

La Lettre d'information du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CRMERC)



(N°4)
Décembre 2014

Sommaire

Editorial	Page 1
Réunions Scientifiques et enseignements	Page 2
Protocoles d'Annonce diagnostique et de recommandations	Page 2
Programmes d'éducation thérapeutique	Page 3
Cohortes de Patients (Programme CEMARA)	Page 3
Publications du CRMERC	Page 4
Protocoles de recherche clinique en cours	Page 9
Les Associations de Patients	Page 12

Editorial

Chers Collègues, Chers Amis, Chers Vous Tous,

Le site internet du CRMERC (<http://crmerc.aphp.fr/>) a pris un nouveau visage en 2014 et des documents nouveaux sont à votre disposition.

La Filière santé FIRENDO des maladies rares endocriniennes a été créée en février 2014. Conscients de la nécessité de mieux faciliter la lisibilité des MR endocriniennes et structurer la prise en charge, la recherche et l'enseignement, une formalisation du réseau en endocrinologie en Filière paraissait nécessaire. C'est dans ce contexte que le réseau des centres en endocrinologie et pathologies gynécologiques rares et les laboratoires impliqués dans le diagnostic des MR endocriniennes ont décidé d'organiser et de formaliser la filière santé des maladies rares endocriniennes (FIRENDO) qui permettra de consolider, d'harmoniser et d'élargir le réseau déjà existant.

Le Pr Jérôme Bertherat de l'hôpital Cochin à Paris, coordinateur du CRMERC Surrénales, est l'animateur de la Filière FIRENDO. La filière oeuvrera autour d'une plateforme de Coordination représentant les différents constituants de la filière, pour développer les mutualisations et les complémentarités autour de l'activité de chacune des équipes des Centres de Référence et de Compétence, et pour raccorder ces activités et ressources de filière aux autres filières de santé, en France comme à l'étranger, ainsi qu'aux grands outils nationaux Maladies Rares tels que bases de données nationales (BNDMR/CeMaRa et BaMaRa) et cohortes (RaDiCo, Rare Disease Cohorts). Grâce à sa dotation, la filière va pouvoir faciliter la constitution de bases de données nationales sur la plupart des maladies rares endocriniennes. Des actions communes permettront de dynamiser la rédaction de recommandations (Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins, PNDS) permettant de guider la prise en charge de certaines pathologies ainsi que de favoriser des travaux de recherche communs sur les Maladies Rares endocriniennes.

Un site Web dédié à la filière FIRENDO, sera prochainement créé et sera le centre dynamique et interactif de la filière. Il sera une source d'accès aux documents communs, d'informations sur les protocoles et les recherches en cours, les programmes d'enseignement pour les professionnels de santé et les patients, ainsi que les possibilités de financements et d'accueil pour la formation des étudiants.

Nous espérons que les informations de cette lettre 2014 vous seront utiles.

Nous vous souhaitons de très belles fêtes de fin d'année. Bien amicalement à toutes et à tous.

Juliane Léger (CHU Robert Debré, Paris) et toute l'équipe du CRMERC



Réunions scientifiques et d'enseignements

Les dates des réunions « **Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique de janvier** », (l'ensemble des résumés des communications des séminaires de janvier 2014 est disponible sur le site endocrinologie développement

<http://endocrinologie-enfant.net/>)

« **Endocrinologie Moléculaire** », « **Anomalies des organes génitaux** », « **Journées à thème** », « **Journée filière FIRENDO** », sont disponibles sur le site <http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/>

Elles sont organisées par le CRMERC ou en association avec d'autres centres de référence ou compétence et/ou avec les associations de patients. Le système de visio-conférence est favorisé pour les réunions autour de dossiers cliniques. Pensez à envoyer vos propositions de cas cliniques à discuter la semaine qui précèdent chaque réunion.



« Formation qualifiante en Endocrinologie Pédiatrique »

est proposée au sein des UFR de Médecine Paris Diderot et Descartes depuis un an. Elle comprend 3 fois 2 jours d'enseignement pendant l'année universitaire. Elle permet à 25 pédiatres par an d'approfondir leur formation en endocrinologie pédiatrique et de favoriser une prise en charge de proximité en relation avec les centres spécialisés.

Protocoles d'« Annonce diagnostique »

Les différentes fiches d'annonce diagnostique résumant les items à aborder par l'équipe médicale lors de l'annonce sont disponibles pour les maladies suivantes :

Insuffisance antéhypophysaire
hypogonadisme hypogonadotrope
craniopharyngiome
Hypothyroïdie congénitale
maladie de Basedow à début pédiatrique
syndrome de Turner en pédiatrie et en adulte
insuffisance ovarienne prématurée
hyperplasie congénitale en pédiatrie et en adulte

Une fiche d'annonce diagnostique concernant le syndrome de Silver-Russell et le syndrome de résistance complète aux androgènes est en cours d'élaboration

<http://crmerc.aphp.fr/documents-par-pathologie-professionnel/>

PNDS et recommandations de prise en charge

PNDS disponibles sur les sites de HAS et du CRMERC sur le syndrome de Turner

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf

hyperplasie congénitale des surrénales

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/ald_hors_liste_-_pnds_sur_lhyperplasie_congenitale_des_surrenales.pdf

le syndrome de Mac Cune Albright

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_hors_liste_-_pnds_sur_la_dysplasie_fibreuse_des_os.pdf

Des recommandations pour la prise en charge des patients avec hypothyroïdie congénitale, ainsi que des patientes avec insuffisance ovarienne prématurée sont en cours d'élaboration.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662106>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24446653>

Programmes d'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une des missions phare du centre et nos efforts sont poursuivis pour développer des programmes communs et/ou spécifiques aux différentes maladies.

Syndrome de Turner à l'âge adulte

« Prévention des complications somatiques et soutien psychologique » (Hôpital St Antoine). Ce nouveau programme d'ETP a été accepté par la HAS en 2014, et les premières patientes sont convoquées pour la fin de l'année.

L'objectif est de mieux impliquer la patiente avec un syndrome de Turner, grâce à une meilleure connaissance des composantes de la maladie, afin d'améliorer l'adhérence au suivi des différents aspects de sa pathologie et d'aider à l'acceptation de sa pathologie chronique.

Constitution des cohortes de patients Programme CEMARA



Le réseau CEMARA a permis le recensement en France à la fin 2013 de plus d'environ 12 000 patients au sein du CRMERC et du réseau des CR/CC en Endocrinologie Pédiatrique et Adulte.

L'objectif est de collecter des données épidémiologiques sur les maladies rares endocriniennes de la croissance. Elles devraient aussi pouvoir favoriser des projets de recherche pour faciliter la compréhension, l'histoire naturelle, les facteurs pronostics, et permettre l'amélioration de la prise en charge des patients avec MR.

Tous les centres cliniques peuvent participer à cette base de données qui sera bientôt en lien avec la filière FIRENDO (contact : sophie.do-santos@rdb.aphp.fr) (<http://crmerc.aphp.fr/base-de-donnees-cemara/>).

Les files actives cumulées par pathologie sont détaillées ci-dessous.

