

La Lettre d'information du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes de la Croissance et du Développement (CRMERCD)



N°7
Décembre 2017

Sommaire

Editorial	Page 1
Labellisation CRMER	Page 2
Réunions Scientifiques	Page 3
PNDS et recommandations de prise en charge	Page 3
Cartes d'urgence et Protocole parcours de soins	Page 4
Enseignement, Formation	Page 4
Cohortes de Patients (Programme CEMARA)	Page 4
Recherche - Publications du CRMERC	Page 5
Protocoles de Recherche clinique en cours	Page 11
Les Associations de Patients	Page 15

Editorial

Chers Collègues, Chers Amis, Chers Vous Tous

Notre lettre d'information annuelle a le souhait de vous faire partager les actions qui ont animé le CR des Maladies Endocriniennes de la Croissance et du Développement (CRMERCD) tout au long de l'année, tant au niveau des actions visant à améliorer la prise en charge des patients qu'à celui de la formation et de la recherche sur les maladies rares du CRMERCD (<http://crmerc.aphp.fr/actualites-du-centre/lettre-crmerc/>).

Comme l'année dernière, nous avons aussi eu le plaisir de vous rapporter tout au long de l'année, les temps forts qui ont animé le séminaire annuel de janvier organisé par nos équipes pédiatriques à l'Institut Pasteur, de la 5ème journée annuelle de l'Association Surrénales sur les insuffisances surrénaliennes de l'enfant et de l'adulte et de la réunion internationale d'Endocrinologie Pédiatrique, cette année à Washington. Ces informations ont été mises en ligne sur le site Endocrinologie Développement Enfant (www.endocrinologie-enfant.net).

La relabellisation du CRMERCD en 2017 a permis la labellisation d'un nouveau site constitutif au sein de notre CR (<http://crmerc.aphp.fr/plaquette-du-centre-de-reference/>). Cette équipe de l'hôpital universitaire Robert Debré prend en charge les enfants avec anorexie mentale, affection rare et complexe associée à de graves troubles de la croissance et du développement pubertaire. Le réseau des centres de compétence, centres experts pédiatriques et adultes, a aussi fait l'objet d'une réactualisation en 2017 et ces informations ont été mises à jour sur le site du CRMERCD (<http://crmerc.aphp.fr/reseau-centre-endocrinologie-france/>).

Enfin, les interactions au sein de notre filière Firendo et du Réseau Européen de référence, ENDO-ERN devraient nous permettre de faciliter l'offre de soins au sein des réseaux Nationaux et Européens en réunissant nos expériences autour des groupes de travail à thème et/ou transversaux, en lien avec les Associations de patients.



Toute l'équipe «pédiatrique et adulte» du CRMERCD vous souhaite de joyeuses fêtes de fin d'année et ses meilleurs voeux pour une belle année 2018.



Bonne lecture et bien amicalement à toutes et à tous.

Juliane Léger, Michel Polak, Irène Netchine, Jean Claude Carel, Anne Bargiacchi, Sophie Christin-Maitre, Philippe Touraine, Alaa El Ghoneimi, Georges Audry, Yves Aigrain, et toute l'équipe du CRMERC

—— Labellisation CRMR 2017 : Un nouveau site constitutif du CRMERCD —— consacré à l'Anorexie Mentale de l'enfant

- **À l'occasion de la campagne de labellisation CRMR en 2017**, le centre d'évaluation, de prise en charge, d'enseignement et de recherche autour de l'anorexie mentale prépubère (AMP), situé au sein du service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de l'Hôpital Universitaire Robert Debré (Pr Delorme), a été reconnu site constitutif du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes de la Croissance et du Développement (CRMERCD) coordonné par le Pr Juliane LEGER.
- **La forme prépubère (anorexie mentale prépubère, AMP)**, qui touche les enfants de 7 à 13 ans, est rare (incidence entre 1,09/100000 et 2,6/100000) et grave, avec une mortalité estimée à environ 5% en France. L'AMP affecte le développement psychiatrique et émotionnel de l'enfant, mais aussi spécifiquement la croissance staturale, le développement pubertaire et la composition corporelle. Il s'agit d'une maladie au long cours, dans laquelle la guérison peut survenir dans environ 60% des cas en 5 à 10 ans; dans les 40% de cas restants, l'évolution se fait vers un autre trouble du comportement alimentaire ou vers la chronicité. L'AMP possède des spécificités épidémiologiques (faible incidence, sex ratio, facteurs de risque spécifiques...), cliniques (absence de cognitions anorexiques évidentes, existence d'une restriction hydrique, ralentissement voire cassure de la croissance staturale...) et thérapeutiques (l'un des objectifs principaux de la prise en charge étant la reprise de la croissance staturale et du développement pubertaire) qui la différencient de la forme classique de l'adolescent et du jeune adulte.
- **Le service de psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de l'Hôpital Robert Debré** (Pr Delorme) est le seul service en France dédié et spécialisé chez l'enfant. Le service a développé une offre de soins comprenant, d'une part, onze lits d'hospitalisation temps plein dédiés spécifiquement à ce trouble, d'autre part, des soins ambulatoires par le biais de consultations spécialisées et d'un hôpital de jour thérapeutique. Depuis 2009, une augmentation du nombre de consultations (activité de recours et d'expertise) et de 50% du nombre d'hospitalisations est observée, avec une diminution progressive de l'âge moyen des patients hospitalisés (de 13 ans en 2009 à 11,5 ans actuellement).
- **L'AMP nécessite une prise en charge multidisciplinaire**, associant des soins pédopsychiatriques spécialisés et spécifiques, et une prise en charge conjointe en endocrinologie, afin de favoriser une reprise de la croissance staturale, du développement pubertaire et de la composition corporelle qui peuvent rester affectés même après la reprise pondérale. Les mécanismes physiopathologiques qui sous tendent ce retard, statural et pubertaire, sont complexes et mal compris, ce qui justifie une collaboration ancienne, tant clinique que dans le domaine de la recherche, entre le service de psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de l'hôpital Robert Debré et le CRMERCD.
- **L'équipe du site constitutif est composée de 2 ETP médicaux** (Dr Bargiacchi, PH responsable, Dr Clarke, PH) et actuellement 4 ETP de paramédicaux (psychologue, éducatrice spécialisée, diététicienne, IDE, AS). La prise en charge multidisciplinaire nécessite le travail de psychologues, thérapeutes familiaux, diététiciens, éducateurs spécialisés, infirmières spécialisées, mais aussi endocrinologues, gastroentérologues, radiologues, biologistes.
- **Nous avons élaboré un programme de soins structuré** qui comprend une prise en charge diététique, somatique et psychothérapique. Notre site a par ailleurs développé un programme d'éducation thérapeutique dédié reconnu par l'ARS, pour les enfants et leur famille, autour d'ateliers spécifiques et de groupe d'enfants. Différents projets de recherche, actions d'enseignement et de prévention ont été développés ces dernières années.
- **Au niveau national, le site de Robert Debré a développé des liens étroits avec d'autres centres**, dont le service de Pédopsychiatrie du Pr Gicquel (Poitiers) et du Pr Da Fonseca et du Dr Bat (Marseille), labellisés cette année Centre de Compétences au sein du CRMERCD.
- **La reconnaissance de notre centre comme site constitutif du CRMERCD** est une étape clé dans le développement d'un réseau référent et performant de soins, qui permet d'offrir de nouvelles perspectives d'accueil, de soins et de recherche aux patients et à leurs familles.

Contacts : Dr Anne Bargiacchi, Dr Julia Clarke : anne.bargiacchi@aphp.fr ; julia.clarke@aphp.fr
Secrétariat, Mme Demoriville : 01 40 03 47 32, FAX : 01 40 03 36 22

Réunions scientifiques

Les dates des réunions «**Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique de janvier à l'institut Pasteur**», de nos réunions **RCP croissance et développement** sont disponibles sur le site <http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/>

Ces RCP permettent de discuter de situations complexes de troubles endocriniens de la croissance et/ou du développement qui concernent les problèmes diagnostiques et/ou thérapeutiques, médicaux ou chirurgicaux, de l'enfant ou l'adulte. Pour présenter un dossier, l'inscription préalable du patient à discuter est conseillée pour le bon déroulement de la visio-conférence

(<http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/>).



PNDS et recommandations de prise en charge

- Les équipes du CRMERC ont participé à la rédaction de recommandations nationales sur l'insuffisance surrénale (périphérique et centrale) chez l'enfant et l'adulte (en lien avec SFE/SFEDP) qui viennent d'être publiées (Annales d'Endocrinologie Nov 2017)

Group 1 : Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency : Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174931>)

Group 2 : Adrenal insufficiency screening methods and confirmation of diagnosis

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174200>)

Group 3 : Strategies for identifying the cause of adrenal insufficiency: diagnostic algorithms

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174932>)

Group 4 : Replacement therapy for adrenal insufficiency (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29169608>)

Group 5 : Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174201>)

Group 6 : Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29183634>)

- Nous participons actuellement à la rédaction de trois PNDS qui devraient être achevés en 2018 : sur le syndrome de résistance aux androgènes, l'hyperinsulinisme et sur l'holoprosencephalie.

