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

N°6
Décembre 2016

Sommaire

Editorial	Page 1
Réunions Scientifiques	Page 2
PNDS et recommandations de prise en charge	Page 2
Protocoles d'Annonce diagnostique	Page 3
Programmes d'éducaton thérapeutique	Page 3
Cohortes de Patients (Programme CEMARA)	Page 3
Recherche - Publications du CRMERC	Page 4
Protocoles de recherche clinique en cours	Page 9
Les Associations de Patients	Page 15

Editorial

Chers Collègues, Chers Amis, Chers Vous Tous

Comme tous les ans, le CRMERC souhaite vous faire partager par cette lettre le résultat de ces actions de l'année 2016.

Pour les maladies rares, l'année 2016 a été marquée par la mise en place des Réseaux Européens de Référence (ERN), avec comme objectif de faciliter l'offre de soins au sein de l'Union Européenne. L'Endo-ERN regroupe les MR endocriniennes et rassemble 19 pays différents. Les centres MR Français sont membres constitutifs de ce réseau Européen. Les groupes thématiques portent sur la surrénale, le développement sexuel et sa maturation, la croissance, l'hypophyse, le métabolisme phosphocalcique, la thyroïde, les maladies génétiques de l'homéostasie du glucose et de l'insuline et les syndromes génétiques tumoraux endocriniens.

Une partie de notre activité a été orientée à la réussite du congrès Européen d'Endocrinologie Pédiatrique (ESPE) qui s'est tenu à Paris en septembre avec une très belle participation internationale (3800 participants). Nous avons eu le plaisir de vous proposer une synthèse des conférences les plus importantes que nous avons mis en ligne sur le site « Endocrinologie Développement » http://endocrinologie-enfant.net/.

En cette fin d'année 2016, le 3ème Plan National MR est en cours d'élaboration. La labellisation et re-labellisation des CRMR devrait permettre d'actualiser la liste des CRMR. L'objectif ministériel est de mettre à jour et «d'organiser une offre de soins permettant d'éviter l'errance diagnostique, thérapeutique et de suivi».

Nous espérons que les actions futures de notre CRMR associant pédiatres et médecins pour adultes, pluridisciplinaire et médico-chirurgical en lien avec vous tous et avec les associations de patients et leur famille, continueront à contribuer à ces objectifs.

Nous vous souhaitons une excellente lecture.

Toute l'équipe «pédiatrique et adulte» du CRMERC vous souhaite ses meilleurs vœux pour la nouvelle année.
Bien amicalement à toutes et à tous.

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

Réunions scientifiques

Les dates des réunions ***« Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique de janvier»***, (l'ensemble des résumés des communications des séminaires de janvier 2015 est disponible sur le site endocrinologie développement *http://endocrinologie-enfant.net/*
« Endocrinologie Moléculaire », « Anomalies des organes génitaux », « Journée Surrénales au ministère de la santé », « 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.

PNDS et recommandations de prise en charge

Syndrome de Silver Russell

Publication en 2016 du premier consensus d'experts internationaux sur la prise en charge du Syndrome de Silver Russell coordonné par l'équipe de l'hôpital Trousseau à Paris. Ce consensus, qui donne des recommandations sur le diagnostic clinique, moléculaire et la prise en charge thérapeutique sera également publié en français pour assurer une plus grande diffusion auprès de nos collègues pédiatres. Il a reçu le soutien de toutes les sociétés internationales d'endocrinologie pédiatriques (ESPE, PES, APPES, SLEP) et la participation de 6 associations de patients (France, Belgique, Royaume Uni, Italie, Allemagne, Etats-Unis). Depuis sa parution en septembre 2016, cet article est l'un des articles les plus lus de la revue Nature Reviews Endocrinology et a été téléchargé plus de 8000 fois. Wakeling. EL et al. Nat Rev Endocrinol 2016.
Cette année 2016 nous a aussi permis une meilleure prise en charge des patients avec l'établissement de guidelines B-EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver Russell and Beckwith-Wiedmann syndrome. Eggermann. K et al. Eur J Hum Genet 2016
Des recommandations concernant le diagnostic moléculaire antenatal du syndrome de Silver Russell et de Beckwith Wiedemann ont été aussi récemment publiées Eggermann T. et al Eur J Hum Genet 2016.
http://www.nature.com/nrendo/journal/vaop/ncurrent/full/nrendo.2016.138.html