Libellés	Files Actives 2011	Files Actives 2012	Files Actives 2013
Insuffisance hypophysaire non acquise <i>Posthypophyse ectopique</i>	1934	2319 239	2761 375
Craniopharyngiome	397	449	490
Hypogonadisme hypogonadotrope congénital	767	868	952
Syndrome de Silver Russell	131	168	190
Syndrome de Wiedemann Beckwith	121	146	164
Syndrome de Turner	1261	1754	1948
Insuffisance ovarienne prématurée	893	1027	1165
Hypothyroïdie congénitale	1257	1548	1815
Maladie de Basedow (à début pédiatrique)	229	294	350
Puberté précoce périphérique (McCune Albright, testotoxicose)	83	99	112
Hyperplasie congénitales des surrénales <i>Forme Classique 21 OH</i> <i>Forme Classique non 21 OH</i> <i>Forme Non Classique</i>	963	1176 651 465 60	1349 748 528 73
Autres anomalies du développement sexuel	725	909	1022
TOTAL	8761	10756	12318

les principales thématiques publiées par le CRMERC sont résumées ci-dessous :

Insuffisance somatotrope, croissance et traitements par hormone de croissance

L'étude SAGhE

a pour objectif d'évaluer la santé à long terme des patients ayant été traité par hormone de croissance dans l'enfance. Mise en place en France en 2007 et dans 7 autres pays Européens en 2009, son objectif est d'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 mortalité. Des premiers résultats sur la mortalité ont été publiés en 2012 (Carel et al, JCEM 2012) et ont identifié une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et plus spécifiquement cérébro-vasculaire dans un groupe d'environ 7000 jeunes adultes traités par l'hormone de croissance pour un déficit isolé et idiopathique en hormone de croissance, une petite taille idiopathique ou liée à une croissance insuffisante à la naissance. Les données descriptives de 3 autres pays participant à l'étude européenne n'ont pas montré les mêmes causes de décès (Sävendahl L et al, JCEM 2012) publiée de manière concomitante. Un nouveau travail a été mené à partir de la même cohorte française et a cherché à identifier les épisodes cérébro-vasculaires ischémiques ou hémorragiques non létaux. Ces épisodes ont été repérés à partir de la réponse à un questionnaire adressé aux patients et par la base de données SNIIRAM, base de donnée de l'assurance maladie qui permet de repérer les hospitalisations (PMSI) et les mises en ALD avec leur cause. La fréquence des accidents vasculaires cérébraux a été comparée à celle des registres de populations d'Oxford et de Dijon qui permettent un ajustement sur l'âge et le sexe ainsi que sur la période où les événements sont survenus. Les résultats montrent une augmentation des accidents vasculaires cérébraux, en particulier hémorragiques, avec incidences relatives variables selon les méthodes de calcul ou le registre de comparaison utilisé. Cette observation demande d'une part à être confirmée par d'autres données similaires, en France ou à l'étranger et d'autre part, si elle est confirmée à être analysée sur le plan du mécanisme. Il est clair que l'augmentation observée ne signifie pas que le traitement par l'hormone de croissance a joué un rôle causal dans l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique. En effet les patients ayant un déficit sévère en GH ou avec croissance insuffisante à la naissance ont des risques accrus de pathologie vasculaire dont la nature exacte et l'âge de survenue demande à être comparée aux observations de la publication.

Cette publication (Neurology 2014) a donné lieu à de vifs débats qui portent sur l'interprétation des résultats, les limites et biais (discutés dans l'article et dans différentes réponses de sociétés internationales d'endocrinologie et de pédiatrie, voir référence ci-dessous). Sur le fond, l'âpreté des débats souligne l'importance d'aller plus avant dans la problématique de la tolérance à long terme des traitements par hormone de croissance de l'enfant. Nos jeunes patients deviennent adultes et sont sujets à des pathologies de gravités diverses les amenant à soulever le lien avec le traitement par l'hormone de croissance. Les difficultés méthodologiques

et pratiques (difficulté à suivre de façon exhaustive une cohorte importante, nature de la population contrôle utilisée pour la comparaison, changements de pratiques, ...) doivent être prises en compte et rendre prudents sur les conclusions, mais ne doivent pas empêcher la réalisation d'études visant à aborder ces questions délicates.

Commentaire de P Hindmarsch :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208137>

Editorial de R Ischord : Correspondance de la SFEDP, de l'Endocrine Society et de la Pediatric Endocrine Society (USA) :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25122200>

<http://www.neurology.org/content/83/9/780/suppl/DC3>

http://www.neurology.org/content/83/9/780.abstract/reply#neurology_el_61719, <http://www.sfedp.org>

Et également les recommandations de l'European Society of Paediatric Endocrinology :

http://eurospe.org/clinical/clinical_cpcstatement_strokerisk.html

Déficit en IGF-I

Cette étude avait pour objectif de déterminer la prévalence du déficit primaire en IGF1 parmi une cohorte de 2546 patients venus consulter en endocrinologie pédiatrique pour anomalie de la croissance. 30 patients (1.2%) avaient les critères du déficit primaire en IGF1, seuls 0.2% (4/30) étaient éligibles pour un traitement par rhIGF1. (R Teissier et al. Eur J Endocrinol 2014)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662318>

Petite taille et anomalies osseuses constitutionnelles

ette étude prospective sur une cohorte de patients avec petite taille constitutionnelle (n=417) et retard de croissance intra utérin (n=296) a permis de déterminer une prévalence de dysplasie osseuse de, respectivement, 21,8% et 20.9%. La dyschondrosteose et l'hypochondroplasie étaient les 2 plus fréquentes maladies osseuses constitutionnelles retrouvées (61.5% et 30% respectivement). (I Flechtner et al. Eur J Endocrinol 2014)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24536087>

Un nouveau gène dans les extrêmes petites tailles

L'analyse de l'exome a permis l'identification d'un nouveau gène impliqué dans deux cas sporadiques et apparemment non apparentés associant retard de croissance intra-utérin sévère, extrême petite taille (nanisme primordial), insuffisance ovarienne primitive et dans un des deux cas cécité congénitale.

Dans les deux cas, des mutations perte de fonction hétérozygote composite du gène NMSCE2 qui code pour une SUMO ligase qui fait partie du complexe SMC 5-6 (structural maintenance of chromosomes) ont été retrouvées. Cette observation, au delà de l'identification moléculaire d'un syndrome rarissime permet de lier les mécanismes de la sensibilité à l'insuline et ceux de la gamétogénèse aux phénomènes de réparation chromosomiques.

Hypomorphism in human NSMCE2 linked to primordial dwarfism and insulin resistance <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25105364>

Hypogonadisme hypogonadotrope

Mutations du gène CHD7

Des mutations du gène CHD7, décrites dans le syndrome CHARGE, ont déjà été identifiées chez des patients avec syndrome de Kallmann ou hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Cette étude a eu pour objectif de décrire la prévalence de ces mutations et leur retentissement clinique dans une série de 209 patients avec syndrome de Kallmann et 94 patients avec un hypogonadisme congénital.