- Une ré-actualisation du PNDS sur le syndrome de Turner est en cours.

- Un PNDS sur l'insuffisance ovarienne prématurée va être élaboré sous la direction du Pr Sophie Christin Maitre et un PNDS sur le syndrome de Silver Russell sous la direction du Pr Irène Netchine.

Cartes d'Urgence et Protocoles « Parcours de soins »

• Deux cartes Européennes pour la prise en charge de l'insuffisance Surrénale aiguë ont été éditées récemment (une carte pédiatrique et une carte adulte). Elles sont rédigées en anglais sur une face et dans la langue du pays sur le verso. Elles ont été élaborées par les Associations de patients avec la collaboration des sociétés savantes (<http://crmerc.aphp.fr/insuffisance-surrenales-traitement-par-hydrocortisone/>).

• D'autres cartes d'urgence nationales sont en cours d'élaboration en collaboration avec la DGOS et la filière Firendo. Le format de ces cartes devrait être commun à toutes les maladies rares des CRMR.

• Des fiches «parcours de soins» pour les patients et parents ont été élaborées pour les maladies suivantes : insuffisance somatotrope, hypothyroïdie congénitale et syndrome de Turner chez l'enfant. Elles résument la fréquence des évaluations cliniques et des examens complémentaires nécessaires pendant la période pédiatrique. Elles permettent aussi d'apporter une meilleure lisibilité des intervenants et de faciliter ainsi la prise en charge. Ces fiches sont disponibles sur le site (<http://crmerc.aphp.fr/documents-par-pathologie-professionnel/>) et peuvent être adaptées au sein de chaque centre expert.

Enseignement, formation

Zoom sur la « Formation qualifiante » en Endocrinologie Pédiatrique

Pour la 5ème année consécutive, cette formation universitaire sur les bases de l'endocrinologie pédiatrique, répartie sur l'année en 3 modules de deux jours consécutifs, s'adresse à tous les médecins (pédiatres, généralistes, endocrinologues, diabétologues, gynécologues) intéressés et concernés par le domaine, quelque soit leur mode d'exercice (ville, hôpital, maternité, médecine scolaire, centre de santé). Médecins en formation (internes de pédiatrie, de médecine générale, d'endocrinologie, diabétologie et gynécologie adulte). Elle a déjà permis la formation de près de 100 médecins.

Pour toute information, s'adresser aux Drs laetitia.martinerie@aphp.fr, jacques.beltrand@aphp.fr

Constitution des cohortes de patients Programme CeMaRa/BaMaRa



Le réseau CEMARA a permis le recensement en France à la fin 2016 de près de 11 000 patients au sein des sites constitutifs du CRMERC

Libellés	Sites constitutifs CRMERC
Insuffisance hypophysaire non acquise <i>Posthypophyse ectopique</i>	2117 390
Craniopharyngiome	403
Hypogonadisme hypogonadotrope congénital	1043
Syndrome de Silver Russell	243
Syndrome de Beckwith Wiedemann	139
Syndrome de Turner	1078
Insuffisance ovarienne prématurée	1579
Hypothyroïdie congénitale	1507
Maladie de Basedow (à début pédiatrique)	364
Formes rares de Puberté précoce, Mcune Albright, testotoxicose	86
Hyperplasie congénitale des surrénales	1187
Autres anomalies du développement sexuel	1084
TOTAL	11220

Grâce à l'action de la filière Firendo animée par le Pr Jérôme Bertherat avec l'aide de Maria Givony, toutes les MR de la filière peuvent être à présent saisies sur CeMaRa/BaMaRa sur une base de données communes sous l'égide des « Centres

de Référence » et « Centres de compétence Firendo », ce qui devrait permettre des études épidémiologiques de grande ampleur sur les MR en France. Une charte de fonctionnement a été élaborée (<http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>). Chaque centre peut facilement avoir une extraction de ses propres données des patients

Recherche

les principales thématiques publiées par le CRMERCD sont résumées ci-dessous

Insuffisance somatotrope, Croissance, Traitement innovant par GH

◆ **Syndrome de post hypophyse ectopique : évaluation de la tige pituitaire sur les données de l'IRM**

Cette étude réalisée à l'hôpital Universitaire Robert Debré montre que les séquences T2 haute résolution donnent une meilleure sensibilité pour la visibilité de la tige pituitaire comparées aux séquences T1 avec coupes de 1.5 mm.

Shanharawi I et al. Pediatr Radiol. 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28255689>

◆ **Traitement par hormone de croissance et concentrations sériques d'IGF-I chez les enfants avec insuffisance somatotrope**

Cette étude observationnelle de cohorte, réalisée à l'hôpital Robert Debré à Paris, rapporte les résultats des concentrations sériques d'IGF-I SDS au cours du traitement par GH. L'étude a permis l'analyse de 995 valeurs d'IGF-I SDS chez 308 patients avec insuffisance somatotrope. Pour la majorité des patients, les concentrations sériques d'IGF-I SDS étaient dans les normes. Cependant, des valeurs basses (<-2 SDS) ont été retrouvées au moins une fois chez 35 patients (pouvant témoigner d'un défaut de compliance) et des valeurs élevées (>2.5 SDS) au moins une fois chez 56 patients. L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence l'effet indépendant du BMI SDS, de la taille SDS, de la dose de GH et de l'étiologie du déficit somatotrope sur les concentrations sériques d'IGF-I SDS. Les patients avec insuffisance somatotrope acquise avaient des concentrations sériques d'IGF-I SDS plus élevées que celles des patients avec insuffisance somatotrope non acquise. Ces résultats soulignent l'importance d'éviter l'administration de doses élevées de GH et de la surveillance des taux d'IGF-I au cours du traitement par GH, particulièrement chez les patients avec insuffisance somatotrope acquise afin d'éviter des complications potentielles sur le long terme. *Léger J et al. Eur J Endocrinol. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28760908>*

◆ **Le traitement précoce par hormone de croissance chez les enfants avec déficit en hormone de croissance améliore leur pronostic de taille finale : analyse du Registre International NordiNet®**

Le registre international NordiNet® est une étude multicentrique non interventionnelle permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par Norditropine®.

Cet article donne les résultats de l'analyse d'une sous population de 172 enfants inclus dans ce registre ayant pratiquement atteint leur taille finale (filles et garçons âgés de plus de 18 ans, ou filles âgés de plus de 15 ans et garçons âgés de plus de 16 ans et dont la vitesse de croissance est inférieure à 2cm par an) en les séparant en 3 groupes selon l'âge du démarrage : tôt (filles < 8 ans, garçons <9 ans), intermédiaire (filles entre 8 et 10 ans, garçons entre 9 et 11 ans) et tard (filles > 10 ans, garçons > 11 ans).

L'analyse montre une corrélation significative entre la taille finale et l'âge de démarrage du traitement, la taille au début du traitement, la taille cible et la sévérité du déficit. 78,5% des patients ont atteint une taille finale normale, quel que soit leur âge au début du traitement.

Conclusion : Initier le traitement par hormone de croissance le plus tôt possible chez des enfants avec déficit isolé en hormone de croissance augmente leur chance d'atteindre leur taille cible génétique. *Polak M. et al. Eur J Endocrinol. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780521>*

◆ **Etude SAGhE (Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments)**

- Etude sur le risque de cancer évalué sur la cohorte Européenne SAGhE

La potentialité du rôle carcinogénique de la GH a été soulevée antérieurement. Cet aspect a été étudié au sein de la cohorte Européenne sur 23 984 patients traités par GH synthétique depuis 1984. Le risque de survenue de cancer ne concernait que les patients ayant déjà été traités pour un premier cancer et augmentait avec la dose de GH utilisée. Chez les autres patients, il n'a pas été observé de risque global de cancer mais une augmentation de survenue de cancer des os et de la vessie est à souligner. *Swerdlow AJ et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28187225>*

- Etude sur le risque de diabète

Compte tenu de l'effet de la GH sur le métabolisme glucidique, la prévalence de diabète et de diabète gestationnel a été étudiée au sein de la cohorte Française (n = 5100) des patients ayant reçu un traitement par GH pour insuffisance somatotrope isolée, petite taille constitutionnelle ou en relation avec petit poids et/ou taille de naissance. L'indicateur étudié était la délivrance de médicaments anti diabétogène.

