils montrent une augmentation modérée de la mortalité des personnes traitées dans l'enfance par rapport aux statistiques de la population générale. Ces constatations demandent à être complétées par des données sur la morbidité. Elles ont été évaluées par les Agences du médicament Européenne et Américaine et ne

remettent pas en cause l'utilisation de l'hormone de croissance dans les cadres et aux doses approuvées. ([JC Carel et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur PubMed, lien questions-réponses de l'EMA 15/12/2011](#))

Chez l'adulte, les résultats d'une étude multicentrique menée en France sur l'évaluation diagnostique du déficit en hormone de croissance ont été publiés. Cette étude a comparé la valeur diagnostique de l'hypoglycémie insulémique et du test GHRH-arginine et permet de mieux définir les seuils à partir desquels les patients doivent être considérés comme déficitaires ([P Chanson et al. J Clin Endocrinol Metab 2010 lire le résumé sur PubMed](#))

---

## Hypogonadisme hypogonadotrope

Les mutations perte de fonction du récepteur des kisspeptins représentent une cause rare de déficit gonadotrope sans anosmie. Le faible nombre de cas publiés fait que le phénotype associé à ces mutations reste mal défini. La caractérisation d'une nouvelle mutation de ce récepteur a permis de préciser le phénotype dus à ces mutations chez 5 garçons et une fille. Cet article montre que l'activation du système Kisspeptin est indispensable à l'activation normale de l'axe gonadotrope durant la vie fœtale puisque les cinq garçons ont une cryptorchidie à la naissance. Ce phénotype est dû à un déficit complet de l'expression du récepteur muté à la surface de cellules HEK293. ([Nimri et al. J Clin Endocrinol Metab 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

Après la description de mutations inactivatrices de GPR54, il était logique de tester le gène codant pour les kisspeptins comme gène candidat des maladies de l'initiation de la puberté. Un screening systématique de cas sporadiques ou familiaux de déficit gonadotrope et de puberté précoce centrale idiopathique a ainsi été réalisé. Ceci a permis de mettre en évidence une duplication en tandem homozygote de 20 nucléotides chez un enfant ayant un déficit gonadotrope isolé. Cette duplication ne change pas le cadre de lecture du récepteur mais pourrait modifier la régulation post-transcriptionnelle. Le lien entre cette duplication n'est pas évident puisque une mutation homozygote de ProKR2 a également été trouvée chez ce patient. Le deuxième résultat important de ce travail est l'association trouvée entre le gène Kiss1 et la puberté précoce centrale. Les polymorphismes associés sont localisés dans la partie 3' non codante de KISS1. Ils modifient la conformation de la séquence d'ADN et ainsi que l'activité d'un gène rapporteur. Ces résultats indiquent que l'âge de l'initiation de la puberté semble dépendre du niveau d'expression du gène KISS1 ([Huijbregts et al. Mol Cell Endocrinol. 2012 lire le résumé sur PubMed](#))

En 2009, le groupe de Topaloglu a mis en évidence le rôle clé de la neurokinine dans le contrôle de l'axe gonadotrope en identifiant une mutation non sens du gène TAC3 codant pour la neurokinine B. Depuis d'autres mutations de ce gène et du gène codant pour le récepteur de la neurokinine, TACR3 ont été identifiées. Le groupe de Bicêtre a identifié la mutation de TAC3/TACR3 chez 9 patients (5%) parmi 173 patients présentant un HHC sans anosmie avec un profil hormonal très caractéristique qui pourrait s'expliquer par le ralentissement de la pulsatilité du GnRH. ([B Francou et al Plos One 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

---

## Craniopharyngiome

Ce travail a permis d'étudier 171 patients pris en charge dans 2 centres français (La Pitié-Salpêtrière et Rennes) entre 1972 and 2009. Les résultats ont montré qu'un diagnostic pédiatrique avant l'âge de 10 ans est associé à une incidence accrue d'obésité, de cécité et de panhypopituitarisme, ainsi qu'à une moins bonne insertion professionnelle. Des symptômes initiaux d'hypertension intracrânienne (HTIC), une chirurgie par voie haute ou des chirurgies multiples étaient associés à l'obésité et à une moins bonne insertion sociale. Le taux de récurrence/progression est significativement corrélé au sexe masculin, à un diagnostic précoce (avant 10 ans) et à une HTIC. Cette étude a confirmé que le craniopharyngiome reste associé à un pronostic sévère. ([A. Gautier et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur PubMed](#))

---

## Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Wiedman Beckwith

La majorité des syndromes de Silver Russell et de Wiedmann Beckwith sont secondaires à des épimutations de la région 11p15 en mosaïque, entraînant des anomalies de méthylation. Le diagnostic moléculaire de ces anomalies est donc particulièrement délicat surtout lorsqu'il s'agit d'une faible mosaïque. Nous avons récemment développé et validé une nouvelle technique de PCR

Chez l'homme, le traitement classique au moment de la puberté ne restaure souvent que partiellement le micropénis congénital et la spermatogénèse. Le but de cette revue était d'examiner les bénéfices d'un traitement par gonadotrophines lors de la première année de vie. ([C Bouvattier et al. Nat Rev Endocrinol 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