Syndrome de Noonan : le CRMERC a participé à la rédaction du PNDS récemment mis en ligne

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/pnds_-_rasopathies_syndromes_de_noonan_cardio-facio-cutane_et_apparentes.pdf

Projets : Les PNDS à venir seront discutés et réalisés en collaboration avec la Filière FIRENDO.
Un consensus international concernant la prise en charge du syndrome de Beckwith Wiedmann sera organisé en mars 2017. Les experts dont fait partie l'équipe de l'hôpital Trousseau établiront des recommandations concernant le diagnostic clinique, le diagnostic moléculaire et la prise en charge des patients, notamment concernant la surveillance du risque tumoral.

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
Maladie de Basedow à début pédiatrique
Syndrome de Turner en pédiatrie et en adulte
Insuffisance ovarienne prématurée
Hyperplasie congénitale en pédiatrie et en adulte
Syndrome de résistance complète aux androgènes
Syndrome de Mac Cune Albright

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

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.

Un programme d'éducation thérapeutique centré sur la transition des patients, avec endocrinopathie chronique, entre les services d'endocrinologie pédiatrique et adulte ».

L'objectif de cet article est de contribuer à mieux définir la transition des patients, porteurs de pathologies endocriniennes chroniques, des services de pédiatrie vers les services d'adultes. Il s'agit de préciser les moyens et les compétences qu'elle requiert chez l'adolescent et les équipes soignantes, afin de proposer quelques modalités pouvant contribuer à garantir une meilleure qualité de la prise en charge de ces jeunes patients. Ce programme s'appuie sur les mouvements psychiques propres à l'adolescence. Des séances de groupe sont proposées lors d'une première journée puis à distance des entretiens individuels. Une analyse thématique des séances et les réponses à des questionnaires ont permis l'élaboration de diagnostic éducatif individuel et d'évaluer l'autonomie des jeunes adolescents. Malivoir.S et al. Presse Med 2016
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476021

Un document sur les modalités d'injection d'hydrocortisone par voie sous-cutanée a été mis en ligne:
http://crmerc.aphp.fr/insuffisance-surrenales-traitement-par-hydrocortisone/

Constitution des cohortes de patients Programme CEMARA

CEMARA
SBIM

Le réseau CEMARA a permis le recensement en France à la fin 2015 de près de 10 000 patients au sein des sites constitutifs du CRMERC

Libellés	Sites constitutifs CRMERC
Insuffisance hypophysaire non acquise *Posthypophyse ectopique*	**2055** *345*
Craniopharyngiome	**376**
Hypogonadisme hypogonadotrope congénital	**1023**
Syndrome de Silver Russell	**221**
Syndrome de Wiedemann Beckwith	**176**
Syndrome de Turner	**1011**
Insuffisance ovarienne prématurée	**1427**
Hypothyroïdie congénitale	**1419**
Maladie de Basedow (à début pédiatrique)	**327**
Puberté précoce périphérique (Mcune Albright, testoxicose)	**94**
Hyperplasie congénitale des surrénales	**1141**
Autres anomalies du développement sexuel	**1054**
TOTAL	**10844**

Grâce à l'action de la filière Firendo animée par Pr Jérôme Bertherat, 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 « Centre de compétence Firendo ». Des chargés de mission sont répartis sur tout le territoire et fournissent une aide majeure pour la saisie

des patients ce qui devrait permettre des études épidémiologiques de grande ampleur sur les MR en France. Chaque centre peut facilement avoir une extraction de ces propres données. Une charte de fonctionnement a été élaborée.
http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/