Il n'a pas été observé à l'âge médian de 30 ans, de différence entre la population étudiée ayant reçu un traitement par la GH dans l'enfance et la population de référence. Ces résultats sont rassurants mais des études à plus long terme restent nécessaires. Poidvin A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324032>

◆ **Génétique de l'insuffisance anté-hypophysaire : analyse des patients porteurs d'une mutation du gène LHX4**

Cette étude multicentrique menée par l'équipe du Pr Serge Amselem à l'hôpital Trousseau permet de mieux décrire le phénotype des patients porteurs d'une mutation du gène LHX4. A partir d'une cohorte importante de 417 patients, 7 patients présentaient une variation de séquence du gène LHX4. L'expressivité variable de cette affection avec pénétrance incomplète est soulignée. Cohen E et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27820671>

◆ **Hormone de croissance : Innovations thérapeutiques**

- **Traitement par hormone de croissance et croissance chez l'enfant avec Anorexie Mentale**

Cette étude pilote réalisée à l'hôpital Robert Debré, sur 10 enfants avec anorexie mentale et ralentissement sévère de la vitesse de croissance (VC < 2 cm/an) a permis de montrer pour la première fois et chez tous les patients, une accélération de la vitesse de croissance dès les premiers mois de traitement, alors que le BMI restait inchangé pendant cette période. Un essai thérapeutique contrôlé vs placebo est actuellement en cours. Léger J et al. *Endocr Connect.* 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29038330>

- **Impact du Traitement par GH sur la taille adulte des patients ayant été traité par corticoïdes pour arthrite chronique juvénile**

Cette étude dont l'investigateur principal est le Dr Dominique Simon à l'hôpital Robert Debré, rapporte la taille adulte d'une cohorte de 48 enfants atteints de la maladie rare et chronique qu'est l'arthrite juvénile idiopathique cortico-dépendante et traités par GH pendant une durée moyenne de 6.5 années. Le traitement permet d'améliorer significativement la croissance de ces patients (Taille à l'initiation du traitement -2.9 SD (IQR: -4.4 à -1.6) versus taille adulte -1.7 SD (IQR -3.9 à -0.1, p<0.001). 53% des patients traités ont eu une réponse staturale favorable définie par un delta Taille adulte-Taille cible <-1.5SD. Les facteurs modulant la réponse thérapeutique sont l'âge et la taille au début du traitement et les taux moyens de CRP pendant le suivi. Ces résultats soulignent l'importance du dépistage précoce des anomalies de la croissance chez ces patients et le rôle de l'inflammation dans la genèse du retard statural et dans la réponse à la GH. David H et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029101>

- **Hormone de croissance forme retard par injection sous-cutanée hebdomadaire : Somapacitan. (NCT01973244)**

Résultats d'une étude randomisée de phase 1, ouverte, pour évaluer l'efficacité, la tolérance, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique de doses uniques croissantes hebdomadaires de Somapacitan (dérivé de GH fixé à l'albumine), en comparaison à l'injection quotidienne d'hormone de croissance chez 32 enfants avec un déficit idiopathique en hormone de croissance.

Différentes doses de la forme retard ont été évaluées: 0.02, 0.04, 0.08 et 0.16 mg/kg (6 enfants dans chaque groupe) en comparaison à une injection quotidienne de Norditropin® SimpleXx® 0.03 mg/kg pendant 7 jours (2 enfants pour chaque groupe de forme retard).

L'injection de Somapacitan une fois par semaine (0,02-0,16 mg/kg) a été bien tolérée. L'augmentation des taux d'IGF1 est corrélée à la dose de Somapacitan injectée, avec des taux entre -2 et +2 DS (exceptée pour le pic après la dose de 0.08 mg/kg)

Aucun anticorps anti Somapacitan ou anti GH n'a été détecté.

Battelino T. et al. *Clin Endocrinol.* 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28656605>

Hypogonadisme Hypogonadotrope

◆ **Le déficit gonadotrope du PEPN syndrome est dû à une résistance aux kisspeptines.**

Récemment, l'équipe de l'hôpital Robert Debré a décrit un nouveau syndrome : le Syndrome Polyendocrinopathie-Polyneuropathie (PEPNS, ORPHA:453533) et a démontré qu'il était dû à une haploinsuffisance de DMXL2 selon un modèle de transmission autosomale récessif. Dans cet article, l'équipe du Pr Nicolas De Roux démontre que le déficit gonadotrope est dû à un défaut de la maturation des neurones GnRH associé à une résistance aux kisspeptines chez les souris males et une perturbation du timing du pic ovulatoire de LH chez les souris femelles. Ce nouveau mécanisme ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre la maturation des neurones GnRH et les pathologies associées. Tata BK et al *Sci Rep* 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209974>

◆ **L'hypoplasie du cervelet associée à une sclérose endostéale** (CHES, ORPHA:85186) est un syndrome très rare, qui partage des similarités cliniques avec une forme particulière de leucodystrophie, le 4H-syndrome (Hypomyélination, hypogonadisme hypogonadotrope, hypodontie, ORPHA:88637). Cette étude, en collaboration avec le Pr Nicolas De Roux à l'hôpital Robert Debré, confirme cette parenté en décrivant le deuxième cas de CHES dû à deux mutations hétérozygotes composites de POLR3B, un des gènes candidats du 4H-syndrome. Goumid J et al. *Eur J Hum Genet.* 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589944>

◆ **Un diagnostic déroutant d'hyperprolactinémie**

L'hyperprolactinémie induit un hypogonadisme hypogonadotrope, révélé par des troubles du cycle menstruel, une infertilité et/ou

une galactorrhée. La principale forme active de la prolactine est la forme 23 kDa non glycosylée, mais certains kits de dosages sont parasités par la macroprolactinémie, qui inclue la forme de 23 kDa avec une immunoglobuline G, ce qui peut conduire à un faux diagnostic d'hyperprolactinémie, alors même qu'une IRM n'est donc pas indiquée. Cette revue réalisée par l'équipe d'endocrinologie de l'hôpital Saint Antoine, fait le point sur la conduite à tenir en cas d'hyperprolactinémie et inclut les causes récentes comme les mutations perte de fonction du récepteur de la prolactine.

Paepagaey AC et al. Gynecol Obstet Fertil 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26966035>

◆ **Efficacité et tolérance du traitement par gonadotrophines recombinantes administré en continue par voie sous cutanée chez des nourrissons avec micropénis**

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance des gonadotrophines recombinantes utilisés de façon précoce en post natal dans une population de 6 nourrissons nés avec un micropénis (hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC)= 4 ; panhypopituitarisme=1 ; insensibilité partielle aux androgènes=1). Ce traitement a été administré par voie sous cutanée en continue (utilisation d'une pompe à insuline). Ce traitement a permis chez les patients avec HHC une augmentation significative des taux de testostérone, d'inhibine B et d'AMH. La taille de la verge a été normalisée chez les 6 patients traités.

En conclusion : La perfusion précoce en continue de gonadotrophines chez ces 6 nourrissons a permis la correction du micropénis (incluant le patient avec l'insensibilité partielle aux androgènes). La tolérance du traitement était bonne. Un suivi à long terme de ces enfants est nécessaire pour évaluer l'impact sur leur fertilité future.

Stoupa A. et al. Horm Res Paediatr. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2808153>

Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedemann

◆ **Syndrome de Silver Russell (SRS) : la cyproheptadine permet une amélioration du poids et de la vitesse de croissance**

Les enfants présentant un syndrome de Silver Russell ont pour la plupart des difficultés alimentaires sévères au cours de leurs premières années. La cyproheptadine, qui est un antihistaminique, a des propriétés orexigènes et a déjà été utilisé pour améliorer l'état nutritionnel dans différentes pathologies (mucoviscidose, cancer). Cette première publication concernant l'utilisation de la cyproheptadine pour les enfants ayant un SRS, montre chez une cohorte de 23 enfants que ce traitement permet d'améliorer de manière significative leurs paramètres nutritionnels et leur vitesse de croissance avant la mise en route du traitement par hormone de croissance. *Lemoine et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806298>*

◆ **Nouvelles causes moléculaires de Syndrome de Silver Russell**

Environ 40 % des enfants présentant un syndrome de Silver Russell n'ont pas d'étiologie moléculaire identifiée à ce jour. L'équipe de Trousseau en collaboration avec des collègues de Toulouse, Lyon, Limoges et New York a pu impliquer dans ce syndrome des gènes régulant IGF2 et connus jusqu'à présent pour leur propriétés oncogènes, HMGA2 et PLAG1. Lorsque ces gènes ont une perte d'activité, ils entraînent un syndrome de Silver Russell. Ces anomalies moléculaires sont rares, et associées aux anomalies génétiques d'IGF2, elles représentent moins de 5% des causes de syndrome de Silver Russell. *Abib Habib et al. Genet Med. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28796236>*

◆ **Complications métaboliques et surpoids à l'âge adulte dans le syndrome de Silver Russell.**

Bien que beaucoup d'enfants ayant un SRS aient des grosses difficultés nutritionnelles dans l'enfance, il faut veiller à ce qu'ils ne prennent pas trop de poids à l'âge adulte. Il n'y a pas encore de donnée sur le suivi de cohortes de patients SRS à l'âge adulte, mais ce cas clinique rapporte l'évolution d'une jeune adulte ayant un SRS qui en raison d'un surpoids important et de complications métaboliques a dû avoir recours à une chirurgie bariatrique pour le traitement de l'obésité.