Les effets de la testostérone sont liés à son action directe via les récepteurs aux androgènes ou indirectement via les oestrogènes produits par aromatisation de la testostérone. Des études suggèrent un rôle clé des oestrogènes dans la maturation osseuse chez l'homme. Le groupe de Bicêtre a comparé les concentrations de testostérone, d'estradiol (E2) chez 91 hommes présentant un HHC, 63 patients contrôles et 45 patients présentant un syndrome de Klinefelter. Cette étude montre une corrélation positive entre les concentrations d'E2 et de LH chez les patients HHC et contrôles, suggérant que les concentrations basses d'E2 sont liées au déficit sévère de LH et donc de testostérone. Sous traitement par Testostérone enanthate ou sous gonadotrophines, FSH-HCG injectable, une augmentation significative des concentrations d'E2 est mise en évidence contrairement au traitement par dihydrotestostérone, non aromatisable. ([S Trabado et al. Fertil Steril 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

Les mutations de DAX1 sont responsables d'une hypoplasie congénitale des surrénales liées à l'X associée à un hypogonadisme hypogonadotrope. Une azoospermie et un échec de traitement par gonadotrophines ont été reportés. Une spermatogénèse a été induite chez un patient porteur d'une mutation de DAX-1. L'azoospermie a persisté après 20 mois de traitement puis plusieurs biopsies testiculaires ont été pratiquées, révélant une spermatogénèse très déficitaire mais permettant l'extraction de rares spermatozoïdes. Une fécondation in vitro par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (IC-SI) a permis d'obtenir le transfert d'un embryon et une grossesse menée à terme. Il s'agit du premier cas de paternité obtenu par cette technique chez un patient porteur d'une mutation DAX1. Cette observation illustre aussi le fait que ces patients ont, non seulement un hypogonadisme hypogonadotrope, mais aussi une insuffisance testiculaire primaire. ([C. Frapsauce et al. Hum Reprod 2011 lire le résumé sur PubMed](#))



---

Cette technique a par ailleurs comme intérêt d'être rapide et de nécessiter une faible quantité d'ADN. Elle peut être utilisée pour faire le diagnostic des différents syndromes secondaires à des anomalies d'empreinte (Syndrome de Prader Willi et d'Angelman, Pseudohypoparathyroïdie de type 1b, Diabète néonatal transitoire..).

Environ 60% des cas de syndrome de Beckwith Wiedemann sont associés à une anomalie de méthylation d'un des deux centres d'empreinte de la région 11p15. La cause de la perte ou du gain de méthylation est inconnue dans la grande majorité des cas. Chez

les patients présentant un gain de méthylation d'ICR1 (centre d'empreinte du domaine IGF2/H19), nous avons pu mettre évidence plusieurs délétions ou mutations dans cette région grâce au séquençage systématique et à la conception d'une puce spécifique de la région 11p15 permettant l'analyse de CNV de petite taille. Cette donnée est extrêmement importante pour déterminer le risque de récurrence du syndrome dans la famille. ([S. Azzi et al. Hum Mut 2011](#)) et ([J Demars et al, Hum Mutat 2011](#)) et ([Demars J et al. Hum Mol Genet 2010 lire les résumés sur PubMed](#))

---

## **Hypothyroïdie congénitale**

Grâce au registre de l'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des handicaps de l'Enfant), le suivi à long terme des patients nés lors des 10 premières années du dépistage néonatal montre que l'état de santé des jeunes adultes est globalement satisfaisant. Néanmoins, les patients déclarent à l'âge de 23 ans plus de maladies chroniques modérées ou sévères, plus de troubles de l'audition et présentent plus volontiers un surpoids par rapport à la population contrôle de référence. Un tiers des patients ont un contrôle insuffisant de l'hypothyroïdie à cet âge de la vie, ce qui devrait amener à améliorer l'éducation thérapeutique. L'insertion socioprofessionnelle et la qualité de vie sont corrélées respectivement à la sévérité et à la qualité du traitement. ([J Léger et al. J Clin Endocrinol Metab 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

La fertilité des patients est comparable à la population contrôle. Néanmoins, le délai pour concevoir est plus long chez les patients porteurs d'une forme sévère d'hypothyroïdie congénitale. Bien que la physiopathologie reste peu claire, ces résultats montrent ainsi pour la première fois chez l'homme, l'impact possible de la sévérité de l'hypothyroïdie sur l'axe hypothalamus-hypophyse-ovaires au cours du développement. ([Y Hassani et al ; J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur PubMed](#))

La composante familiale de l'hypothyroïdie congénitale a été étudiée sur des formes familiales d'hypothyroïdie congénitale ainsi que sur des formes associant un cas index avec hypothyroïdie congénitale et au moins un autre apparenté au premier degré avec anomalie morphologique asymptomatique de la glande thyroïde. L'étude de ces familles pourrait permettre dans l'avenir de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique de cette anomalie de développement. ([M Castanet et al. Horm Res Paediatr 2010 lire le résumé sur PubMed](#))