24 patients avec syndrome de Kallmann ont été identifiés comme porteurs de mutations de CHD7 avec un large éventail de manifestations cliniques (surdité congénitale n=8, fente palatine n=1, surdité et fente palatine n=6). En revanche la mutation n'a pas été retrouvée chez 94 patients ayant un hypogonadisme normosomique. Il s'agissait plus souvent de mutation non sens (responsable d'une protéine tronquée) que faux sens comme celle décrites dans le CHARGE classique. Compte tenu de la prévalence, la recherche de telles mutations peut être discutée chez les patients avec syndrome de Kallmann notamment ceux qui ont une surdité associée et la persistance d'une fente palatine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077900>

Un nouveau phénotype et génotype « Haploinsufficiency of *dmx12*, encoding a synaptic protein, causes infertility associated with a loss of GnRH neurons in mouse »

L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être isolé, associé à une anosmie (Syndrome de Kallmann) ou bien survenir dans un contexte syndromique complexe. Certains de ces syndromes sont bien connus des endocrinologues (syndrome de CHARGE, Prader Willi), d'autres le sont peu. En effet, le déficit gonadotrope est parfois le seul déficit endocrinien décrit et il est souvent en retrait dans un syndrome complexe comprenant fréquemment une ataxie, et/ou bien un retard mental. Cette association suggère fortement un lien étroit entre anomalie du neurodéveloppement et axe gonadotrope. Ces syndromes sont souvent très rares et peu étudiés en France. La description des anomalies génétique associées à ces formes syndromiques de déficit gonadotrope permet de combiner l'étude d'une maladie orpheline et de proposer de nouvelles hypothèses pour comprendre le contrôle central de l'axe gonadotrope. Cette stratégie a été suivie par l'équipe de Robert Debré à Paris pour un phénotype nouveau observé chez trois frères et comprenant une anomalie du métabolisme du glucose, une ataxie proprioceptive, une polyneuropathie démyélinisante, une hypothyroïdie centrale, un retard mental et un déficit gonadotrope. L'analyse génétique a montré que le gène muté était *DMXL2* qui code pour une protéine synaptique, la rabconnectin-3a. La poursuite de l'analyse chez la souris a confirmé le lien entre le niveau d'expression de ce gène dans le SNC et la survenue d'un déficit gonadotrope partiel. Ce travail montre que les neurones GnRH semblent être les neurones les plus sensibles à une baisse de l'expression de *Dmx12*. Une absence totale de l'expression de *Dmx12* dans le cerveau étant létale. Ces résultats confirment donc l'hypothèse initiale. L'axe gonadotrope partage avec d'autres fonctions neuronales des mécanismes neurodéveloppementaux. Ce travail ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre le déficit gonadotrope isolé mais également la physiologie normale de l'initiation de la puberté.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248098>

Ectrodactylie et gène *FGFR1*

« Le syndrome de Kallmann » est défini par l'association déficit gonadotrope et anosmie par agénésie du bulbe olfactif. Plusieurs gènes sont décrits. Les mutations décrites dans les séquences codantes de ces gènes sont responsables d'une transmission liée à l'X, autosomale dominante voir récessive. Plusieurs signes associés sont décrits dont notamment une agénésie rénale unilatérale, une fente labio-palatine, une surdité ou bien des anomalies des extrémités. Parmi ces dernières, la syndactylie est la plus décrite. Lors du screening systématique des gènes du syndrome de Kallmann, l'équipe de Robert Debré (Paris) a trouvé une mutation du *FGFR1* chez un patient présentant une ectrodactylie qui est définie par l'absence du rayon central des mains ou des pieds. Ce résultat a incité à rechercher des mutations du *FGFR1* chez des patients ayant une ectrodactylie associée à une arhinencéphalie et un déficit gonadotrope en collaboration avec Sylvie Manouvrier (Lille) et l'équipe de Nelly Pitteloud (Suisse). Cette analyse a permis de retrouver une mutation du *FGFR1* dans 7 cas sur 8 testés. Toutes les mutations sont hétérozygotes sauf une. La mutation

homozygote est intéressante car elle est localisée dans une région qui permet l'interaction avec un cofacteur du *FGFR1*. L'analyse fonctionnelle montre que cette mutation perturbe la phosphorylation de ce cofacteur sous l'effet du ligand. La fréquence très élevée des mutations du *FGFR1* dans ce phénotype est tout à fait inattendue. Ce gène doit donc être testé en premier lorsque le déficit gonadotrope ou une arhinencéphalie est associée à une ectrodactylie

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394172>

INSL3

Insulin-like factor 3 (*INSL3*) est un peptide récemment mis en évidence, fortement exprimé par les cellules de Leydig dont l'inactivation chez la souris induit une cryptorchidie. Chez l'homme son rôle est moins clair. Il pourrait participer en anténatal à la migration du testicule et en post-natal, au contrôle de la spermatogénèse par une action paracrine sur les cellules germinales, sous la dépendance de la sécrétion de LH. Dans cette étude, les concentrations d'*INSL3* étaient plus basses chez les patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrophique (n=281) que les contrôles (n=72), notamment chez les patients avec un antécédent de cryptorchidie. Les taux d'*INSL3* étaient plus élevés chez les patients traités par FSH-HCG ou HCG seul que chez les patients traités par testostérone seule suggérant une sécrétion d'*INSL3* sous la dépendance de la LH et non constitutive

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24243640>

Comparaison du profil des stéroïdes sexuels entre Hypo hypo isolé et panhypopituitarisme

Les sécrétions de stéroïdes sexuels testiculaires et surrénaliens sont altérées chez les hommes atteints de panhypopituitarisme (Hypo-Pit), alors que seule la sécrétion des stéroïdes testiculaires est altérée chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (IHH). L'analyse des stéroïdes sexuels a été réalisée par Chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse (GCMS). La T, la DHT et l'E2, étaient significativement plus faibles chez les hommes IHH que chez les témoins, mais restaient bien au-dessus de la limite de détection, alors que chez les hommes Hypo-Pit, tous ces stéroïdes ainsi que le Sulfate de Pregnenolone et le DHEAS, étaient indétectables ou à peine détectables

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393641>

Revue générale.

Ces deux revues, par le groupe de Bicêtre, rediscutent la physiopathologie des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) avec anosmie (syndrome de Kallmann KS) ou sans anosmie et des modes de transmission à la lumière des nouveaux gènes normosmiques, affectant la sécrétion de GnRH (mutation des gènes *GNRH1*, *GPR54/KISS1R* and *TAC3* and *TACR3*) et ceux décrits dans le SK (*KAL1*, *FGFR1/FGF8/FGF17*, *PROK2/PROKR2*, *NELF*, *CHD7*, *HS6ST1*, *WDR11*, *SEMA3A*, *SOX10*, *IL17RD2*, *DUSP6*, *SPRY4*, and *FLRT3*).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815726>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456696>

Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Wiedman Beckwith

Syndrome de Wiedman Beckwith

Relation phénotype-génotype. Protocole de surveillance

Le syndrome de Beckwith Wiedemann (BWS) est un syndrome de croissance fœtale excessive associé à un risque tumoral augmenté (9%) pendant l'enfance. L'équipe de l'hôpital Trousseau a récemment publié un protocole de surveillance du risque tumoral en fonction de l'anomalie moléculaire identifiée, grâce au diagnostic moléculaire d'une série de plus de 400 patients. En cas d'anomalie de méthylation du centre d'empreinte ICR1, le risque de développer un néphroblastome est de 28 %. Dans les atteintes du centre d'empreinte ICR2, il n'y a pas de néphroblastome décrits, le risque de développer un autre type de tumeur embryonnaire est beaucoup plus faible, de 3%. Le protocole de surveillance est donc différent

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335096>.