Mosbah H et al. Surg Obes Relat Dis. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363403>

◆ **Mécanismes moléculaires de survenue de disomie du chromosome 7.** L'équipe de Trousseau (service des explorations fonctionnelles endocriniennes et cytogénétique) a participé à une étude européenne pour mieux comprendre les mécanismes cytogénétiques de survenue des disomies maternelles du chromosome 7 dans le Syndrome de Silver Russell. Elles sont dans la majorité des cas secondaires à la correction d'une trisomie. Cette étude souligne également l'intérêt des puces SNP pour le diagnostic des disomies. *Chantot-Bastarud S et al, Mol Cytogenet. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28770003>*

◆ **Le premier consensus international sur la prise en charge du syndrome de Beckwith Wiedemann**

En mars 2017, des experts européens et nord-américains se sont réunis à Paris pour établir des recommandations sur le diagnostic clinique, moléculaire et la prise en charge des patients atteints de syndrome de Beckwith Wiedemann, une pathologie liée à l'empreinte parentale à l'origine d'un excès de croissance et d'une augmentation du risque de tumeur embryonnaire. Un score clinique a été proposé afin de définir ce syndrome sur le plan clinique et d'évaluer les indications d'analyse moléculaire de la région 11p15. La notion de « spectre Beckwith Wiedemann » a été introduite, regroupant les patients avec un score clinique positif (incluant les patients sans anomalie moléculaire) et les patients ayant une anomalie moléculaire mais une présentation clinique incomplète (comme par exemple une asymétrie corporelle isolée). Plus de 70 recommandations ont été établies.

Concernant la surveillance tumorale, les experts ont recommandé une surveillance échographique abdominale trimestrielle jusqu'à l'âge de 7 ans pour les patients sauf pour les patients porteurs d'une perte de méthylation du centre d'empreinte ICR2, compte tenu du risque tumoral plus faible. *Brioude F et al. Nature Reviews Endocrinol, in press*

◆ Une large série de patients avec syndromes de Silver Russell et Beckwith Wiedemann avec duplication de la région 11p15

La région 11p15 contient des gènes soumis à empreinte parentale importants pour le contrôle de la croissance fœtale, notamment les gènes CDKN1C et IGF2. Des duplications de cette région ont été rarement rapportées dans les SRS et BWS. L'équipe de Trousseau (biologie moléculaire endocrinienne et cytogénétique) a rapporté 19 patients SRS ou BWS, porteurs de duplication de cette région, ce qui représente la plus grande cohorte rapportée. De part le caractère soumis à empreinte de cette région, les duplications peuvent être à l'origine d'un phénotype variable, SRS, BWS ou normal. Il est donc important de rapporter ces duplications afin de comprendre le mécanisme à l'origine de la pathologie de croissance, et améliorer le conseil génétique pour ces familles porteuses de telles duplications. *Heide et al, J Med Genet, in press <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29223973>*

Hypothyroïdie congénitale

◆ Hypothyroïdie congénitale : place de la scintigraphie

Les modalités de la réalisation de la scintigraphie ainsi que son intérêt pour le diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie congénitale sont développés dans cet article.

Keller-Petrot I et al. Semin Nucl Med. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237002>

◆ Identification de mutations du gène BOREALIN responsables de dysgénésies thyroïdiennes

L'étude par Whole Exome Sequencing (WES) dans une famille consanguine avec dysgénésie thyroïdienne a permis l'identification de nouvelles mutations dans le gène BOREALIN (p.S148F, p.R114Q et p.L177W). La BOREALIN appartient au CPC (Chromosomal Passenger Complex) impliqué dans la mitose. Cependant l'analyse de ces mutations n'a pas montré d'effet sur la mitose mais un défaut d'adhésion et de migration des thyrocytes,

La découverte de la BOREALIN complète les connaissances du réseau moléculaire impliqué dans le développement normal et pathologique de la glande thyroïde. *Carré A et al. Hum Mol Genet. 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025328>*

Maladie de Basedow à début pédiatrique

◆ Prise en charge de la Maladie de Basedow chez l'enfant

Cet article de revue reprend les données de la littérature concernant les avantages et les inconvénients du traitement par les antithyroïdiens de synthèse, du traitement par l'iode radioactif et de la thyroïdectomie totale ainsi que les études sur le taux de rémission de la maladie chez l'enfant. Les arguments en faveur d'un traitement prolongé par les antithyroïdiens de synthèse sont développés.

Léger J et al. Eur J Endocrinol. 2017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28381452>

néonatale (100% de sensibilité, 94% de spécificité).

Conclusion: chez une femme enceinte avec un taux d'Ac anti Rcp de TSH > 2.5 UI/l, la surveillance par des échographies régulières est souhaitable jusqu'à l'accouchement. Chez le nouveau né de mère avec maladie de Basedow, la présence d'un taux d'Ac anti Rcp de TSH > 6.8 UI/l nécessite que sa fonction thyroïdienne soit surveillée et qu'il soit traité en cas d'anomalie du bilan thyroïdien. *Banigé M. et al. J Endocr Soc. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677510/>*

◆ Etude des facteurs de risque de dysthyroïdie foetale et néonatale des enfants de patientes avec maladie de Basedow

L'hyperthyroïdie néonatale semble être liée au passage transplacentaire des anticorps maternels. L'objectif de cette étude rétrospective multicentrique est de montrer que l'hyperthyroïdie foetale et néonatale peut être déterminée par des paramètres périnataux et des taux d'Ac anti récepteur de TSH chez la mère et l'enfant. 417 femmes enceintes entre 2007 et 2014 ont été incluses. Un taux d'anticorps anti Rcp de TSH chez la mère > 2.5 UI/l est le meilleur facteur prédictif d'une hyperthyroïdie foetale (100% de sensibilité, 64% de spécificité). Un taux d'anticorps anti RCP de TSH > 6.8 UI/l est le meilleur facteur prédictif d'une hyperthyroïdie

Syndrome de Turner

◆ **Recommandations pour la pratique clinique chez les patientes avec un syndrome de Turner** : (Congrès international de Cincinnati de 2016 (Pr Christin Maitre, International Turner Syndrome Consensus Group)

La prise en charge des patientes avec un syndrome de Turner nécessite une approche de soins pluridisciplinaire. Ce consensus a été établi en fonction des dernières données récentes de la littérature. Les membres présents étaient les représentants des différentes sociétés savantes internationales. Les résultats des groupes de travail ont été rédigés selon les thèmes suivants : 1) le diagnostic et les questions de génétique ; 2) la croissance et la puberté en pédiatrie ; 3) les complications cardio-vasculaires congénitales

et acquises ; 4) la transition et le soin adulte ; 5) les autres co-morbidités et les questions neurocognitives. La publication est en libre accès sur le site internet de l'European Journal of Endocrinology. Une actualisation du Protocole National de Diagnostic et de Soins établi avec la HAS en France est en cours. *Gravolt CH et al. Eur J Endocrinol 2017.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874361>.

◆ **Syndrome de Turner et atteinte ORL**

Cette étude observationnelle a analysé les atteintes ORL chez 90 patientes avec syndrome de Turner, suivies à l'hôpital Robert Debré entre 2005 et 2015 (âge moyen : 11,9+/-4,8 ans), retrouvant 24% d'otites à répétition, 29% d'anomalies tympaniques otoscopiques, 21% d'hypoacousie, 18% d'adénoïdectomie, 24% de pose d'aérateurs trans tympanique et 5,6% de tympanoplastie, chiffres plus élevés que ceux de la population de filles de même âge sans syndrome de Turner. Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre les sous groupes de caryotype et la survenue d'otites à répétition ou de baisse de l'audition. Les patientes avec caryotype 45,X présentaient cependant une atteinte ORL plus sévère.