Les nouvelles techniques d'imagerie et d'hormonologie fœtale permettent actuellement d'identifier en période anténatale des

anomalies de la fonction thyroïdienne chez le fœtus et d'envisager un traitement anténatal. Cet article reprend l'expérience de traitement in utéro de fœtus en hyperthyroïdie issus de mère ayant une maladie de Basedow et de fœtus ayant une hypothyroïdie avec goitre. Les résultats sont positifs mais nécessitent une surveillance accrue de la grossesse en particulier lors de l'administration de levothyrox in utéro. ([M Polak Horm Res Paediatr 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

Hes 1 est un régulateur de transcription, ayant un rôle dans la prolifération et la différenciation de cellules-précurseurs. Il a été démontré récemment que Hes 1 était exprimé dans la thyroïde. Pour comprendre le rôle de Hes 1 dans le développement de la thyroïde, la fonction et la morphologie de la thyroïde des souris hes 1 -/- ont été étudiées. La thyroïde des souris mutées est hypoplasique en comparaison aux souris normales et sa sécrétion de T4 diminuée. Ces résultats suggèrent que Hes 1 joue un rôle dans le développement de la thyroïde : prolifération des cellules précurseurs et la différenciation et la fonction endocrine des cellules thyroïdiennes. ([A Carre et al. Plos One 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

Les mutations de MCT8 sont responsables de syndrome Allan-Herndon-Dudley lié à l'X. Les mères hétérozygotes sont asymptomatiques mais peuvent développer une hypothyroïdie durant la grossesse avec un risque de dysfonctionnement de la fonction thyroïdienne du fœtus (non porteur de la mutation). Les grossesses et les nouveaux nés de 2 patientes hétérozygotes ont été étudiés. Une d'elle a développé une hypothyroïdie traitée par levothyrox. Les 3 nouveaux nés ont une taille et fonction thyroïdienne normales. Cette étude montre la nécessité de surveiller la fonction thyroïdienne de ces patientes et d'envisager un traitement maternel rapidement permettant d'éviter une hypothyroïdie chez le nouveau né. ([HE Ramos et al. Eur J Endocrinol 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

---

## **Maladie de Basedow à début pédiatrique**

L'étude de suivi de 10 ans de la cohorte Française permet de montrer l'intérêt d'un traitement prolongé par les antithyroïdiens de synthèse pour obtenir une rémission de la maladie dans près de la moitié des cas. Les patients qui présentent une autre maladie auto-immune associée à la maladie de Basedow se mettent plus fréquemment en rémission que ceux qui ont une forme isolée. ([J Léger et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur PubMed](#))

---

## **Syndrome de Turner**

Une mise au point récente dans le syndrome de Turner souligne notamment à la lecture des publications récentes la nécessité d'un suivi spécialisé des rares grossesses à haut risque, la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire de l'âge pédiatrique à l'âge adulte afin d'optimiser le dépistage et la prise en charge des complications potentielles afin d'améliorer la qualité de vie, l'estime de soi et de diminuer la morbidité des patientes. ([D Zenaty et al. Arch Pediatr 2011 lire le résumé PubMed](#))

---

---

## Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

### Recherche de nouveaux gènes :

Plusieurs gènes ou plusieurs régions du génome ont été identifiés comme impliqués dans la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée. Ces régions sont localisées dans l'espèce humaine sur le chromosome X et/ou les autosomes. Différents modèles animaux ovins ou murins ont permis d'identifier de nouveaux gènes candidats dans les IOPs. Ainsi, le modèle de souris exprimant exclusivement la forme courte du récepteur de la prolactine ou invalidées pour le gène codant le facteur de transcription Nobox. Si le premier facteur ne semble pas être à l'origine d'IOP, des mutations du facteur Nobox sont retrouvées à l'état hétérozygote chez 6.2% des patientes, faisant de ce facteur un bon gène candidat de cette pathologie. ([A Bachelot et al. Fertil Steril 2010](#)) et ([Bouilly J et al. Hum Mutat 2011 lire les résumés sur PubMed](#))

### BPES et fonction ovarienne :

Le gène FOXL2 est connu depuis 2001. Il est impliqué dans le syndrome de BPES (Blepharophimosis Ptosis Epicanthus syndrome), qui associe des anomalies oculaires et une insuffisance gonadique uniquement chez les femmes. Il code pour un facteur de transcription dont le rôle pourrait être de moduler l'activité des gènes de la famille du TGF $\beta$ , comme l'inhibine, l'activine ou le GDF9. Cette étude portant sur deux patientes présentant un BPES et des anomalies du fonctionnement ovarien

permet d'aller plus loin sur le mécanisme d'action de ce facteur à partir de l'étude histologique et immunohistochimique de leur ovaire. ([G Méduri et al. Hum Reprod 2010 lire le résumé sur PubMed](#))