Recherche

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

Insuffisance hypophysaire non acquise, croissance

◆ Diabète insipide associé à insuffisance ante-hypophysaire congénitale

Le diabète insipide central néonatal avec ou sans adipsie est une maladie rare et complexe. Cette étude rétrospective menée à l'hôpital Robert Debré (AP-HP) a permis l'étude d'une cohorte de 12 patients avec un suivi médian de 8 ans. Dix de ces nouveau-nés présentaient une anomalie malformative cérébrale avec hypoplasie des nerfs optiques (n = 3), dysplasie septo-optique (n = 2), holoprosencephalie (n = 1), syndrome de post hypophyse ectopique (n = 3) et absence de la carotide interne gauche (n = 1).Tous les patients sauf un, ont présenté une insuffisance antéhypophysaire associée. Le diabète insipide a été transitoire chez 25% des patients. Les comorbidités étaient quasi constantes et l'équilibre thérapeutique était plus difficilement atteint chez les patients avec adipsie, avec des épisodes plus fréquents d'hyper et d'hyponatrémies. Les résultats permettent de souligner l'extrême fragilité de ces patients et les recommandations de prise en charge. Djermane A et al. J Clin Endocrinol Metab 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588450

◆ Génétique de l'insuffisance ante-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 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27820671

◆ Croissance et maladies chroniques

Retard de croissance et retard pubertaire sont souvent observés au cours des maladies inflammatoires chroniques. L'utilisation des biothérapies chez les patients atteints de maladie de Crohn permet un meilleur contrôle de l'inflammation et une amélioration de leur croissance à court terme. Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de ces traitements sur la taille adulte des patients. 61 patients suivis à l'hôpital Robert Debré pour maladie de Crohn et traités par biothérapie ont été inclus dans cette étude. Il a été montré que le traitement par anti-TNF alpha permet de freiner la perte staturale observée avant l'initiation du traitement. La taille finale des patients est dans la zone de la normale mais reste inférieure à la taille cible attendue. L'instauration plus précoce des biothérapies après le diagnostic de la maladie devrait à l'avenir améliorer le pronostic statural des ces patients. Bamberger S et al. PLoS One 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27636201

◆ Valeur de référence de l'IGF1 : comparaison de 6 immuno-assay

Dans cette étude mené chez 911 volontaires sains adultes âgés de 18 à 90 ans, 6 immuno-assay ont été évalués (iSYS, LIASON XL, IMMULITE, IGF1 RIACT, Mediagnost ELISA et Mediagnost RIA). La concordance des tests a été évaluée par paire par la méthode Bland-Altman et les IGF1 ont été évalués par des scores de déviation standard. Finalement les valeurs inférieures de la normale des 6 techniques de dosage étaient assez similaires en revanche les valeurs hautes de la normales pouvaient être très différentes, les concordances entre test étaient classées de modérées à bonnes.
Chanson P et al. J Clin Endocrinol Metab 2016 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167056

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ Les mouvements en miroir observés dans le syndrome de Kallmann sont associés à une anomalie de la décussation du tractus corticospinal.

Les mouvements en miroir (MM) sont souvent observés dans le syndrome de Kallmann par mutation du gène KAL1. Le mécanisme de ces mouvements anormaux était inconnu jusqu'à la découverte récente d'une anomalie de la décussation du tractus corticospinal au niveau du bulbe chez deux patients ayant un syndrome de Kallmann par mutation du gène KAL1 et des mouvements en miroir depuis l'enfance. Cette anomalie de migration des neurones du faisceau pyramidal a été démontrée par tractographie en tenseur de diffusion. Ces résultats confirment des données anciennes de neurophysiologie qui avaient proposé que les MM du syndrome de Kallmann étaient dus à une anomalie du control de la latéralisation des mouvements. Ils confirment également dans l'espèce humaine, le rôle majeur de l'anosmine dans le développement des neurites initialement découvert chez C. elegans. González et al. ESPE 2016 (article sous presse)