L'équipe de Trousseau a également participé à un travail collaboratif européen permettant de décrire toutes les causes moléculaires identifiées dans ce syndrome et de répertorier les différentes recommandations concernant le dépistage d'éventuelles tumeurs pour ces patients dans les différents pays. A terme, une réunion de consensus internationale sera nécessaire pour homogénéiser ces différentes pratiques.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+utility+gene+card+for%3A+Beckwith+Wiedemann+Syndrome>

Perte de méthylation du centre d'empreinte ICR2 et forme familiale de Wiedman Beckwith

Bien que le syndrome de Beckwith-Wiedemann soit le plus souvent sporadique, le groupe de l'hôpital Trousseau a montré que 20% des anomalies épigénétiques de la région 11p15 (gain de méthylation du centre d'empreinte ICR1 IGF2/H19) sont en fait secondaire à une mutation/délétion du centre d'empreinte (site de fixation d'un facteur de totipotence OCT4 ou SOX2) avec donc un risque de récurrence de ce syndrome au sein de la famille et la nécessité d'un diagnostic moléculaire et d'un conseil génétique prenant en compte ces nouvelles données <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916376>

Par ailleurs, lorsque ce syndrome est secondaire à une perte de méthylation du centre d'empreinte ICR2 (anomalie moléculaire la plus fréquemment identifiée dans ce syndrome) certains polymorphismes de ce centre d'empreinte vont favoriser cette perte de méthylation <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24996904>

Syndrome de Silver Russell

Nouvelle cause moléculaire

Le syndrome de Silver-Russell (SRS) représente le miroir clinique du BWS, avec retard de croissance intra-utérin et post-natal sévère et des difficultés alimentaires pendant les premières années de vie. La majorité des SRS et de BWS sont secondaires à des anomalies de la région 11p15, soit génétiques, soit dans la plupart des cas épigénétiques, entraînant des anomalies de méthylation de cette région. Cependant, le SRS peut être également secondaire dans environ 10% des cas à une disomie maternelle de chromosome 7. Dans environ 40% des cas, il n'y a pour l'instant pas de causes identifiées pour ces patients. L'équipe de Trousseau a récemment identifiée une nouvelle cause moléculaire de syndrome de Silver Russell familial (CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain). Il s'agit d'une nouvelle cause moléculaire (mutation activatrice) en miroir d'une cause identifiée dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann, en effet, 5% de mutations cette fois inhibitrices y sont identifiées. (F Brioude et al. J Med Genet. 2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065356>

Variation de la méthylation en fonction des tissus

- Le diagnostic moléculaire de ces 2 syndromes est complexe, nous avons récemment montré que selon le tissu étudié, l'analyse de méthylation de la région 11p15 ou bien d'autres régions soumises à empreinte peut varier (Azzi S et al. Hum Mutat. 2014)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044976>

- Par ailleurs, en complément des études de méthylation, des études de SNP pangénomiques peuvent s'avérer importantes pour préciser le mécanisme moléculaire de ces syndromes complexes (Keren B et al. Eur J Med Genet. 2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892181>

Ces données ont été décrites également dans plusieurs articles de revues

- CDKN1C mutations: two sides of the same coin.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25262539>

- Beckwith-Wiedemann and Russell-Silver Syndromes: from new molecular insights to the comprehension of imprinting regulation.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24322424>

- Human imprinting anomalies in fetal and childhood growth disorders: clinical implications and molecular mechanisms.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23888961>

Hypothyroïdie congénitale

Recommandations internationales

Ces recommandations, réalisées par un panel d'experts internationaux, sous l'égide de la Société Européenne d'Endocrinologie Pédiatrique (ESPE) incluent des recommandations sur le dépistage néonatal, la prise en charge initiale, la surveillance au long cours et particulièrement pendant l'enfance et lors des grossesses ainsi que certains critères pour le conseil génétique et la prise en charge anténatale en cas de goître.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24446653> ; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662106>

Hypothyroïdie congénitale et troubles auditifs

Cette étude sur 1200 patients a permis de montrer la proportion importante de troubles auditifs chez les patients avec hypothyroïdie congénitale (HC) traités précocement. Chez ces jeunes adultes, le risque de déclarer une perte auditive était 3,7 fois plus élevé au sein de la population HC (syndrome de Pendred exclu) que dans la population de référence. Les baisses d'audition avaient été diagnostiquées à un âge médian de 7 ans et ont nécessité un appareillage pour 17% des patients. Les troubles auditifs étaient plus fréquents parmi les patients avec les formes les plus sévères d'HC. La perte d'audition n'était pas liée au sexe, à l'âge au début du traitement ou à l'équilibre thérapeutique pendant l'enfance. Les troubles auditifs étaient plus souvent observés chez les patients atteints d'autres maladies chroniques, de troubles neurodéveloppementaux ou de troubles visuels. La perte d'audition était principalement bilatérale, légère à modérée avec une médiane de perte auditive à 35 décibels, le plus souvent de perception mais aussi de transmission ou mixte et affectant plus particulièrement les hautes fréquences.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780375>

Evolution à long terme

Cet article de revue résume les résultats actuels du dépistage et du traitement précoce sur l'état de santé des jeunes adultes avec hypothyroïdie congénitale. Il permet de confirmer l'extrême efficacité de la prise en charge précoce de ces sujets sur leur état de santé à long terme et l'intégration socio-professionnelle. Un traitement et une prise en charge optimales depuis la période néonatale, l'identification précoce d'une éventuelle comorbidité (maladies chroniques associées en particulier neurologiques et/ou mentales, surpoids ou obésité, baisse de l'audition) et des stratégies éducatives pour améliorer l'adhérence au traitement au long cours, particulièrement au moment de l'adolescence et de la période de transition vers la prise en charge en secteur adulte devraient améliorer le pronostic à long terme.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225479>

Gène Pax 8

Les mutations hétérozygotes de Pax 8 ont été décrites dans un large spectre d'anomalie de la fonction et de la croissance de la glande thyroïde. Le but de cette étude était de rechercher des mutations de ce gène chez 118 patients avec hypothyroïdie congénitale dépistée à la naissance quelque soit leur morphologie thyroïdienne. 4 mutations ont été retrouvées (3 antérieurement décrites et une nouvelle) chez 6 patients avec hypothyroïdie et 4 de leurs apparentés (2 cas sporadiques et 8 familiaux). Parmi les 6 patients, 2 ont une glande ectopique, 2 une hypoplasie, 1 une asymétrie des lobes et 1 une glande en place. Cette étude montre la variabilité inter-individuelle et intrafamiliale des mutations du gène Pax 8 et la nécessité de les rechercher dans les différentes formes d'hypothyroïdie congénitale.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214233>

Gène TSH-Récepteur

Les dysgénésies thyroïdiennes pouvant être liées à des mutations perte de fonction du gène TSH-R, cette étude avait pour objectif de caractériser un nouveau variant du gène TSH-R retrouvé chez un patient avec hypothyroïdie congénitale sur hypoplasie thyroïdienne (cohorte du dépistage). Il s'agit d'une variation non-sens dans la région N-terminale du domaine extracellulaire du gène TSH-R. L'analyse fonctionnelle n'a pas mis en évidence d'altération de la fixation de la TSH sur le récepteur ni de la voie de signalisation de l'AMPc.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153578>

Gène FOXE1

Les mutations homozygotes perte de fonction du gène FOXE 1 ont été décrites chez plusieurs patients atteints de Bamforth-Lazarus syndrome associant hypothyroïdie congénitale (le plus souvent une athyréose), fente palatine, cheveux hérissés, avec ou sans atrésie des choanes et luvette bifide. FOXE1 a été séquencé chez 8 patients avec dysgénésie thyroïdienne et fente palatine. Une nouvelle mutation (p.R73S) a été identifiée chez un patient ayant un tableau typique du syndrome. L'étude fonctionnelle a montré, contrairement aux autres mutations connues, un gain de fonction avec une augmentation de l'activité des promoteurs des gènes de la thyroglobuline et de la thyroïde-peroxydase.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219130>

Pathologies thyroïdiennes chez le fœtus

Le développement des techniques d'imagerie prénatale et de l'hormonologie fœtal permet actuellement l'identification plus précise des pathologies thyroïdiennes du fœtus et leur traitement in utero. Cet article est une revue de l'expérience dans le traitement in utero des pathologies thyroïdiennes fœtales (goitre fœtal, mère avec maladie de Basedow).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24629859>

Thyroïdologie Pédiatrique.