### Reprise d'une activité ovarienne chez des patients IOP :

La reprise d'une activité ovarienne et la survenue d'une grossesse spontanée sont deux phénomènes décrits chez les patients présentant une IOP, sans que l'on en connaisse la prévalence et les facteurs prédictifs. Trois cent cinquante huit femmes présentant une IOP idiopathique ont été étudiées pendant une moyenne de 58.8  $\pm$  57 mois. Quatre vingt six (24%) présentaient des caractéristiques évoquant la reprise de la fonction ovarienne, survenant dans 88% des cas dans l'année suivant le diagnostic

Quinze patientes ont présenté une ou plusieurs grossesses spontanées (16 naissances, 5 fausses couches). L'histoire familiale d'IOP, la présentation clinique (aménorrhée secondaire), la présence de follicules à l'échographie, les taux d'inhibine B et d'œstrogène étaient prédictifs de la reprise de la fonction ovarienne. Cela a conduit à la proposition d'un score permettant de prédire la survenue d'une reprise de la fonction ovarienne, qui sera à valider sur d'autres cohortes. ([M Bidet et al. J Clin Endocrinol Metab 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

---

## Hyperplasie Congénitale des Surrénales

**Le dépistage** de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase permet d'identifier les nouveaux nés atteints avant que survienne la déshydratation dont on sait qu'elle peut être mortelle à cet âge de la vie. Si ce dosage donne des résultats satisfaisants chez les nouveau-nés à terme, les résultats sont moins probants chez le prématuré avec des résultats souvent positifs sans qu'il y ait de déficit (faux positifs). L'étude DHCSF a permis de faire le point sur l'efficacité du dépistage chez les 6 millions de bébés nés en France entre 1996 et 2003. Elle confirme la bonne efficacité chez les nouveaux nés à terme mais souligne la nécessité d'améliorer le circuit du dépistage chez les prématurés. ([B Coulm et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2012 lire le résumé sur PubMed](#))

**HCS et os :** Revue portant sur les anomalies de la densité minérale osseuse retrouvées chez les patients présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase révélé dans l'enfance. ([A Bachelot et al. Int J Pediatr Endocrinol 2010 lire le résumé sur PubMed](#))

### HCS non-classique et fertilité féminine :

Cette étude a porté sur une cohorte de 190 femmes et n'a pas mis en évidence un taux accru d'infertilité. En revanche, elle a retrouvé significativement moins de fausses couches spontanées chez les femmes traitées par hydrocortisone, plaçant pour une recommandation de ce traitement chez les femmes porteuses d'HCS non-classique désirant une grossesse. ([M Bidet et al. J Clin Endocrinol Metab 2010 lire le résumé sur PubMed](#))

**Le déficit en P450 oxydoreductase** est une cause rare d'hyperplasie congénitale des surrénales. Une nouvelle mutation du gène POR a été retrouvée chez 2 patientes turques sans lien de parenté. Cette mutation donne une diminution importante de l'activité de la 17  $\alpha$  hydroxylase et de l'aromatase comparativement à d'autre mutation suggérant l'existence d'une corrélation génotype-phénotype. ([CE Flück et al. Biochem Biophys Res Commun 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

---

## Anomalies du développement sexuel

**L'évolution à long terme** des patients DSD élevés dans le sexe masculin a été peu étudiée dans la littérature. Deux études rapportent le devenir des patients juste après la puberté. Un grand nombre de ces patients présentent une insuffisance testiculaire partielle ou complète, un micropenis ainsi qu'un déficit statural par rapport à la taille cible parentale. Patients DSD 46 XY ([T Blanc et al. Eur J Endocrinol 2011 lire le résumé sur PubMed](#)) et Patients DSD 45X/46XY ([L Martinerie et al. Eur J Endocrinol 2012 lire le résumé sur PubMed](#))

**NR5A1 (aussi appelé Facteur 1 Stéroïdogénique ou SF1)** est un régulateur de la transcription de gènes impliqués dans les fonctions surrénaliennes et testiculaires. Des mutations avec perte de fonction de ce facteur viennent d'être identifiées chez des hommes infertiles. Ce gène a été étudié chez 315 hommes ayant une insuffisance testiculaire. Sept cas ont été identifiés comme porteur de mutations, même en l'absence d'insuffisance surrénaliennes. Au total, en cas d'oligospermie sévère, des mutations de NR5A1 pourraient être présentes dans 4% des cas. ([A Bashamboo et al Am J Hum Mut 2010 lire le résumé sur PubMed](#))

**AMH et DSD : une nouvelle mutation du gène** de l'AMH a été individualisée chez un homme de 60 ans présentant un phénotype assez particulier associant une très volumineuse gynécomastie à surtout une hématospermie récente qui a permis d'individualiser une masse pelvienne se révélant être un utérus après chirurgie. L'hypothèse d'un défaut d'action de l'AMH fut dès lors suspectée...lire la suite ([S Gricourt et al. Clin Endocrinol 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

