

## Caractérisation des facteurs génétiques de prédisposition des pubertés précoces centrales

### Investigateur Principal

**Dr Nicolas de Roux**, Laboratoire de Biochimie Hormonale. INSERM U676.

**Pr Juliane Léger, Pr Jean Claude Carel**, service d'endocrinologie pédiatrique. Hôpital Robert Debré. Paris. Centre de référence Maladies Endocriniennes de la croissance.

La puberté précoce centrale (PPC) est une pathologie de l'initiation de la puberté définie par la survenue des premiers signes pubertaires avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. À côté des formes organiques de PPC associées à un processus organique intracérébral, la physiopathologie des formes de PPC idiopathiques (PPCi) qui constituent la majorité (80%) des PPC reste inconnue. Les études épidémiologiques sur la PPCi sont rares et mal documentées. Elles indiquent néanmoins un tropisme familial certain avec une transmission mère-fille selon un modèle complexe polygénique et multifactoriel similaire à celui décrit pour le déterminisme de l'âge normal des premières règles dans la population générale. L'étude préliminaire que nous avons réalisée récemment au sein de formes extrêmes de PPC à savoir les formes très précoces de puberté ( $\leq 6$  ans chez la fille et 7 ans chez le garçon) montre qu'elles sont plus rares (15%) que les formes précoces survenant entre 6 et 8 ans et qu'elles sont familiales dans 10% des cas. L'âge de la puberté est une variable continue dont la frontière pathologique-normale est difficile à déterminer. Nous posons l'hypothèse que l'étude des formes extrêmes de PPC permet de bien différencier le pathologique du normal, et que la part des facteurs génétiques est plus importante dans les formes très précoces et ceci jusqu'à déterminer un modèle monogénique pour certaines familles.

### • Objectifs

**Principal** : Caractériser le ou les gènes associés à la forme très précoce de puberté précoce centrale puis de répliquer les résultats obtenus dans la puberté précoce centrale familiale.

**Secondaires** : Déterminer l'épidémiologie phénotypique des différentes formes cliniques de PPCi très précoce ainsi que des formes familiales quel que soit l'âge.

### • Méthodologie

Pour cela nous allons réaliser, des études d'association entre la PPCi et des gènes candidats dans une cohorte multicentrique nationale incluant des patients présentant des formes très précoces de l'affection ainsi que les formes familiales (au moins 2 atteints). Le recrutement sera réalisé au sein du réseau français des maladies rares de la croissance. L'analyse moléculaire est basée sur une stratégie de recherche de variants rares dans des gènes candidats (20 gènes). Le groupe contrôle est déjà constitué par une cohorte de 500 sujets caucasiens pour lesquels la chronologie de la puberté est connue.

### • Conclusion

Ce projet permettra la caractérisation du modèle génétique de la puberté précoce centrale idiopathique et l'identification des loci de prédisposition. Nous espérons ainsi mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie mal connue et par extension les mécanismes de l'initiation de la puberté. Cette étude permettra également de mieux comprendre l'association entre l'âge avancé de la puberté et la survenue plus fréquente de cancers du sein ou de maladies métaboliques tels que le diabète et les maladies cardio-vasculaires.