Ce livre reprend la physiologie du développement et de la fonction de la thyroïde ainsi que les pathologies thyroïdiennes pédiatriques connues et leur prise en charge (hypothyroïdie congénitale périphérique et centrale, pathologies thyroïdiennes auto immunes, anomalies de l'action des hormones thyroïdiennes, nodules bénins thyroïdiens et tumeurs malignes. Plusieurs cas cliniques illustrent différents aspects des pathologies thyroïdiennes de l'enfant). Szinnai G et al. Paediatric Thyroidology ; Endocr Dev Basel, Karger, 2014. Human fetal Thyroid function. (M Polak. Endocr Dev. 2014)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231441>,
Graves'disease (J. Léger) Endocr Dev 2014)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231452>

Maladie de Basedow à début pédiatrique

Hyperthyroïdie néonatale

L'hyperthyroïdie des nouveau-nés nés de mère avec une maladie de Basedow peut être responsable d'une morbidité et mortalité importantes. Le but de cette étude prospective était d'évaluer la fonction thyroïdienne et l'évolution clinique durant les premiers mois de vie de ces nouveau-nés. Soixante six nouveau-nés ont été divisés en 3 groupes selon la présence de TRAK et le traitement par antithyroïdiens de synthèse chez la mère. Aucun des enfants nés de mère avec TRAK négatifs n'ont développé une hyperthyroïdie. 24/33 des nouveau-nés de mères avec TRAK + et traitées avaient des TRAK positifs au sang du cordon et 7 d'entre eux ont développé une hyperthyroïdie. L'élévation du taux de T4L entre J3 et J7, et non à la naissance, est prédictive de la survenue d'une hyperthyroïdie néonatale.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670885>

Revue générale

Cette mise au point sur la maladie de Basedow chez l'enfant présente les aspects cliniques, les options thérapeutiques et les résultats du traitement médical prolongé chez l'enfant. Un algorithme de prise en charge est présenté. (J Léger et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014 lire le résumé sur Pubmed). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24629864>

Syndrome de Turner

Lichen scléreux vulvaire

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital la Pitié Salpêtrière à Paris a été réalisée pour évaluer la fréquence du lichen scléreux vulvaire (LSV) chez des femmes ayant un syndrome de Turner. Parmi 133 patientes suivies, 23 soit 17.3% ont présenté un LSV (contre 1.7% dans la population générale), à un âge médian de 34 ans (13-52 ans). Ont pu être associés de manière significative à la présence d'un LSV: les anticorps antithyroïdiens positifs ($p=0.04$), et l'hépatite auto-immune ($p=0.04$). Il n'a pas été constaté d'association significative entre le LSV et l'insuffisance ovarienne ou l'absence de substitution hormonale. Il est conseillé de rechercher un lichen scléreux vulvaire lors de l'examen gynécologique dans le cadre du suivi annuel des femmes présentant un syndrome de Turner. Sa détection précoce, son traitement et sa surveillance sont nécessaires, car sa transformation maligne en carcinome de la vulve existe dans 4.5% des cas après 10 ans d'évolution. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423346>

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

Revue générale

Cet article de revue réalisée par l'équipe du service d'endocrinologie de l'hôpital Saint Antoine, résume la prise en charge et les causes des insuffisances ovariennes (IOP). Le diagnostic est suspecté cliniquement devant une FSH reconstruée > 40 mUI/L avant l'âge de 40 ans. Sa prévalence est de 1 à 2 % chez la femme. A l'heure actuelle, 90% des causes sont idiopathiques. Les causes secondaires à éliminer sont : une radio-chimiothérapie, un antécédent de chirurgie ovarienne ou d'exposition in utero au distilbène, ou bien une auto-immunité anti-ovarienne. Un caryotype doit être effectué, puisque le syndrome de Turner est la première cause génétique d'IOP. La pré-mutation de FMR1 (syndrome de l'X fragile) doit aussi être recherchée, avec ou sans notion d'antécédent familial de retard mental chez les garçons. Le traitement est basé sur une substitution hormonale oestro-progestative jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause afin de prévenir les bouffées de chaleur, l'ostéoporose mais aussi un risque cardiovasculaire plus élevé. Si une fertilité spontanée est décrite dans environ 5 % des cas, la majorité des patientes seront dirigées vers un centre de don d'ovocyte avec FIV. Une prise en charge psychologique est essentielle et fait part du traitement. (L Bricaire et al. Presse Med. 2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157186>

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

Prise en charge des grossesses à risque

Les équipes du CRMERC ont participé à cette étude dirigée par l'équipe Lyonnaise sur la prise en charge des femmes à risques d'avoir un enfant avec HCS (V Tardy-Guidollet et al. J Clin Endocrinol Metab 2014 lire le résumé sur Pubmed)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24471566>

Revue générale

Cet article de revue réalisée par l'équipe du service d'endocrinologie de l'hôpital la Pitié Salpêtrière à Paris, fait le point sur la prise en charge des patients adultes présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase. La prise en charge des patients présentant une forme classique de la maladie est multidisciplinaire et aura un double objectif : compenser la carence hormonale à l'origine de l'insuffisance surrénalienne et prévenir ou prendre en charge les complications de la forme classique et de son traitement : infertilité, déminéralisation osseuse et altération du métabolisme. Les patients présentant une forme non classique doivent avoir systématiquement un diagnostic génétique afin de pouvoir réaliser un conseil génétique avant la réalisation du projet parental et une prise en charge spécifique lors de la réalisation de ce projet. Les femmes présentant une forme non classique doivent elles, de surcroît, bénéficier d'un suivi endocrinien et gynécologique afin d'équilibrer au mieux leur fonction ovarienne. (A Bachelot, P Touraine. Presse Med. 2014 lire le résumé sur Pubmed)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630263>

Anomalies du développement sexuel

Gène de l'aromatase

Une nouvelle mutation homozygote (R192H) du gène de l'aromatase (CYP19A1) a été décrite chez une patiente 46 XX née avec une hypertrophie du clitoris spontanément régressive associée à une fusion des grandes lèvres et la présence d'un seul orifice urétral. Les taux élevés des androgènes en période néonatale se sont normalisés à quelques semaines de vie. Il n'y a pas eu de virilisation maternelle. Cette même mutation a été également retrouvée à l'état homozygote chez son frère suivi pour un hypospade peu sévère et une cryptorchidie. L'étude fonctionnelle a montré une baisse significative de l'activité catalytique de cette protéine mutée expliquant le phénotype. (N Bouchoucha et al. Mol Cell Endocrinol 2014)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705274>