**Une nouvelle mutation hétérozygote de NR5A1/ SF1** a été retrouvée chez un patient 46XY né avec un micropénis et un hypospade sans présence de dérivé müllérien suggérant une fonction sertolienne normale pendant la période foetale. Cependant, à la puberté, ce patient a développé une insuffisance testiculaire sertolienne, la fonction leydigienne restant normale. Il s'agit de la première description d'une insuffisance testiculaire progressive à prédominance sertolienne chez un patient ayant une dysgénésie gonadique 46XY par mutation NR5A1/SF1. ([P Philibert et al. Fertil Steril 2011 lire le résumé sur PubMed](#))

**Le déficit en 5 $\alpha$  reductase** est une cause rare d'anomalie du développement sexuel chez des patients 46XY. Cette étude décrit le tableau clinique, biologique et moléculaire de 55 patients ayant un déficit en 5 $\alpha$  reductase. ([Maimoun L et al. J Clin Endocrinol Metab](#)

[2011 lire le résumé sur PubMed](#))

**Screening of MAMLD1 mutations** in 70 children with 46, XY DSD: identification and functional analysis of two new mutations (N. Kalfa, et al . PLOs One : sous presse)

---

## Protocoles de recherche clinique en cours

---

### **Insuffisance somatotrope non acquise**

**La création d'une base nationale de données (Cemara)** de patients suivis à tout âge de la vie permet actuellement de mettre en place une grande cohorte de patients. Elle devrait permettre de préciser la fréquence et la gravité des manifestations de la maladie tout au long de la vie (hormonales, métaboliques, osseuses, cardiovasculaires) ainsi que ses déterminants.

**La santé à long terme** des patients pris en charge dans l'enfance est une priorité du CRMERC. L'étude SAGHe, mise en place en France en 2007 et dans 7 autres pays Européens en 2009 vise à évaluer les résultats à long terme des traitements par hormone de croissance sur la taille adulte et la qualité de vie, ainsi que leur possible impact sur la santé, mesurée par la morbidité et la mor-

talité. Des premiers résultats ont été publiés. L'étude se poursuit par une analyse de la morbidité à partir des informations fournies par les patients (questionnaires) et par les bases de données de l'Assurance Maladie.

**Projet GHD Transition.** Cette étude reprend de façon rétrospective les données sur la prise en charge endocrinologique de 125 patients suivis pour un déficit en hormone de croissance diagnostiqué dans l'enfance, depuis la pédiatrie, en passant par la période de transition, jusqu'au suivi à l'âge adulte. A l'âge adulte, les patients sont comparés selon que le déficit en GH persiste ou non et en fonction du maintien d'un traitement par GH ou non (C Courtillot, P Touraine).

---

### **Hypogonadisme hypogonadotrope**

**Caractérisation du phénotype et génétique de l'association déficit gonadotrope et ataxie.** Cette association est rapportée depuis plusieurs années dans de nombreux syndromes très rares. Le phénotype endocrinien de ces patients est très mal décrit. En effet, le phénotype neurologique prédomine souvent sur le déficit endocrinien. Nous proposons de décrire précisément celui-ci. La génétique de ces syndromes est également mal connue. Plusieurs modes de transmission sont rapportés. Cette analyse phénotypique permettra de recenser les patients et collecter les ADN afin d'envisager la caractérisation des gènes dans un second temps. Ce projet est coordonné par N de Roux, Hôpital Robert Debré.

**Etude des signatures protéiques et de la métabolique androgénique à partir du modèle des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux.** L'HHC congénital est caractérisé par un déficit isolé et sévère en gonadotrophines et donc en hormones testiculaires. L'objectif de ce projet est d'évaluer chez des hommes HHC ayant une carence extrême en androgènes, l'effet d'une administration d'androgènes ou de gonadotrophines en identifiant des biomarqueurs protéiques spécifiques de l'action des androgènes et des xénoandrogènes. Investigateur : J Young, hôpital Bicêtre (Protocole Hypo-Proteo 2010 P081212, financement ANR).

**Programme Européen de coopération sur la compréhension du contrôle neuroendocrinien de la reproduction humaine par déficit en GnRH.** Le contrôle neuroendocrinien du système hypothalamo-hypophysaire-gonade reste encore mal connu malgré l'identification aujourd'hui de 16 gènes chez des patients présentant un déficit isolé en GnRH. Le but de ce travail collaboratif à l'échelle européenne est de mieux caractériser les corrélations phénotype/génotype des patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrophique congénital et leurs familles, d'identifier de nouveaux gènes, comprendre les mécanismes moléculaires afin de proposer des recommandations pour le conseil génétique chez ces patients et la prise en charge thérapeutique. Investigateur : J Young, hôpital Bicêtre, N de Roux, Hôpital Robert Debré, Inserm U676. European cooperation in science and technology- Domaine Biomedecine et Biosciences Moléculaires. Février 2012 Action BM-11-05. ([Biomedecine and Molecular Biosciences 2012 lire le résumé](#))