Bois E et al. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2017.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28941966>

◆ **Fertilité spontanée et devenir de la grossesse dans le syndrome de Turner : données chez 480 patientes**

La prévalence et le devenir des grossesses spontanées dans

le syndrome de Turner ont été étudiés au niveau national (Brest, Lyon, Marseille, Paris, Reims) entre 1999 et 2014 parmi 480 patientes avec un syndrome de Turner : 27 patientes (5.6%) ont eu au total 52 grossesses spontanées, avec 30 accouchements normaux à terme chez 18 femmes. Les facteurs prédictifs associés à une grossesse spontanée étaient : la présence d'une ménarche spontanée et d'un caryotype en mosaïque. Le délai moyen de conception était de 6 mois. Une fausse couche spontanée était présente dans 30.8% des cas, significativement plus fréquente par rapport à la population Française (30.8% vs 15% ; p<0.01). Le taux de césarienne était aussi plus élevé (46.7% vs 21 % (p<0.001)). L'HTA gravidique était présente chez 4 patientes (13.3%) dont 2 cas (6.7%) de pré-éclampsie. Aucun cas de dissection aortique n'a été constaté. Le poids de naissance moyen était de 3030 g (écartype : 2020-3460g). 2 cas d'enfant avec un syndrome de Turner parmi 17 filles issues de cette cohorte ont été décrits : le risque d'anomalie chromosomique fœtale est plus élevé. Cette étude suggère que les grossesses spontanées sont de meilleur pronostic que celles obtenues après don d'ovocyte chez les patientes avec un syndrome de Turner, mais des études prospectives restent nécessaires pour le démontrer. Cette étude est donc utile pour les cliniciens impliqués dans la prise en charge des patientes avec un syndrome de Turner, afin d'améliorer l'information à donner aux patientes à propos de leur fertilité spontanée potentielle. *Bernard V et al. Hum Reprod 2016.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874361.et>

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ **Utilisation du traitement hormonal substitutif chez les patientes avec des maladies rares de la croissance et du développement.**

Dans cet article de revue réalisé par l'équipe d'endocrinologie de l'hôpital Saint Antoine (Pr Sophie Christin-Maitre), le traitement hormonal substitutif (THS) est décrit dans ses différentes utilisations en pédiatrie et chez l'adulte. Il est en particulier prescrit dans l'insuffisance ovarienne (dans le cadre d'un syndrome de Turner ou bien dans les autres causes précoces non acquises) afin d'éviter les effets néfastes du déficit oestrogénique. Les différents types d'oestrogènes et de progestatifs commercialisés actuellement sont décrits avec leurs avantages et leurs inconvénients. Leurs effets sur la féminisation, la croissance, le pic de masse osseuse et le risque cardiovasculaire sont discutés.

Actuellement, la littérature a été basée essentiellement sur des articles concernant le syndrome de Turner mais plus d'études sur le THS chez des patientes avec un caryotype normal sont nécessaires.

Christin-Maitre S Horm Res Paediatr 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376481>

◆ **Une application du séquençage haut débit (NGS) pour une analyse moléculaire dans le syndrome de Perrault: une étude de 14 familles**

Le syndrome de Perrault est une maladie autosomale récessive caractérisée par une surdité de perception et une insuffisance ovarienne prématurée. Des mutations de 5 gènes ont été mises en évidence (ORF2, CLPP, HARS2, HSD17B4, LARS2) dans ce syndrome. Un panel de 35 gènes impliqués dans les surdités, dont ces 5 gènes connus, a été utilisé en incluant des patientes du CRMERC : pour 28.6% des patientes, une mutation a été mise en évidence. 3 mutations homozygotes ORF2, CLPP, HARS2 et une hétérozygotie composite pour LARS2. Dans 3 cas familiaux indépendants, une mutation hétérozygote de LARS2 et HSD17B4. L'utilité de l'analyse en NGS dans le syndrome de Perrault a donc été soulignée et 4 nouvelles mutations dans ce syndrome ont été décrites. Le séquençage de l'exome est donc préconisé dans les cas non résolus en NGS. *Lerat J et al. Hum Mutat 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650058>*

◆ **Une cause rare d'insuffisance ovarienne prématurée : la délétion du gène CPEB1**

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) peut être secondaire à une chimiothérapie, une radiothérapie, ou à des causes

environnementales. Une cause génétique est identifiée dans 25% des cas environ : la majorité des patientes ont donc à ce jour une cause idiopathique. Une nouvelle cause moléculaire a été identifiée initialement chez une patiente avec une aménorrhée primaire. Parmi 191 cas sporadiques et 68 cas familiaux, 3 patientes (1.3%) ont présenté une microdéletion du chromosome 15 en 15q25.2. Cette région contient le gène CEBP1, impliqué dans la méiose ovocytaire, qui est donc un gène candidat dans l'IOP. A ce jour, aucune mutation lors du séquençage complet du gène CEBP1 n'a été identifiée. Cette étude illustre l'importance de l'analyse par microarray dans l'évaluation étiologique des femmes avec une IOP. Hyon C et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003306>

◆ Variants nucléotidiques de MCM8 et MCM9 chez les femmes présentant une insuffisance ovarienne précoce :

MCM8, MCM9 sont des gènes codant pour des protéines impliquées dans le vieillissement de la fonction de reproduction et ont été séquencés chez des patientes avec IOP. MCM8 a été séquencé chez 155 participantes avec IOP, et MCM9 chez 151 participantes. Trois des 155 participantes (2%) présentent des variants hétérozygotes potentiellement préjudiciables pour MCM8, et 7 des 151 (5%) patientes présentent des variants hétérozygotes potentiellement dommageables pour MCM9. Une participante était porteuse d'un nouveau variant homozygote, c.1651C> T, p.Gln551* dans MCM9 qui est prédit pour introduire un codon d'arrêt prématuré dans l'exon 9. Des variants bialélliques hétérozygotes à la fois de MCM8 et MCM9 ont été identifiés chez une participante. Nous avons donc identifié un nombre significatif de variants potentiellement délétères et nouveaux pour MCM8 et MCM9 chez des patientes avec IOP. Desai S et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27802094>

◆ Résultats à long terme de la fonction ovarienne chez les femmes présentant une insuffisance ovarienne prématurée fluctuante.

La reprise spontanée de la fonction ovarienne n'est pas un phénomène rare chez les patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Le résultat à long terme de cette reprise n'est pas connu. Le Pr Touraine et son équipe ont donc voulu mener une étude monocentrique pour évaluer cette reprise du fonctionnement ovarien et les facteurs qui la modulent. Cinq cent sept patientes ont été incluses dans l'étude, avec un suivi de 3.44 ± 4.05 ans [0-29]. Parmi celles-ci, 117 (23%) présentaient des caractéristiques de reprise de la fonction ovarienne. L'incidence cumulative de la grossesse était de 3,5% dans l'ensemble de la cohorte et de 15,3% chez les patientes ayant repris une fonction ovarienne. Cinquante-cinq patientes (47%) ont eu un arrêt de leur reprise de fonction ovarienne au cours de la période de suivi. En analyse univariée, les niveaux élevés de FSH et de DHEA à l'évaluation initiale étaient des facteurs de risque pour l'arrêt de la reprise de la fonction ovarienne. Dans l'analyse multivariée, les niveaux élevés de FSH à l'évaluation initiale (1,89 [1,10-3,23], $p = 0,03$) et l'âge plus avancé au diagnostic (1,53 [1,01-2,33], $p = 0,04$) étaient des facteurs de risque pour l'arrêt de cette reprise. La reprise de la fonction ovarienne n'est donc pas un phénomène rare ou bref chez les femmes avec IOP. L'identification de facteurs prédictifs de cette reprise, ainsi que sa durée, augmentent notre connaissance de l'histoire naturelle des IOP, et améliorera la prise en charge médicale, en particulier le conseil pour infertilité de ces patientes.

Bachelot A et al *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177971>

Formes rares de puberté précoce

◆ Epidémiologie de la puberté précoce centrale idiopathique en France

Cette étude nationale menée par Santé Publique France en collaboration avec l'équipe d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré, a permis l'étude de l'incidence de la puberté précoce centrale et idiopathique en France (2011-2013) en prenant comme indicateur les traitements isolés par les analogues de GnRH chez la fille de moins de 9 ans et le garçon de moins de 10 ans.

Le taux d'incidence national était de 2,68 [95% IC: 2,55, 2,81] pour 10 000 filles (1 173 nouveaux cas/an) et de 0,24 [95% IC: 0,21, 0,27] pour 10 000 garçons (117 nouveaux cas/an). Chez les filles

et chez les garçons, une hétérogénéité spatiale structurée, géographiquement concordante, avec des surincidences marquées dans certaines régions a été observée. Les quelques différences de pratique médicale identifiées n'ont pas permis d'expliquer les écarts d'incidence observés.

J Le Moal et al. *Eur J Endocrinol*. 2018.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28890442>

◆ Méthodologie d'analyse de l'épidémiologie de la puberté précoce centrale en France

A Rigou et al. *Eur J Pediatr*. 2017.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/28975428/>

Anomalies du développement sexuel

◆ Premier cas familial de résistance aux oestrogènes secondaire à une mutation perte de fonction du récepteur aux oestrogènes de type 1 (ESR1).

Les effets physiologiques des oestrogènes sont médiés par les récepteurs stéroïdiens de 2 types, le récepteur alpha majoritaire et le récepteur beta, respectivement codés par les gènes ESR1 et ESR2. Cette étude dont l'investigateur principal était le Pr Sophie Christin-Maitre de l'hôpital Saint Antoine à Paris, a permis l'analyse de cette famille algérienne dans un contexte de consanguinité, comprenant 3 membres atteints : deux sœurs et un frère. Les patientes se sont présentées pour absence de développement mammaire avec retard d'âge osseux, avec un aspect en échographie pelvienne de gros ovaires avec des follicules volumineux.