Syndrome de MacCune Albright

Acromégalie et Syndrome de Mac Cune Albright

Cette large revue de la littérature a regroupé 112 patients ayant une acromégalie est un syndrome de MacCune Albright, l'âge moyen au diagnostic de l'acromégalie était de 24.4 ans (3-64). Le diagnostic dans l'enfance était porté par une accélération de la croissance présente chez 85% des patients. L'acromégalie est corrélée à la présence de fibrodysplasie au niveau de la base du crane. Outre la sécrétion de GH, une hyperprolactinémie est présente chez 81% des patients. L'imagerie moderne (scanner et IRM) retrouve une image d'adénome dans 54% des cas, il s'agissait d'un macroadénome dans 2/3 des cas. En termes de traitement la fibrodysplasie gênant la chirurgie sphénoïdale, le traitement médical est habituellement proposé. Dans cette série l'efficacité des analogues de la somatostatine n'a été retrouvée que chez 30% des patients, en revanche le Pegvisomant est une alternative intéressante (77% des patients contrôlés). (S Salenave, P Chanson et al. J. Clin. Endocrinol Metab 2014 lire résumé sur Pubmed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517150>

GNAS, atteinte hépatique et pancréatique

Le syndrome de Mac Cune Albright (MCAS) est une maladie rare liée une mutation post-zygotique du gène GNAS. Récemment des mutations somatiques de ce même gène ont été décrites dans des carcinomes hépatiques et pancréatiques et jusqu'à 70% des TIPMP (tumeur intracanaulaire papillaire mucineuse du pancréas). Dans cette étude, 29 patients MCAS ont eu des explorations systématiques morphologiques hépatiques et pancréatiques, chez 32% d'entre eux, ont été retrouvés des hémangiomes, kyste biliaire, hyperplasie nodulaire focale au niveau hépatique, 2 patients avaient avec un adénome hépatique et 4 patients avec un aspect typique de TIPMP. L'implication récente de Gnas dans la tumorigénèse hépatique justifierait ce dépistage systématique chez les patients MCAS. (Goujoux, Salenave, P Chanson et al. J Clin Endocrinol Metab 2014) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170100>

Protocoles de recherche clinique en cours

Insuffisance somatotrope non acquise, croissance et traitement par GH

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

Plusieurs formulations ont été développées par les industriels et sont actuellement en phase 1, 2 ou 3 de leurs développements en fonction des laboratoires. Les différents sites (pédiatriques et adultes) du CRMERC participent à ces études. Exemple : OPKO STUDY – CP-4-0500 (Pro Ior Biotech Ltd.). "A Phase 3, Multicenter Study Designed to Evaluate the Efficacy and Safety of a Long Acting hGH Product (MOD-4023) in Adult Subjects with Growth Hormone Deficiency" Etude internationale (60 sites et 20 pays) de phase III dont l'objectif est de montrer la supériorité clinique de la molécule MOD-4023 versus placebo en analysant la perte de masse grasse chez des sujets adultes (23-70ans) avec un GHD diagnostiqué dans l'enfance. (site PSL).

◆ Etude SAGhE : La santé à long terme

Après les publications de résultats provenant de la cohorte française (mortalité et morbidité cérébro-vasculaire) et des cohortes des pays du nord de l'Europe (Suède, Pays-Bas, Belgique), des résultats sur la croissance et la qualité de vie, ainsi que l'impact du traitement sur l'état de santé à long terme après plus de 10 ans de l'arrêt du traitement sont actuellement en cours d'analyse. Ils devraient être publiés dans le courant de l'année 2015.

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

Cet essai clinique a été précédé d'une étude observationnelle type « preuve de concept » qui a permis de montrer l'accélération de la vitesse de croissance avec rattrapage complet et taille finale en accord avec la taille cible parentale chez 10 jeunes adolescentes avec anorexie mentale sévère et freination prolongée de la croissance. L'étude actuelle est un essai clinique, contrôlé, randomisé en double aveugle, évaluant l'efficacité d'un traitement par hGH durant 1 an contre un placebo, sur la vitesse de croissance staturale. Cette période randomisée sera suivie de la mise sous traitement par hGH des enfants du groupe placebo et de la poursuite du traitement par hGH dans le bras traitement pendant 1 an, soit au total 2 ans d'étude pour chaque enfant. (J Léger, Promotion AP-HP, inclusion des patients jusqu'en 2016).

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ 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 et coordonné par le Pr Nelly Pitteloud (Lausanne) 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. 4 groupes de travail ont été créés : un groupe clinique, un groupe génétique, un groupe recherche fondamentale et un groupe enseignement. Le groupe clinique vient de finaliser une fiche clinique qui permet d'homogénéiser le phénotype. Cette fiche est disponible pour ceux qui en font la demande. Tous les investigateurs qui désirent inclure des patients peuvent prendre contact avec les responsables du groupe clinique en France à savoir Jacques Young à Bicêtre et Juliane Leger à Robert Debré. Le groupe génétique est en train de définir la meilleure démarche en génétique moléculaire pour le diagnostic en prenant en compte le développement du NGS (Pr Jacques Young Hôpital Bicêtre, Dr Catherine Dodé, Hôpital Cochin, Pr Nicolas de Roux, Hôpital Robert Debré). Ce groupe est également chargé de définir de nouveaux

gènes candidats et d'organiser le screening à large échelle de ces gènes. European cooperation in science and technology COST- Domaine Biomedecine et Biosciences Moléculaires. Février 2012 Action BM-11-05. (Biomedecine and Molecular Biosciences 2012 lire le résumé).

http://www.cost.eu/COST_Actions/bmbs/Actions/BM1105

Le groupe enseignement organise chaque année une semaine d'enseignement pour les jeunes médecins et scientifiques intéressés par la thématique.

Le colloque annuel a eu lieu à Berlin en 2014. La semaine d'enseignement a eu lieu en même temps ce qui a favorisé les échanges entre les groupes et les générations.

Le prochain congrès annuel aura lieu à Prato (Italie) du 27 au 29 avril 2015. Réservez ces dates.

◆ **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. Inclusion de 36 patients sur un effectif théorique de 45 patients, (inclusions toujours en cours). Investigateur: J Young, hôpital Bicêtre (Protocole Hypo-Proteo 2010 P081212, financement ANR).

◆ **Etudes du déficit en GnRH et de l'hypogonadisme hypogonadotrophique dans l'hyperprolactinémie chez la souris et l'homme.**

Elaboration d'un travail preuve du concept montrant que la kisspeptine réactive l'activité gonadotrope en cas d'hyperprolactinémie. Investigateur : J Young (hôpital Bicêtre), N. Binart (Unité Inserm U693)

◆ **Recherche des gènes impliqués par des approches à moyen et haut débit (CGH Array, séquençage à moyen débit (NGS) et Exome) dans les formes familiales et sporadiques d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital isolés ou syndromiques.**

Plateforme de génétique constitutionnelle de Paris GH-PARIS SUD et le centre national de génotypage (CNG, Evry). Investigateurs : Jacques Young (Hôpital Bicêtre) et Jérôme Bouligand (Laboratoire de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie) à l'hôpital Bicêtre et Gérard Tachdjian, hôpital Antoine Bécère, JF Deleuze (CNG).