---

### **Craniopharyngiome**

**L'étude multicentrique nationale Cranioped** inclus depuis septembre 2011 des patients atteints de craniopharyngiome diagnostiqué avant l'âge de 18 ans en France entre 1990 et 2009. Cette étude a pour objectifs d'évaluer 1/ l'évolutivité tumorale et la morbidité à court et moyen terme (complications visuelles, endocriniennes, cognitives, neuropsychologiques) ainsi que leurs déterminants en fonction des stratégies thérapeutiques utilisées, et 2/ l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la morbidité à long terme, l'insertion sociale et la qualité de vie chez les patients adultes. Cette étude devrait permettre d'évaluer les pratiques actuelles de prise en charge des craniopharyngiomes de l'enfant en France et de proposer des recommandations de prise en charge chez ces patients. Elle permettra également de mettre en place un suivi de cohorte afin d'évaluer les impacts à long terme des changements de pratiques récemment survenus (chirurgie conservatrice, radiothérapie par protons). PHRC 2009 D Zenaty (Hôpital Robert Debré) et S Puget (Hôpital Necker).

**Une étude rétrospective** a été menée à l'hôpital Necker reprenant la série de 125 enfants ayant été opérés et suivis pour un craniopharyngiome. Cette étude compare la série de 60 enfants opérés avant décembre 2002 (résection la plus complète possible) et celle de 65 autres traités entre décembre 2002 et septembre 2010 (traitement adapté à la taille et au stade d'envahissement du craniopharyngiome : chirurgie d'exérèse partielle plus ou moins radiothérapie). Le taux de récurrences est comparable dans les 2 séries (chirurgie complète versus chirurgie partielle associée à une radiothérapie). La proportion d'obésité est plus importante dans la série de patients ayant eu une exérèse complète. Mais il existe une corrélation positive entre le stade d'invasion initial du craniopharyngiome et l'évolution du Z-score de BMI, quelle que soit la stratégie thérapeutique utilisée. La fréquence des déficits endocriniens semble atténuée dans la série récente. Cette étude a permis de démontrer la nécessité d'un diagnostic précoce étant donné l'impact de l'invasion de la tumeur sur le BMI des patients et d'adapter la stratégie thérapeutique au stade d'envahissement tumoral en préférant une thérapeutique plus conservatrice des structures hypothalamiques.



---

## Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Wiedman Beckwith

Le mécanisme de survenue de ces 2 syndromes est encore mal connu.

**Evaluation du risque de pathologies liées à l’empreinte parentale après Assistance Médicale à la Procréation :** L’environnement peut avoir une influence sur la survenue d’anomalies de méthylation et entraîner des perturbations de l’empreinte parentale. Nous avons constaté parmi les patients, une fréquence accrue par rapport à la population générale, de patients nés après l’utilisation de techniques de procréation médicalement assistée (PMA). Afin de mieux comprendre comment ces techniques de PMA peuvent favoriser la survenue de syndromes liés à des anomalies d’empreinte, nous avons entrepris un programme de recherche dans le cadre d’un PHRC qui vise à rechercher des anomalies de méthylation de loci soumis à empreinte chez des nouveaux nés issus de grossesses spontanées ou bien de grossesses obtenues après différentes techniques de PMA. PHRC 2004/2011, AOM 04 019 : EPIGEN (Y Le Bouc, S Rossignol, C Gicquel).

**Efficacité et tolérance d’un traitement par inhibiteur de l’aromatase (Anastrozole) pour limiter l’avance de maturation osseuse des enfants ayant un syndrome de Silver Russell ou de Prader Willi.** Ces enfants sont souvent traités par hormone de croissance pour un retard de croissance à début intra-utérin (syndrome de Silver Russell) ou un retard statural en partie secondaire à un déficit en hormone de croissance (syndrome de Prader Willi). L’efficacité du traitement par hormone de croissance sur la taille finale peut être très diminuée lorsque certains de ces patients présentent une maturation osseuse rapide lors de l’adrénarchie. Afin de tester l’efficacité de l’Anastrozole (inhibiteur de l’aromatase), et pour limiter l’avance d’âge osseux que présentent ces

patients au moment de l’adrénarchie, un essai thérapeutique en double insu contre placebo vient de débuter. Seront inclus des enfants qui ont un syndrome de Prader Willi ou de Silver Russell, traités par hormone de croissance, en cours d’adrénarchie avec une avance d’âge osseux d’au moins 6 mois et n’ayant pas encore démarré leur puberté centrale. Les premières inclusions devraient avoir lieu en mars 2012. PHRC 2010 (I Netchine Hôpital Trousseau).

**Dépistage anténatal d’anomalies d’empreintes impliquées dans les syndromes de Beckwith-Wiedemann et de Silver-Russell.** Actuellement, il n’y a pas de diagnostic anténatal disponible pour ces syndromes. Ceci est dû à la complexité de l’anomalie moléculaire en cause qui est une anomalie de méthylation de l’ADN survenant le plus souvent en mosaïque et excluant donc les techniques classiques de diagnostic anténatal d’étude de l’ADN après mise en culture des amniocytes et après ponction de liquide amniotique. La mise au point récente d’une nouvelle technique de diagnostic moléculaire (PCR quantitative en temps réel) rapide et nécessitant de faibles quantités d’ADN, rend possible le développement d’un diagnostic anténatal pour ces 2 syndromes. Il faudra au préalable une étape de validation comparant l’index de méthylation de la région étudiée pour un même individu dans le liquide amniotique et au sang du cordon. Le but de développer ce diagnostic anténatal est de pouvoir apporter une information précise aux couples pendant la grossesse sur l’étiologie du retard de croissance en cas de SRS ou l’étiologie de l’omphalocèle en cas de SBW et donc dans la mesure du possible de les rassurer. CRC 2011 (I Netchine).