Le bilan hormonal a retrouvé des taux d'oestradiol extrêmement élevés (> 50 fois la normale), avec des gonadotrophines élevées, signant une résistance à l'oestradiol. Le séquençage du gène ESR1 a retrouvé au sein d'une séquence très conservée par l'évolution, une mutation homozygote p.His394Arg. L'analyse fonctionnelle in vitro de la mutation a démontré une activité transcriptionnelle très diminuée avec une diminution de liaison de l'oestradiol. Aucun autre ligand testé, estrogènes ou SERM n'a été capable de vaincre cette résistance hormonale in vitro. Ce déficit en estrogènes a illustré à nouveau le rôle majeur des estrogènes sur l'os.

Bernard V et al. JCEM 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27754803>

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Hyperplasie congénitale des surrénales due à un déficit en 21-hydroxylase: mise à jour sur la prise en charge des patients adultes et sur le traitement prénatal.

Au cours des 5 dernières années, des cohortes d'adultes atteints d'HCS due à une carence en 21-hydroxylase ont été décrites en Europe et aux États-Unis, ce qui nous permet d'avoir une meilleure connaissance des complications à long terme de la maladie et de son traitement. Les patients avec HCS ont un risque augmenté de mortalité, de morbidité, d'infertilité et de troubles métaboliques. Ces comorbidités sont dues en partie aux inconvénients de la thérapie glucocorticoïde actuellement disponible. Par conséquent, de nouvelles thérapies sont développées et étudiées dans le but d'améliorer les résultats pour les patients. De nouvelles stratégies de prise en charge des grossesses à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales par la détermination du sexe fœtal et la dexaméthasone ont également été décrites, mais restent un sujet de débat. Cette revue s'est focalisée sur les données publiées au cours des 5 dernières années, en se concentrant plus particulièrement sur les études concernant le risque cardiovasculaire, la fertilité, le traitement chez les adultes avec HCS classique et la prise en charge prénatale des grossesses à risque d'HCS.

Bachelot A et al. Eur J Endocrinol. 2017.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115464>

◆ Impact de la transition sur la qualité de vie des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales diagnostiquée durant l'enfance.

La qualité de vie liée à la santé (QdV) chez les patients adultes atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) a été rapportée de diverses façons. Cependant, aucune étude n'évalue l'impact de la transition sur la qualité de vie. Les patients adultes atteints d'une HCS classique ou non classique diagnostiquée durant l'enfance, nés entre 1970 et 1990, ont été recrutés à partir des registres des services pédiatriques appartenant au Centre de Référence des Maladies endocriniennes Rares de la Croissance français. Le critère de jugement principal était la qualité de vie (WHOQoL-BREF). Soixante-treize patients ont été analysés dans l'étude ; parmi eux 59/73 (81%) ont été transférés à l'endocrinologue adulte par le pédiatre pour la transition. Les scores WHOQoL-BREF étaient similaires entre les patients avec ou sans transition vers les services spécialisés pour adultes, à l'exception du score de dimension environnementale, qui était légèrement plus élevé chez les patients avec HCS sans transition. Cependant, les patients avec HCS ayant un suivi régulier avaient un meilleur score de santé physique, de santé psychologique et d'environnement et une meilleure qualité de vie globale que le groupe sans suivi régulier après la transition. Il semblerait donc que le suivi médical régulier à l'âge adulte soit associé à la transition entre les soins pédiatriques et les soins adultes et à une meilleure qualité de vie, chez les adultes atteints d'HCS. Bachelot A et al. Endocr Connect. 2017.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720594>

Protocoles de recherche clinique en cours

Insuffisance somatotrope, croissance et traitement par GH

◆ L'étude SaGhE (Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments) se poursuit

D'autres données sont en cours d'analyse.

◆ Essai thérapeutique par la GH chez l'enfant et l'adolescent avec anorexie mentale et ralentissement sévère et prolongé de la vitesse de croissance.

L'essai clinique, contrôlé, randomisé en double aveugle vs placebo se poursuit. Il permettra d'évaluer l'effet d'un traitement par hGH sur la vitesse de croissance staturale de ces patients. Tous les patients ont été inclus. L'analyse des résultats sera réalisée à la fin de cet essai clinique en 2019 (Anne Paulsen, Anne Bargiacchi, Juliane Léger, Hôpital Robert Debré).

◆ Les nouvelles formulations de GH à libération prolongée : Forme Retard

Plusieurs laboratoires développent actuellement des formulations de GH à libération prolongée.

- **CP4 005** : Etude internationale multicentrique (étude phase 3) menée dans approximativement 80 centres d'étude d'environ 20 pays, et incluant environ 189 sujets adultes atteints d'une insuffisance somatotrope acquise à l'âge adulte ou pendant l'enfance.

- **OPKO Biologics Ltd.** mène une étude clinique d'un médicament expérimental appelé MOD-4023 (hormone de croissance à longue durée d'action) comme traitement possible du déficit en hormone de croissance par une injection hebdomadaire. Protocole CP - 4 - 005 – Laboratoire OPK
Investigateur Principal : Pr Philippe Touraine. TEC : Jérôme Dulon. 6 patients inclus.
Une étude pédiatrique multicentrique devrait commencer en 2018.

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ **Physiopathologie**

- Les mécanismes du déficit gonadotrope observé dans plusieurs syndromes rares et complexes sont mal connus. Une meilleure compréhension de ces mécanismes passe par une description détaillée du phénotype endocrinien et neuroendocrinien. Cette analyse phénotypique sera réalisée lors du screening des gènes candidats par un questionnaire de recueil de données cliniques envoyé aux prescripteurs (Pr Nicolas de Roux).
- Poursuite de la description des gènes de la forme autosomale récessive de l'hypogonadisme hypogonadotrope par une analyse de l'exome dans les familles informatives (Pr Nicolas de Roux, Hôpital Robert Debré).

Craniopharyngiome

◆ **CranioPed**

L'étude multicentrique nationale CranioPed a permis d'inclure 384 patients avec craniopharyngiome diagnostiqué avant l'âge de 18 ans en France entre 1990 et 2009. Cette étude a pour objectifs d'évaluer 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, ainsi que 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. Des questionnaires ont également été envoyés aux patients âgés de plus de 18 ans. Les inclusions sont terminées et l'analyse des résultats est en cours

(PHRC, Dr Zénaty, Hôpital Robert Debré et Pr Puget, Hôpital Necker).

◆ **CRANIOEXE : Exénatide et Obésité hypothalamique**

Essai multicentrique randomisé en double insu évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement par exénatide dans l'obésité hypothalamique de l'adulte secondaire au traitement du craniopharyngiome

Coordinatrice : Pr Blandine GATTA CHU de Bordeaux

Pitié Salpêtrière, Investigateurs :

Pr Christine Poitou, Pr Philippe Touraine et Dr Pauline Faucher,
TEC : Isabelle Tejedor. 5 patients inclus

Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Beckwith Wiedemann

◆ **Cohorte Radico**

L'équipe de l'hôpital Trousseau poursuit l'étude de patients venus du monde entier pour décrire la plus grande cohorte internationale à ce jour de patients avec ces pathologies rares d'empreinte. Grâce à RaDICO, la cohorte de patients étudiés nous permettra de mettre à jour les conséquences métaboliques de ces pathologies d'empreinte. Les premiers patients vont être inclus en 2018. Programme de la cohorte RADICo IDEMET sur les pathologies d'empreinte (coordonné par le Pr Linglart et le

Pr Netchine) <http://www.radico.fr/>

◆ **Poursuite de l'évaluation cognitive et métabolique** d'une cohorte d'adolescents et d'adultes ayant un SRS. Pr Netchine, Co-investigateur dans le projet coordonné par le Pr S Odent (Généticienne à Rennes). Évaluation neuropsychologique et médico-sociale d'adolescents et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Silver-Russell. Les inclusions sont toujours en cours.

Hypothyroïdie congénitale

◆ **Etat de santé des enfants issus de parents avec hypothyroïdie congénitale**

L'étude longitudinale de la cohorte nationale Française des patients diagnostiqués lors des 10 premières années du dépistage néonatal se poursuit. L'analyse du développement à l'âge de 1 an de plus de 100 enfants issus de mère avec HC est en cours. Les résultats seront étudiés en fonction du contrôle thérapeutique de la mère pendant la grossesse.(PHRC, Juliane Léger, Hôpital Robert Debré)

◆ **Evolution des patients avec glande en place**

Une augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) avec glande en place (GEP) a été largement rapportée ces

dernières années. L'objectif de cette étude monocentrique et observationnelle au sein de la cohorte des patients dépistés entre 2002 et 2012 à l'hôpital Robert Debré est de décrire la proportion actuelle des formes transitoires par rapport aux formes permanentes, de décrire les caractéristiques de ces deux formes évolutives, et d'essayer de dégager des facteurs explicatifs de l'identité permanente versus transitoire.

◆ **BOREALIN : un nouveau gène impliqué dans les dysgénésies thyroïdiennes (DT)**

Etant donné le faible nombre de mutations trouvées dans les gènes connus chez les patients avec hypothyroïdie congénitale (HC) et dysgénésie thyroïdienne (DT) (5 à 10%), notre équipe focalise son travail dans la recherche de nouveaux gènes impliqués dans les DT et dans la compréhension de leur implication dans le développement normal et pathologique de la glande thyroïde.