◆ Hypogonadisme hypogonadotrophique réversible et mutation Sox10

L'hypogonadisme hypogonadotrophique (HHC) avec une trouble de l'olfaction ou syndrome de kallmann (SK) est une pathologie apparaissant lors de la vie fœtale et persistant en post-natal, à la puberté et en post-puberté. Aujourd'hui on estime que 10% des patients avec un HHC et/ou SK ont une forme réversible. Dans cet article est décrit pour la première fois un HHC réversible chez un homme diagnostiqué à l'âge de 21 ans ayant une mutation de SOX10. Ce gène est impliqué dans le syndrome de Waardenburg associant une surdité. Maione L et al. Clin endocrinology 2016 *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27616149*

◆ Prévalence de la mutation du récepteur KISS dans une série de 603 patients avec hypogonadisme hypogonadotrophique

Dans cette large série de 603 patients, 399 hommes et 204 femmes, ayant un hypogonadisme hypogonadotrophique normosmique génotypés à l'hôpital Bicêtre, une mutation du récepteur de kiss a été identifié chez 2% des patients, du récepteur au Gnrh chez 4.7%, de TACR3 chez 2.6%. Plus rarement ont été mise en évidence des mutations du gène du GnRH (1,5%), de TAC3 (1%) et aucune de KISS1. Tous les patients ayant une mutation pour le récepteur KISS avaient une mutation bi-allélique responsable d'un phénotype plus sévère associant un micropénis et une cryptorchidie. Ces gènes sont finalement impliqués chez moins de 15% des patients, d'autres gènes restent à découvrir. Francou B et al. Hum Reprod 2016 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%2027094476*

◆ Syndrome de Kallmann par mutation FGFR1 et KAL1 détecté pendant la vie fœtale.

Le syndrome de Kallmann est une maladie qui peut s'exprimer lors de la vie fœtale. En effet dans ces observations sont rapportées la détection in utero par échographie d'un rein unique et d'une syndactylie chez 2 fœtus porteurs de mutation KAL1 et FGFR1 dont les grossesses avaient été induites. Ceci nous rappelle l'importance du conseil génétique dans cette pathologie et si besoin d'une surveillance fœtale ciblée. Sarfati J et al. Orphanet J Rare Dis 2015 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051373*

◆ Efficacité et inocuité de l'administration sous cutanée en continue en par pompe de gonadotrophines recombinantes comme traitement du micropénis en période néonatale.

Cette étude menée à l'hôpital Necker rapporte les résultats d'un traitement par FSL et LH recombinantes administrées, pendant les premiers mois de vie, par voie sous-cutanée en continu par pompe chez 6 patients suivis pour micropénis (4 ayant un hypogonadisme hypogonadotrope congénital, 1 un panhypopituitarisme et 1 une résistance partielle aux androgènes). Les résultats montrent la normalisation de la taille de la verge chez 5 patients, une augmentation significative des taux de testostérone, inhibine B et AMH. Il n'a pas été noté d'effets indésirables de ce traitement pendant la période d'administration. Stoupa A et al. Horm Res Ped (sous presse)

Craniopharyngiome

◆ Sécrétion post-prandiale de GLP-1 après une chirurgie bariatrique dans trois cas d'obésité sévère liée aux craniopharyngiomes

Les craniopharyngiomes sont des tumeurs cérébrales rares associées à une obésité sévère après chirurgie hypothalamique. Une méta-analyse a montré une perte de poids significative à 1 an après la chirurgie bariatrique chez ces patients, même si plus modeste que dans les causes communes de l'obésité. Nous avons émis l'hypothèse que cet écart pourrait s'expliquer en partie par les différences dans la sécrétion de GLP-1 après la chirurgie puisque les patients atteints de craniopharyngiome présentent un degré significativement plus élevé de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinisme que le contrôle commun des obèses. Nous rapportons trois cas de chirurgie bariatrique chez des patients présentant une obésité hypothalamique liée à des craniopharyngiomes. À 18 mois, la perte de poids moyenne était de 20 kg avec une diminution de la résistance à l'insuline. Avant la chirurgie, un repas d'essai standardisé montre l'abolition de la sécrétion de GLP-1 postprandiale chez tous les patients avec une restauration progressive chez les patients avec une chirurgie de pontage gastrique (GBP).Postprandial GLP-1. Bretault M Obes Surg 2016
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717797&

Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedmann

◆ Hypercortisolisme dû à un adénome hypophysaire associé au syndrome de Beckwith-Wiedmann.