---

## Hypothyroïdie congénitale

L’étude de suivi à long terme des patients nés lors des 10 premières années du dépistage néonatal devrait permettre d’analyser le déroulement et l’issue de grossesse de ces patientes. La relation avec la sévérité de la maladie et la qualité du traitement sera analysée (PHRC). L’identification de formes syndromiques de la maladie devrait aussi permettre de mieux comprendre la physiopathologie de certaines formes d’hypothyroïdie congénitale (PHRC).

---

## Syndrome de Turner

**La création d’une base nationale de données (Cemara)** de patients suivis à tout âge de la vie permet actuellement de mettre en place une grande cohorte de patients. Elle pourra permettre de préciser la fréquence et la gravité des manifestations de la maladie tout au long de la vie, d’identifier des sous groupes de patients selon la sévérité et leurs particularités phénotypiques et/ou cytotypique, de mieux connaître le devenir des patients en termes d’éducation, d’insertion sociale, professionnelle et d’impact psychologique de l’affection ainsi que de recenser les grossesses spontanées et induites ce qui permettra aussi d’étudier le déroulement de la grossesse et l’issue de grossesse de ces patientes.

**L’étude CogniTUR vise à caractériser la cognition sociale (relations aux autres, codes sociaux) chez les jeunes filles ayant un syndrome de Turner.** Il a été constaté que les patientes atteintes de syndrome de Turner avaient parfois des difficultés dans leurs relations sociales et, par exemple, étaient parfois employées à un niveau inférieur à celui de leur diplôme. Le but est d’identifier les personnes les plus à risque et de mettre en place chez elles des interventions de remédiation qui leur permettent de mieux se préparer à la vie d’adulte dans la société. CRC 2011 (JC Carel).

---

## Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

**L’étude multicentrique nationale FAMiOP** (PHRC 2008) a débuté sa phase d’inclusion depuis 2011 (32 centres impliqués répartis à travers la France). L’IOP est un syndrome rare observé chez la femme de moins de 40 ans qui aboutit le plus souvent à une infertilité définitive. Les causes des IOP restent inconnues dans plus de 85% des cas (5% de cas familiaux). Il a été décidé dans cette étude de s’orienter vers une étude des cas familiaux d’IOP : 1/ L’objectif principal est de phénotyper et génotyper 20 nouvelles familles avec au moins 2 sujets avec une IOP non syndromique pour identifier de nouveaux loci. 2/ Les objectifs secondaires sont d’analyser des gènes candidats chez des patientes, préalablement correctement phénotypées et analyser ces gènes dans une population de femmes contrôles ; améliorer le conseil génétique des familles avec IOP. Les perspectives attendues sont de mieux corrélérer le génotype

et le phénotype des patientes atteintes d’IOP, par rapport aux femmes contrôles puis d’établir des tests diagnostiques afin d’améliorer le conseil génétique au sein des familles comportant un sujet atteint. Si des mutations de gènes sont identifiées, cela permettra de développer des collaborations avec les centres qui travaillent actuellement sur des modèles animaux d’IOP (INRA, Inserm) pour aider à mieux comprendre les voies de régulation de la maturation folliculaire afin d’accroître la connaissance de la physiologie ovarienne dans l’espèce humaine, mais aussi d’identifier de nouvelles pistes dans les traitements de l’infertilité, voire de nouvelles cibles potentielles en contraception. (PHRC FAM-IOP) PHRC national 2008 : « Analyse génétique des formes familiales d’Insuffisances Ovariennes Prématurées ». famiop.urcest@sat.aphp.fr, ou les deux investigateurs principaux : sophie.christin-maitre@sat.aphp.fr et philippe.touraine@psl.aphp.fr



## Syndrome de Mac Cune Albright, Testotoxicose

Un recensement complet des caractéristiques cliniques et de l'évolution des patients et patientes suivis pour syndrome de McCune-Albright ayant atteint l'âge adulte est en cours de finalisation. Le suivi de ces patients (n = 20) a déjà permis de définir de nouvelles caractéristiques de la maladie, en particulier, les problèmes hépatiques qui peuvent être observés chez ces patients quand ils sont adultes ([Nault JC et al. J Hepatol 2012, lire le résumé sur Pubmed](#)). Une étude plus approfondie des mécanismes de l'autonomie ovarienne est en cours à partir de prélèvements d'ovaires. Une analyse des atteintes osseuses de la base du crâne dans le contexte de l'acromégalie est également en cours (S Salenave, P Chanson, Hôpital Bicêtre).