Par Whole Exome Sequencing (WES), nous avons trouvé une mutation dans le gène BOREALIN/CDCA8, à l'état homozygote chez deux enfants atteints et hétérozygotes chez les parents). Les deux enfants porteurs de la mutation ont une DT, l'une a une HC avec une ectopie de la glande thyroïde, l'autre a un lobe thyroïdien unique. Ensuite, nous avons séquencé le gène de la BOREALIN dans notre cohorte de patients atteints de DT. Nous avons trouvé deux autres mutations dans le gène BOREALIN chez deux enfants (une ectopie et une athyréose). La BOREALIN appartient au CPC (Chromosomal Passenger Complex) impliqué dans la mitose. Cependant, rien n'était connu jusqu'alors sur un éventuel rôle dans le développement thyroïdien.

Nous avons montré que les mutations de la BOREALIN entraînent un effet délétère sur l'adhésion et la migration des thyrocytes, or cette migration est très importante pour le bon fonctionnement de la thyroïde. Carré A et al. Hum Mol Genet. 2017.

Notre recherche se poursuit actuellement par l'étude de souris invalidées pour la Borealin. Nous analyserons la morphologie de la thyroïde pendant le développement embryonnaire, tout particulièrement la migration. Ensuite, nous étudierons la différenciation et la fonction de la thyroïde des souris invalidées en comparaison avec les souris sauvages. L'étude des souris invalidées permettra de mieux comprendre l'implication de la Borealin dans la physiopathologie thyroïdienne.

Michel Polak, Aurore Carré, INSERM U1016 Institut Cochin et Institut IMAGINE Paris.

◆ **PHRC HYPOTYGEN**

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (HYPOTYGEN) a débuté en 2013 et a permis d'inclure 520 patients avec hypothyroïdie congénitale et dysgénésies thyroïdiennes. HYPOTYGEN est une étude clinico-génétique multicentrique (ClinicalTrials.gov, NCT01916018) permettant de décrire un groupe de patients avec hypothyroïdie congénitale (non dû à un trouble de l'organification de l'iode) au niveau clinique (analyse phénotypique détaillée) et au niveau moléculaire. Pour décrire au mieux ces patients au niveau moléculaire, nous avons mis en place un panel de gènes ciblés de diagnostic et de recherche en NGS (Next Generation Sequencing). Le panel a pour but d'améliorer le diagnostic génétique et la compréhension du réseau de gènes impliqués dans l'hypothyroïdie congénitale.

Investigateur Coordinateur : Michel Polak, Paris, Hôpital Necker Enfants Malades ;

Responsable Scientifique : Mireille Castanet, Rouen.

◆ **TRIAAC-MCT8 :**

Traitement par un analogue des hormones thyroïdiennes chez des patients porteurs d'un retard psychomoteur sévère secondaire à une mutation du transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8. Etat d'avancement : Suivi des enfants en cours, analyse des données.

Le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (SAHD), retard de développement lié à l'X, est une maladie très rare avec des manifestations neurologiques précoces, dès les premiers mois de vie. Le diagnostic est posé sur le phénotype neurologique et le profil très spécifique du bilan biologique thyroïdien. A ce jour, aucun traitement n'est disponible pour cette maladie.

L'équipe de Rotterdam (Project leader: Edward Visser) a débuté en 2014, cet essai thérapeutique international de phase II avec objectifs de déterminer l'effet du TRIAAC sur les taux sériques de T3 et des autres hormones thyroïdiennes, ainsi que sur les signes périphériques d'hyperthyroïdie et le phénotype neurologique. 41 patients de 9 pays ont été inclus. En France, deux centres investigateurs ont participé: le CHU de Toulouse (promoteur de cet essai pour la France2, Dr Oliver-Petit, investigateur principal) et l'hôpital Necker Enfants Malades (Pr Polak, Dr Stoupa co-investigateurs).

Au total 8 patients français (4 au CHU de Toulouse, 4 à Necker, Paris) avec un âge moyen de 6,5 ans (1-12) ont été inclus. Les résultats préliminaires montrent un effet rapide du Triac sur les taux sériques des hormones thyroïdiennes avec une baisse significative de T3L et TSH et un effet bénéfique au niveau périphérique (diminution de la tachycardie, meilleure prise du poids, diminution des marqueurs biologiques d'hyperthyroïdie :cholestérol, CPK, marqueurs osseux). Au niveau neurologique, nous avons observé une amélioration du tonus axial et de l'interaction sociale. Les patients traités n'ont pas eu d'effet secondaire significatif. La majorité des familles poursuit le traitement après la fin de l'étude. De nouveaux patients sont également traités par Triac en dehors de cette étude (3 patients actuellement en cours de traitement à l'hôpital Necker). Les résultats de l'essai sont en cours d'analyse par l'équipe hollandaise et un deuxième essai plus centré sur l'évolution neurologique à long terme sera débuté prochainement.

1. Protocole ID: MCT8-2014-1 ; EudraCT 2014-000178-20, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02060474

2. Enregistrement ANSM du 14/01/16 n° 151174A-22

Maladie de Basedow à début pédiatrique

◆ Epidémiologie des hyperthyroïdies de l'enfant

L'objectif de cette étude est de décrire l'incidence de l'hyperthyroïdie chez l'enfant en France ainsi que son évolution dans le temps. (Etude en collaboration avec Santé Publique France et l'équipe de l'hôpital Robert Debré. CRC J Léger)

Syndrome de Turner

◆ Etude du phénotype en fonction des sous groupes de caryotype

La création d'une base nationale de données (Cemara) de patientes suivies à tout âge de la vie a permis de mettre en place une grande cohorte de patientes chez lesquelles un recueil des caractéristiques phénotypiques et caryotypiques a pu être réalisé (n = 1536) (responsable de l'étude : Juliane Léger).

Elle a déjà permis l'analyse de la croissance anté et post natale ainsi que la taille adulte de ces patientes en fonction du caryotype. L'analyse des comorbidités associées en fonction de

l'âge et en relation avec les différentes formes phénotypiques est actuellement en cours.

(Résultats préliminaires présentés lors de ESPE et SFE. article en préparation, Elodie Fiot, Delphine Zénaty, Juliane Léger et le Réseau Français sur le syndrome de Turner)

◆ L'étude CogniTur vise à caractériser la cognition sociale (relations aux autres, codes sociaux) chez les jeunes filles ayant un syndrome de Turner.

Les inclusions sont terminées et l'analyse est en cours. (CRC, hôpital Universitaire Robert Debré, JC Carel)

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ PHRC FAM-IOP: « Analyse génétique des formes familiales d'Insuffisances Ovariennes Prématurées »

Les inclusions sont terminées, l'analyse génétique des cas familiaux est en cours.

Formes Rares de Puberté Précoce

◆ Etude génétique des formes familiales de PPC idiopathique

Les mutations perte de fonction de MKRN3 expliquent environ 30% des formes familiales de puberté précoce centrale transmises via le père atteint ou non. Les formes familiales avec transmission mère-filles sont inexplicables. Le but de ce projet mené par le Pr Nicolas de Roux et l'équipe d'endocrinologie de l'hôpital Robert Debré, est de caractériser le ou les gènes responsables de puberté précoce centrale familiale avec transmission maternelle par une approche d'analyse du génome entier.

◆ Epidémiologie des pubertés précoces idiopathiques

Après une première analyse de l'incidence sur 3 ans, l'étude se poursuit avec comme objectif une analyse longitudinale sur 10 ans afin de déterminer si l'incidence de la PPC idiopathique a varié au cours du temps (étude Santé Publique France en collaboration avec l'équipe de l'hôpital Robert Debré).

◆ Prévalence des pubertés précoces idiopathiques familiales et sporadiques ainsi que des formes non idiopathiques

L'objectif de cette étude monocentrique et observationnelle au sein de la cohorte des patients de l'hôpital Robert Debré est d'étudier les caractéristiques et la prévalence des différentes

formes de PPC.

◆ Evaluation psychosociale des PPCi (Etude PuPsy)

Cette étude menée à l'hôpital Robert Debré a évalué l'impact psychosocial des PPCi chez des fillettes au diagnostic. Le contenu des interviews des filles et leurs parents a été analysé par une anthropologue, une psychologue et un endocrinologue. Les 3 thèmes émergents étaient les modifications physiques, les relations avec les parents et les ami(e)s, la compréhension de l'affection et de son traitement éventuel. L'impact psychosocial de la PPCi est variable parmi les filles et leurs parents. Mieux préciser cet impact psycho-social pourrait aider à la décision d'un traitement freinateur de cette puberté et à la nécessité d'un suivi psychologique à moyen terme.

◆ Etude de la présentation clinique et de l'évolution de 36 enfants avec un syndrome de McCune Albright.