Le syndrome de Beckwith-Wiedmann (BWS) est un syndrome de surcroissance avec un risque accru de cancer. La plupart des patients BWS présentent un défaut moléculaire dans la région 11p15 qui contient des gènes imprimés. BWS a été associé à des néoplasmes malins pendant la petite enfance. Les descriptions de tumeurs bénignes, en particulier chez les patients adultes, sont plus rares. Nous rapportons le cas d'un patient BWS avec adénome hypophysaire causé par la perte de méthylation (LOM) à ICR2 (locus CDKN1C / KCNQ1OT1). Des tests biologiques ont conduit au diagnostic d'hypercortisolisme dépendant de l'ACTH. L'IRM a montré un microadénome de l'hypophyse confirmant le diagnostic de la maladie de Cushing. L'analyse de la méthylation de l'ADN a révélé la LOM à l'ICR2 qui était en mosaïque dans les leucocytes du patient, mais était présente dans presque toutes les cellules de l'adénome hypophysaire. Le défaut épigénétique était associé à une mutation somatique USP8 dans l'adénome. L'adénome hypophysaire survient rarement chez les patients atteints de SPB. Cependant, le BWS devrait être considéré dans les cas d'adénome hypophysaire avec des signes mineurs et / ou majeurs de BWS. L'association entre des mutations ICR2 LOM et USP8 dans l'adénome est discutable. Brioude F et al. Horm Res Paeditr 2016
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255538

◆ Anomalies du sommeil

Description des anomalies du sommeil d'une cohorte de patients avec SRS Giabicani. E : En cours de publication

◆ Nouveaux mécanismes moléculaires

L'équipe de l'hôpital Trousseau a montré que 1% des patients SRS avec une épimutation de la région 11p15 peuvent avoir une délétion du centre d'empreinte, ce qui est important pour le conseil génétique. Habib WA et al Hum Mutat 2016 ; Giabicani E et al F Curr Opin Pediatr. 2016 et Soellner L et al. Clin Genet 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27701793 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27386972 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363536 http://www.radico.fr/fr/connaitre-radico/nos-cohortes-et-autres-programmes-associes/80-radico/146-radico-idmet http://www.imprinting-disorders.eu/

Hypothyroïdie congénitale

◆ Les gènes du développement de la thyroïde.

La dysgénésie thyroïdienne est la plus fréquente des causes d'hypothyroïdie congénitale (HC) dans les pays non carencés en iode. Elle s'associe à un large spectre d'anomalies du développement. Les nouvelles technologies en biologie moléculaire ont mis en évidence des formes monogéniques de HC. La transmission génétique ne semble pas être juste une transmission mendélienne, d'autres évènements génétiques contribuent probablement à la variabilité du spectre phénotypique. Cet article résume les étapes clé du développement de la thyroïde normale et fait une mise à jour des connaissances sur les gènes responsables et les mécanismes impliqués dans l'HC. Stoupa A et al. Endocrinol Metab Clin 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241962

◆ Borealin : Un nouveau gène impliqué dans les dysgénésies thyroïdiennes.

Cette étude rapporte le résultat du séquençage d'exome (whole exome sequencing) chez les membres de 3 familles consanguines et 134 autres patients atteints d'une dysgénésie thyroïdienne (DT). Cette analyse a permis de retrouver 3 nouvelles mutations faux sens p.S148F, p.R114Q and p.L177W dans le gène BOREALIN. Borealin est un composant majeur d'un complexe chromosomique jouant un rôle dans la mitose. L'étude fonctionelle de ces mutations n'a pas retrouvé de modification de la mitose mais un défaut d'adhésion et de migration des thyrocytes humains. Cette étude a permis donc d'identifier un nouveau gène, BOREALIN, impliqué dans les DT. Carré. A et al. Human Molecular Genetics (sous presse).
Prix Henning Andersen Award remis lors du congrès de l'ESPE Paris 2016 à Aurore Carré