◆ **Evaluation des atteintes osseuses et de la microarchitecture osseuse dans les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et les syndromes de Kallmann**

Investigateur: J Young (hôpital Bicêtre)

◆ **Evaluation des peptides ovariens et de la morphologie ovarienne dans hypogonadismes hypogonadotrophiques féminins**

Investigateur: J Young (hôpital Bicêtre)

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. PHRC 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 (questionnaires envoyés aux patients de plus de 18 ans). 345 patients (enfants et adultes) ont été inclus depuis septembre 2011 (fin des inclusions août 2015). PHRC 2009. Delphine Zénaty, Hôpital Robert Debré et Stéphanie Puget, Hôpital Necker).

Syndrome de Silver Russell, 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'objectif est de 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. Les inclusions sont actuellement au nombre de 384 dont 154 (FIV), 41 (stimulation ovarienne) et 189 grossesses naturelles. Les analyses moléculaires concernant le statut de méthylation des régions soumises à empreinte parentale est en cours pour la grande majorité des prélèvements. PHRC 2004/2011, AOM 04 019 : EPIGEN (Yves Le Bouc, Frédéric Brioude).

◆ **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. Ont été inclus des enfants qui ont un syndrome de Prader Willi ou de Silver Russell, traités par hormone de croissance, en cours d'adrénarchie ayant rattrapé leur retard d'âge osseux et n'ayant pas encore démarré leur puberté centrale. Nous avons inclus 25 enfants à Trousseau, Necker, Toulouse, Lyon et Anger. PHRC 2010 (Pr I Netchine, Pr M Tauber).

◆ **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. 25 inclusions ont pour l'instant été réalisées. CRC 2011 (Pr I Netchine).

◆ **Programme Européen de coopération sur la compréhension syndromes liés à des pathologies d'empreinte** (<http://www.imprinting-disorders.eu/>)

Le but de ce travail collaboratif à l'échelle européenne et coordonné par le Pr Thomas Eggermann (Allemagne) et le Pr Irène Netchine (Hôpital Trousseau) est de mieux diagnostiquer, comprendre et traiter les pathologies d'empreintes (dont font partie le syndrome de Prader Willi, le syndrome de Silver Russell, le syndrome de Beckwith-Wiedemann, certains diabètes néonataux transitoires, certaines formes de puberté précoces). Plusieurs projets de consensus diagnostiques et thérapeutiques (syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedemann) sont en cours. Les investigateurs ont 3 réunions par an et organisent le 2ème summer school sur les pathologies d'empreintes en mai 2015.

◆ **Programme RADICO sur les pathologies d'empreinte** (<http://www.radico.fr/>) : **La cohorte RADICo IDEMET sur les pathologies d'empreinte** (Cohorte nationale et européenne sur les pathologies d'empreinte et leurs conséquences métaboliques) est une cohorte transnationale (FIRENDO, OSCAR, DEFISCIENCE) Le but de cette cohorte coordonnée par le Pr Agnès Linglart (hôpital du Kremlin Bicêtre) et le Pr Irène Netchine (hôpital Trousseau) est un suivi au long cours de patients ayant des pathologies d'empreintes afin d'évaluer les conséquences de leur pathologie d'empreinte sur leur état métabolique. Les associations de patients (AFIF SSR/PAG ; Association Prader-Willi France) sont partenaires de ce projet.

Hypothyroïdie congénitale

◆ Déroulement et issue des grossesses des femmes avec hypothyroïdie congénitale

L'étude de suivi à long terme des patients nés lors des 10 premières années du dépistage néonatal permet actuellement l'analyse du déroulement et de l'issue de 570 grossesses de femmes nées avec hypothyroïdie congénitale. Les relations avec la sévérité initiale de la maladie et la qualité du traitement avant et pendant la grossesse ont été analysées (PHRC. J Léger et al, Hôpital Robert Debré, Paris : article soumis).

◆ Etude HYPOTYGEN

Corrélation phénotype-génotype dans les hypothyroïdies congénitales : contribution de la génétique dans la prise en charge précoce des patients. L'objectif principal de cette étude est de décrire la population atteinte d'hypothyroïdie congénitale (non due à un trouble de l'organification de l'iode) sur un plan clinique, biologique, radiologique (analyse phénotypique) et également sur le plan génétique afin d'établir une corrélation génotype/phénotype. Les inclusions ont débutées en octobre 2013. 440 patients ont été inclus à ce jour, inclusion possible jusqu'en mars 2015. (PHRC 2012 : Investigateur Coordonnateur: Michel Polak, Paris ; Responsable Scientifique: Mireille Castanet, Rouen).

Syndrome de Turner

◆ Etude de Cohorte en France

Une cohorte importante de patientes a été enregistrée sur la base nationale de données MR (Cemara). L'objectif de cette étude est 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 caryotypique, 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 et l'issue de grossesse de ces patientes (étude CRMERC).

Deux études au sein de cette cohorte ont été présentées lors de la dernière réunion de la Société Française d'Endocrinologie (Novembre 2014) :

◆ **Croissance fœtale et postnatale dans le syndrome de Turner et association avec le dosage génique sur le chromosome X**

Si l'association entre le dosage génique du gène SHOX et la taille est bien établi, les données concernant la croissance fœtale et la sévérité du retard statural postnatal en fonction du caryotype restent limitées dans le syndrome de Turner. L'objectif de cette étude observationnelle chez 1532 patientes avec syndrome de Turner, réparties en 6 sous groupes de caryotype (45X0, isochromosome Xq, 45X/46XX, XrX, présence Y, autres) a été de déterminer si la croissance fœtale (poids et taille de naissance) et postnatale spontanée (déficit statural par rapport à taille cible avant introduction du traitement par hormone de croissance) est liée au sous groupe de caryotype. Cette étude a montré que l'intensité du retard de croissance fœtal et postnatal, évalué respectivement à la naissance et à l'âge moyen de 8.6 à 4.1 ans, était plus sévère chez les patientes XrX, IsoXq et 45XO, avec un retard de croissance à la naissance plus marqué sur la taille que sur le poids, tous caryotypes confondus. L'analyse de la survenue des complications liées au syndrome de Turner en fonction des sous-groupes de caryotype est actuellement en cours. (D Zénaty et J Léger, étude CRMERC)

◆ **L'étude Nationale de la fertilité spontanée des patientes avec un syndrome de Turner**

Une fertilité chez les patientes avec un syndrome de Turner est le plus souvent obtenue grâce à un don d'ovocytes, mais il existe peu d'informations sur le taux de fertilité spontanée dans la maladie. Une étude préliminaire Francilienne portant sur 321 patientes adultes a permis de montrer un taux de fertilité spontané de 5,6 %, le plus souvent chez des patientes avec un caryotype en mosaïque et ayant eu une poussée pubertaire spontanée. Il existe un taux plus élevé de fausse-couche et de césariennes, par rapport à la population générale. Une étude à l'échelon national est en cours, 480 patientes ont été incluses à travers la France (Ile de France, Marseille, Lyon, Brest, Reims). Ces données sont actuellement en cours d'analyse. (S Christin Maitre, étude CRMERC).

◆ **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, JC Carel).

Une dizaine de patientes ont été incluses dans l'étude et nous souhaitons élargir le recrutement à tous les centres de référence et de compétence du CRMERC. Nous rappelons les critères d'inclusion :

- syndrome de Turner avec caryotype 45,X homogène,
- âge de 8 à 18 ans

Le protocole consiste en la passation d'un certains nombres de tests validés évaluant la cognition sociale.