L'analyse rétro/prospective des caractéristiques cliniques et de l'évolution à l'âge pédiatrique de patients avec un syndrome de McCune Albright a été réalisée sur une cohorte pédiatrique (29 filles, 7 garçons) entre 2006 et 2016. (article en préparation, D Zenaty. Hôpitaux universitaires Necker et Robert Debré).

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ Protocole NaCAH

L'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme sévère avec perte de sel représente un défi thérapeutique, notamment pour le maintien de la balance hydrosodée en période néonatale. Nous proposons d'évaluer plus précisément les mécanismes de cette perte de sel et les moyens thérapeutiques pour y pallier à l'aide de la quantification des différentes hormones stéroïdiennes (précurseurs et hormones de substitution, avec en particulier le dosage de la Fludrocortisone) par technique de LC-MSMS (chromatographie liquidienne couplée à la spectrométrie de masse en tandem), de façon prospective durant les 6 premiers mois de vie, dans le plasma et les urines des patients. Ces profils stéroïdiens seront corrélés au génotype et seront comparés entre plasma et urines et avant/sous traitement. Cette étude permettra d'améliorer la prise en charge de ces enfants. Cette étude collaborative implique les services d'endocrinologie pédiatrique de Robert Debré, Necker, Trousseau, Bicêtre, et Lyon, le laboratoire de génétique moléculaire du Dr Véronique Tardy à Lyon et l'unité INSERM 1185 (disposant de la technologie LC-MSMS dédiée à la recherche clinique). Financement obtenu en 2016 dans le cadre de l'IFCAH (Fonds de dotation pour la recherche sur l'hyperplasie congénitale des surrénales). L'étude débutera en janvier 2018.

Investigateur principal : Dr Laetitia Martinerie, hôpital Universitaire Robert Debré, Paris.

◆ Protocole SPECTROSPOT

Le dépistage néonatal de l'HCS par dosage de la 17OHP par technique immunologique est très sensible mais peu spécifique (92 à 99% de faux positifs). La spectrométrie de masse triple quadripôle en tandem couplée à la chromatographie (LC-MS/MS) est une technique basée sur la détermination de la masse moléculaire d'un analyte ionisé. Elle s'affranchit des limites techniques immunologiques. Dans le cadre du dépistage néonatal de l'HCS, plusieurs études ont montré l'intérêt de la LC-MS/MS.

Il s'agit d'une étude clinique pilote, prospective, multicentrique. L'objectif est d'établir la corrélation entre les valeurs de plusieurs stéroïdes surrénaux dosés dans le sérum et sur buvard par LC-MS/MS.

CRC 2017, hôpital Universitaire Trousseau, Saint Antoine et CHI Créteil. Investigateur coordonnateur : Dr K. Busiah,

co-investigateurs scientifiques : Pr D. Mitanchez, Dr A. Lamazière, investigateurs : Pr I. Netchine, Pr G. Kayem, Dr G. Dassieu).

◆ Quels stéroïdes surrénaux dosés par LC-MS/MS sur buvard sont discriminants pour le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales ?

En complément au projet SPECTROSPOT, une étude descriptive, rétrospective, comparative va également être réalisée. L'objectif principal est d'identifier et quantifier par LC-MS/MS le profil stéroïdien spécifique sur les buvards des HCS par rapport aux buvards de patients faux positifs (FP) et établir une signature biologique. Les objectifs secondaires seront de 1/Décrire le profil surréalien par LC-MS/MS sur buvard des HCS et des FP selon des facteurs qui modifient les concentrations sériques de 17OHP et du cortisol : terme de naissance, mode d'accouchement (voie basse ou césarienne avant travail), présence ou non d'une corticothérapie anténatale, présence ou non d'une infection materno-fœtale au moment du dépistage, présence ou non d'un choc septique et/ou choc hypovolémique ; 2/ évaluer la faisabilité d'une analyse à grande échelle.

(Hôpital Universitaire Trousseau, Saint Antoine, FPDPE, et les centres hospitaliers universitaires d'Ile de France qui convoquent les patients dépistés pour l'HCS, investigateur Principal Dr K Busiah).

◆ DEXAPREG :

Effets secondaires maternels dans le cas d'un traitement anténatal par dexaméthasone d'une grossesse à risque d'HCS.

Coordinatrice projet : Pr Anne Bachelot ; TEC : Isabelle Tejedor. 4 patientes incluses.

◆ CHRONOCORT :

Etude internationale multicentrique (étude phase 3) et incluant 120 sujets atteints d'une hyperplasie congénitale des surrénales. DIURNAL Ltd mène une étude clinique d'un médicament expérimental appelé Chronocort (Hydrocortisone à longue durée d'action) comme traitement possible dans l'HCS. PROTOCOLE DIUR 005 – Laboratoire DIURNAL

Investigateur Coordonnateur : Pr Aude Brac. Investigateur principal : Pr Philippe Touraine. TEC : Jérôme Dulon. 13 patients inclus.

◆ COCA :

Etude comparative de l'utilisation des Glucocorticoïdes dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme classique.

PHRC coordonné par le Pr Yves Reznik

Investigateur Principal : Pr Anne Bachelot. TEC : Jérôme Dulon. 1 patiente incluse.

Anomalies du développement sexuel

◆ Description des patients avec ovotestis

Le mécanisme génétique à l'origine des ovotestis chez des patients 46,XX, ne comportant pas de translocation du gène SRY (soit 80 % des ovotestis) reste à ce jour méconnu. Nous avons repris les dossiers des 13 patients 46,XX SRY négatif ayant développé une anomalie de la différenciation des organes génitaux en rapport avec un ovotestis, pris en charge médicalement et chirurgicalement à l'hôpital Robert Debré et à l'hôpital Bicêtre. En collaboration avec le service de cytogénétique de l'hôpital Trousseau (Dr Capucine Hyon et Pr Jean-Pierre Siffroi) ainsi que le laboratoire de recherche en génétique humaine et développement du Pr McElreavey à l'institut Pasteur, nous avons réalisé des recherches génétiques par NGS et par whole exome sequencing à la recherche d'anomalies communes. Ces études se terminent actuellement. Une nouvelle mutation est en cours de publication. La cohorte de patients sera proposée pour publication prochainement.

Ces résultats ont été présentés au congrès I-DSD à Copenhague en juillet 2017 et à l'ESPE à Washington en septembre 2017.

Investigateur principal : Laetitia Martinerie, hôpital universitaire Robert Debré, Paris.

◆ Description des patients garçons 45,X/46,XY sans DSD

Peu d'études se sont intéressées aux patients 45,X/46,XY avec phénotype masculin normal à la naissance, bien qu'ils représentent 90% des patients porteurs de cette mosaïque chromosomique.

Nous avons mené une étude rétrospective longitudinale multicentrique sur une cohorte de 40 patients, suivis entre 1982 et 2016. Vingt patients ont eu un diagnostic en prénatal, et vingt patients en post-natal principalement pour petite taille. Ces patients présentent majoritairement un retard de croissance qui s'aggrave à la puberté avec une taille adulte moyenne de 157cm (± 6 cm) soit à -2,3DS de leur taille cible. Soixante-dix pourcent des patients avaient des signes décrits dans le syndrome de Turner dont 8 patients avec malformations cardiaques ou rénales. Dix-huit patients présentaient une anomalie mineure des organes génitaux, et un patient a développé un carcinome embryonnaire testiculaire, témoignant d'un certain degré de dysgénésie gonadique. De plus, malgré un développement pubertaire spontané, ces patients ont un épuisement de leur fonction testiculaire, puisque 5 patients suivis longitudinalement avaient des signes biologiques d'insuffisance sertolienne en fin de puberté et que 4 patients ont été identifiés par le biais de leur azoospermie. Cette étude souligne la nécessité de suivre au long cours l'ensemble des patients 45,X/46,XY quel que soit leur mode de révélation diagnostique, avec une attention particulière sur la croissance, la fonction gonadique, et le dépistage de malformations associées.

Cette étude est en cours de publication. Elle a fait l'objet d'une présentation à l'ESPE à Washington et à la SFE à Poitiers en 2017. Investigateur principal : Laetitia Martinerie, hôpital universitaire Robert Debré, Paris.

Association Grandir

<http://grandir.asso.fr>

Association Surrenales

www.surrenales.com/

Association Craniopharyngiome

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

Association Assymcal

<http://www.assymcal.org/>

Association AFIF SSR/PAG (syndrome de Silver Russell)

www.silver-russell.fr/

Association Vivre sans Thyroïde

<https://www.forum-thyroïde.net/>

Association AGAT (syndrome de Turner)

www.agat-turner.org/

Comité de rédaction

A Bargiacchi, JC Carel, S Christin-Maitre, C Courtillot,,
N De Roux, B Donadille, S Dos Santos, J Léger,
M Houang, L Martinerie, I Netchine, M Polak,
D Samara-Boustani, D Simon, P Touraine, D Zenaty