◆ Augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France

Une augmentation des taux d'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) avait été décrite dans plusieurs pays. La situation en France des données du dépistage néonatal depuis le début des années 80 a été analysée avec étude en collaboration entre L'InVS et l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Les résultats confirment l'augmentation de l'incidence en France avec un nombre de patients avec glande en place en augmentation progressive. Barry Y et al. Ann Epidemiol 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775052

Maladie de Basedow à début pédiatrique

◆ Prise en charge de l'hyperthyroïdie fœtale et néonatale

L'hyperthyroïdie autoimmune fœtale et néonatale est une affection rare, sévère et transitoire. Cette article de revue propose un algorithme de prise en charge pendant la grossesse des mères et des fœtus à risque ainsi que pendant la période immédiatement post natale. J Léger. ESPE 2016. Horm Res Paediatr https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978517.

Syndrome de Turner

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

Cette étude nationale observationnelle a permis d'analyser les données auxologiques de 1490 patientes avec ST réparties en 6 sous groupes de caryotype : 45X0 (n=569), isochromosome Xq (n=283), 45X/46XX (n=223), XrX (n=101), présence Y (n=73), autres (n=241). A la naissance, le retard de croissance était plus marqué sur la taille que le poids (-1.2±1.1 vs -1±1.2 SDS). L'intensité du retard de croissance fœtal et postnatal, évalué respectivement à la naissance et à l'âge moyen de 8.6±4.1 ans, était plus sévère chez les patientes XrX, IsoXq et 45XO que celles avec 45X/46XX, présence de Y avec TN respectivement à -1.5±1.1, -1.3±1.2, -1.2±1.1, -0.9±1.2, -1.0±1.0 SDS, et déficit statural par rapport à taille cible respectivement à -2.7±1.1, -2.8±1.1, -2.4±1.1, -2.1±1.0 et -2.2±1.2 SDS. Ainsi cette étude a permis de montrer que le retard de croissance pré et postnatal dans le ST est lié au sous groupe de caryotype et donc au dosage génique sur le chromosome X aussi bien pendant la période fœtale que post natale. Fiot. E et al. Eur J Endocrinol 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744895

◆ Fertilité et déroulement de la grossesse : étude à partir de 480 patientes avec syndrome de Turner

La prévalence d'une grossesse spontanée chez les patientes avec un syndrome de Turner est méconnue. L'équipe du CRMERC a étudié une cohorte de 480 patientes Françaises, ayant consulté dans les hôpitaux de Reims, Brest, Marseille, Lyon et Paris entre 1999 et 2014. Les données ont été obtenues grâce à la base de données maladies rares CEMARA puis vérifiées dans les dossiers sources. Dans cette cohorte, 27 patientes (5.6%) ont eu 52 grossesses spontanées. Les deux facteurs prédictifs de la présence d'une grossesse spontanée étaient la présence de premières règles spontanées et d'un caryotype avec une mosaïque, c'est-à-dire la persistance dans un contingent de cellules de la présence de deux chromosomes X. Le diagnostic du syndrome de Turner était établi statistiquement plus tard chez les femmes ayant eu une grossesse spontanée par rapport aux femmes n'ayant pas eu de grossesse spontanée (âge médian et range 20 ans (0-45) versus 10 ans (0-64) p<0,01). Cette différence traduit probablement une forme plus modérée du syndrome de Turner chez les femmes ayant des grossesses spontanées. Le délai médian de conception était de 6 mois (entre 0 et 84 mois). Le taux de fausse-couche spontanée (FCS) était plus élevé avec16 FCS, soit 30.8% de la cohorte, versus 15% dans la population générale française. Le taux de césarienne était statistiquement plus élevé46.7% dans la cohorte, versus 21% en France. Une hypertension artérielle gravidique était notée dans 4 cas (13.3%), dont 2 cas (6.7%) sévères avec présence d'une pré-éclampsie. Il n'y a pas eu d'évènement de dissection aortique chez ces patientes d'âge jeune. Parmi les 17 enfants issus de ces grossesses dont les mères avaient un syndrome de Turner, 2 cas d'anomalie chromosomique avec présence de syndrome de Turner ont été identifiés. Il semble d'après cette étude que les grossesses spontanées auraient une évolution plus favorable qu'après un don d'ovocytes. Ces résultats serviront à améliorer les conseils à propos de la fertilité au quotidien en consultation chez les patientes avec un syndrome de Turner. Bernard V et al. Hum Reprod. 2016 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874361*

◆ Préservation de la fertilité chez les patientes avec syndrome de Turner.