## Hyperplasie Congénitale des Surrénales

**L'étude DHCSF** a permis d'identifier une cohorte nationale d'enfants atteints de cette pathologie rare et difficile à prendre en charge. Elle permettra de faire le point sur la prise en charge chirurgicale de la virilisation des petites filles et de la prise en charge médicale dans la petite enfance et au delà. PHRC (JC Carel)

**CARDIOHCS** : Cette recherche porte sur l'évaluation du risque cardiaque et vasculaire chez les patients porteurs d'une HCS par bloc en 21-hydroxylase révélée dans l'enfance par rapport à celui de sujets non atteints, de même âge et de même sexe. On sait en effet que les patients porteurs de cette maladie ont parfois un surpoids ou une obésité, peuvent avoir des problèmes d'équilibre de la tension artérielle ou de diabète. Dans la recherche proposée, nous allons rechercher une atteinte précoce des artères, des capillaires et du cœur ainsi que la présence de facteurs pouvant prédisposer aux maladies cardio-vasculaires (cholestérol, diabète, tension artérielle, inflammation). PHRC (A Bachelot)

**Critères influençant un bon ou mauvais contrôle à l'âge adulte chez les HCS classique ou non classique révélée dans l'enfance** : Cette recherche porte sur l'évaluation des patients présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase et l'identification de facteurs (modifiables ou non) qui favorisent un bon équilibre de la maladie à l'âge adulte. Financement Association Surrénales (A Bachelot)

**Projet Transition HCS**: L'objectif de ce travail est de comparer le devenir des patients présentant une HCS classique, à l'âge adulte, suivant leur suivi médical, à savoir en milieu hospitalier suite à une transition depuis un service pédiatrique, ou simplement par un suivi ou un non suivi médical en ville. Deux groupes seront ainsi constitués à partir des bases d'enfants suivis dans les services pédiatriques du centre de référence, nés entre 1970 et 1985. L'objectif est de recruter 150 patients. Outre un questionnaire de quali-

té de vie, différents paramètres de l'équilibre métabolique, osseux et de reproduction seront analysés. Fondation Wyeth (P Touraine, M Polak)

**Evaluation de la sexualité, la fertilité et du mode de vie des hommes français atteints de formes classiques de déficit en 21 hydroxylase**. L'analyse à long terme des patients adolescents ou adultes n'est rapporté dans la littérature internationale que dans de petites études (n=30 au plus), dédiées à l'analyse de phénotypes restreints : inclusions testiculaires, poids, vitesse de croissance, ostéoporose. Le but de l'étude : analyser le mode de vie, la sexualité et la fertilité dans un échantillon significatif d'adolescents et d'hommes français, âgés de 15-50 ans, porteurs d'une forme classique de déficit en 21 hydroxylase, afin de faire un état des lieux de leur qualité de vie, leur sexualité et leur fertilité. PHRC 2009. (C Bouvattier et J Young (Hôpital Bicêtre)

**Evaluation des fonctions corticosurrénales des femmes présentant un déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive par hypoglycémie insulémique et déplétion sodée**. Le risque d'insuffisance surrénale chez les femmes atteintes d'un déficit partiel en 21 hydroxylase dit à révélation tardive ou non classique (D21OHNC) est mal documenté. Deux études sont contradictoires, l'une suggérant que la fonction cortisolique de la surrénale serait globalement préservée l'autre décrivant des réponses à la stimulation parfois très insuffisantes. L'indication d'un traitement substitutif par les glucocorticoïdes au long cours ou dans les situations de stress aigu reste donc un sujet de controverse. La réserve minéralocorticoïde de la glomérulée des patients avec D21OHNC n'a pas non plus été finement évaluée. Le but de l'étude : évaluer la fonction glucocorticoïdes chez les patientes présentant un déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive en comparant le pic de cortisolémie obtenu sous hypoglycémie insulémique chez les femmes avec un D21OHNC et des sujets sains. PHRC 2011 (J Young et P Kamenicky (Hôpital Bicêtre)

### Les Associations de Patients

Les prochaines réunions auront lieu pour :

**Association Grandir**

**26-27 mai 2012**

<http://www.grandir.asso.fr/>

**Association Craniopharyngiome**

**samedi 12 mai 2012** à Hôpital Robert Debré

<http://www.craniopharyngiome-solidarite.org/>

**Association Assymcal**

[www.assymcal.org/](http://www.assymcal.org/)

**Association AFIF SSR/PAG** (syndrome de Silver Russell)

**18 -20 Mai 2012**, Paris, Disneyland

[www.silver-russell.fr/](http://www.silver-russell.fr/)

**Association AGAT** (Turner)

[www.agat-turner.org/](http://www.agat-turner.org/)

**Association Surrénales**

**Samedi 23 Mars 2013** à Hôpital Robert Debré

[www.surrenales.com/](http://www.surrenales.com/)

### Comité de rédaction

JC Carel, S Cabrol, P Chanson, C Courtilot, S Christin-Maitre, N De Roux, B Donadille, S Dos Santos, Y le Bouc, J Léger, I Netchine, M Polak, S Salenave, D Samara-Boustani, P Touraine, J Young, D Zenaty