Pour toute information contacter :

Jean-Claude Carel – jean-claude.carel@inserm.fr

Eléna Bombled - elena.bombled@gmail.com

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ **L'étude multicentrique nationale FAMIOP**

« Analyse génétique des formes familiales d'Insuffisances Ovariennes Préaturées ».

L'étude multicentrique nationale FAMIOP a terminé sa phase d'inclusion des patientes. Cette étude a pour but d'identifier et caractériser les gènes responsables de l'insuffisance ovarienne préaturée afin d'améliorer la prise en charge et le diagnostic de cette pathologie, puisque les IOP peuvent être familiales dans 10 à 30 % des cas. Les critères d'inclusion étaient une absence d'anomalie

du caryotype afin d'éliminer une délétion du chromosome X ou une translocation X/Autosome, une absence de prémutation du gène FMRI impliqué dans l'Xfragile. Les analyses génétiques sont actuellement en cours.

(PHRC 2008; FAM-IOP, S.Christin-Maitre et P. Touraine)

◆ **Recherche de nouveaux gènes candidats dans l'insuffisance ovarienne par des techniques géniques et approches à moyen et haut débit**

Investigateurs : N Binart (Inserm U693) et J Young (Hôpital Bicêtre)

Formes rares de Puberté Précoce, Syndrome de Mac Cune Albright

◆ Puberté précoce central et Gène MKRN3

La puberté précoce centrale (PPC) est définie par la survenue d'une puberté avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon, et un test au GnRH positif. Les causes de la PPC sont multiples mais le plus fréquemment, elle est idiopathique. La PPC peut être familiale avec majoritairement une transmission mère/filles. La description récente de mutations hétérozygotes de MKRN3 a montré que la PPC pouvait être une maladie monogénique d'un gène soumis à empreinte maternelle. MKRN3 étant exprimé uniquement à partir de l'allèle paternel, la PPC due à une mutation de MKRN3 est transmise par le père qui sera malade seulement s'il a reçu la mutation de son père. Afin de connaître la fréquence des mutations de MKRN3, l'équipe de l'hôpital Robert Debré à Paris a recherché une mutation de MKRN3 dans une cohorte de 61 PPC familiales et sporadiques. Les résultats montrent que 30% (6/21) des PPC familiales sont dues à une mutation de MKRN3. Bien que théoriquement possible, la fréquence des mutations de MKRN3 est très faible dans les formes sporadiques (1/40). La mutation est toujours transmise par le père. Aucune mutation n'a été trouvée dans une forme mère/fille. La comparaison entre les formes mutées et non mutées montrent un âge moyen plus précoce dans les formes mutées (6 ans vs 7 ans) et une tendance à une augmentation LH et FSH plus importante au test au GnRH. La recherche de mutations de MKRN3 est donc indiquée dans la PPC. En plus de l'intérêt diagnostique qui permet un conseil génétique,

cette étude va permettre de sélectionner les formes familiales afin de rechercher les autres gènes de la PPC et mieux comprendre le mécanisme moléculaire de la PPC. Contact: Nicolas.deroux@inserm.fr. Dominique.simon@rdb.aphp.fr

◆ Devenir à l'âge adulte en termes de fonction gonadique, fertilité des femmes ayant eu une puberté précoce.

Evaluation chez 29 femmes. (hôpital Bicêtre P Chanson, S. Sa-lenave.).

◆ Syndrome de Mac Cune Albright : Présentation clinique et évolution à l'âge pédiatrique

L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective est de décrire le mode de présentation et l'évolution du syndrome de MCA à l'âge pédiatrique. La PP périphérique beaucoup plus fréquente chez la fille, permet un diagnostic précoce de MCA avec un phénotype hétérogène et souvent un seul signe initialement. Les formes avec métrorragies récidivantes représentent des formes plus agressives nécessitant souvent un traitement. L'évolution vers d'autres atteintes et une possible puberté précoce centrale nécessite une surveillance régulière. Cette étude préliminaire nécessitera un suivi prospectif à plus long terme afin de mieux décrire l'évolutivité de la maladie selon les recommandations de prise en charge récemment publiées, ainsi que d'éventuels facteurs pronostics. (D Zénaty et al)

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).

◆ Prise en charge chirurgicale des filles avec HCS

La prise en charge chirurgicale des filles atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales est particulièrement délicate et décisive de leur vie sexuelle et obstétricale ultérieure. L'étude DHCSF, portant sur le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales a permis de recueillir et d'analyser des données sur la prise en charge chirurgicale des 167 filles atteintes, nées en France entre 1996 et 2003. La nature et la chronologie des interventions chirurgicales ont été comparées aux recommandations internationales avec une prise en charge qui n'était optimale que dans 35% des cas. Les patientes ont été prises en charge dans 31 services ou établissements avec un lien fort entre prise en charge optimale et nombre d'interventions réalisées par centre.

Surgical management of genitalia in girls with congenital adrenal hyperplasia: a population-based national study
(T Blanc et al. article soumis)

◆ CARDIOHCS:

Cette recherche a pour but la détection des atteintes cardiaques et vasculaires précoces dans une population parvenus à l'âge adulte et porteuse d'une HCS par déficit en 21-hydroxylase révélée dans l'enfance en comparaison à une population témoin. Il est prévu d'inclure 90 personnes présentant une HCS et 90 sujets sains. A ce jour, 77 patients et 48 témoins sont inclus. L'étude durera 4 ans et se terminera en février 2015.

(PHRC, Anne 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) dans l'histoire des patients HCS qui favoriseraient un bon équilibre de la maladie à l'âge adulte. Article en cours de publication.

(Financement Association Surrénales. Anne Bachelot)

◆ **Projet Transition HCS**

Etude ayant pour but d'évaluer l'impact de la transition sur la qualité de vie et l'état de santé de patients adultes atteints d'une hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase. Dernière inclusion le 02/06/2014, analyse des résultats avec 73 patients qui feront l'objet d'une publication. (Wyeth. P Touraine, M Polak).

◆ **Evaluation des fonctions corticosurrénales des femmes présentant un déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive par hypoglycémie insulinoïque et déplétion sodée.**

Ouverture du recrutement mars 2013, Inclusion de 15 patientes sur 20 attendues, et 12 sur 20 témoins attendus à ce jour, inclusions toujours en cours. (PHRC 2011. Pr Jacques Young et Dr Peter Kamenicky, Hôpital Bicêtre).

◆ **Evaluation de la sexualité, la fertilité et du mode de vie des hommes français atteints de formes classiques de déficit en 21 hydroxylase**

Inclusion de 219 patients à ce jour, inclusions terminées. Investigateurs : Claire Bouvattier (Centre de référence des Anomalies Rares du Développement Sexuel, Hôpital Bicêtre) et Jacques Young (Hôpital Bicêtre):

Les Associations de Patients

Les prochaines réunions auront lieu pour :

Association Grandir

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

Association Craniopharyngiome

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

Association Assymcal (syndrome de Mac Cune Albright)

www.assymcal.org/

Association AFIF SSR/PAG (syndrome de Silver Russell)

www.silver-russell.fr/

Association AGAT (Turner)

www.agat-turner.org/

Association Surrénales

www.surrenales.com/

Comité de rédaction

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