Le syndrome de turner (ST), la plus fréquente des anomalies des chromosomes sexuels chez la femme, est associé de manière inévitable à une perte prématurée de la résèrve ovarienne. La question de l'infertilité et de la possibilité de préservation restent un problème essentiel chez ces patientes. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de recommandation sur la preservation de la fertinlité dans le ST. Cet article reprend les différentes options de préservation de la fertilité et les questions ethiques qui en découlent. Grynberg M et al. Fertil Steril 2016 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26677790*

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ Identification de nouveaux gènes candidats dans l'insuffisance ovarienne

Avant l'âge de 40 ans, 1% des femmes peuvent présenter une insuffisance ovarienne, les formes familiales représentent 4 à 30% des cas. Dans cette étude par une approche de séquençage nouvelle génération NGS, utilisant 19 loci dont de nouveaux gènes candidats. Parmi 100 patients génotypés, 40 variants dans 14 gènes ont été identifiés. Outre les gènes connus, NOBOX, FOXL2, SOHLH1, FIGLA, GDF9, BMP15, GALT ont été identifiés 3 nouveaux gènes canditats SMC1B et REC 8 impliqués dans le complexe cohésine lors de la méiose et LHX8, facteur de transcription. Sept patientes avaient un digénisme et dans ce cas un tableau plus sévère avec souvent une aménorrhée primaire, alors que celles avec un oligogénisme avaient plus souvent une aménorrhée «secondaire». Bouilly J et al. J Clin Endocrinol Metab 2016 *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603904*

◆ Insuffisance Ovarienne Prématurée : nouvelles perspectives sur la cause génétique et le spectre phénotypique

L'insuffisance ovarienne prématurée est une forme d'infertilité féminine, définie par la perte de l'activité ovarienne avant l'âge de 40 ans et caractérisée par une aménorrhée (primaire ou secondaire) avec des gonadotrophines élevées et un faible taux d'œstradiol. Cet article résume les connaissances actuelles sur la base génétique des IOP. Le rôle des modèles de souris dans la compréhension de la pathogenèse des IOP est discuté, et une liste complète des gènes candidats pour l'IOP est fournie. L'identification d'une base génétique pour les IOP présente de multiples avantages tels que l'identification des membres pré-symptomatiques de la famille qui peuvent recevoir des conseils et une cryoconservation des gamètes avant l'épuisement, un traitement personnalisé basé sur la cause de la maladie et une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques qui aide finalement au développement de traitements et de prises en charge améliorés.
Tucker EJ et al. Endocr Rev. 2016 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690531*

◆ 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). L'incidence cumulée de la reprise de la fonction ovarienne et les facteurs de risque arrêtant cette reprise au cours du suivi ont été déterminés dans une grande cohorte de femmes IOP. Cent dix sept patientes (23%) présentaient des caractéristiques de reprise de la fonction ovarienne. L'incidence cumulative de la grossesse était de 3,5% chez l'ensemble de la cohorte et de 15,3% chez les patientes ayant repris la fonction ovarienne. Cinquante-cinq patients (47%) ont eu un arrêt de leur reprise au cours de la période de suivi. Les niveaux élevés de FSH à l'évaluation initiale et l'âge plus avancé au diagnostic étaient des facteurs de risque pour l'arrêt de cette reprise. Bachelot A et al. Clin Endocrinol (Oxf)2016. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177971*

◆ ▲Variants de nucléotides MCM8 et MCM9 chez les femmes présentant une insuffisance ovarienne primaire :
Cette étude a identifié des variants de nucléotides dans les gènes codant pour MCM8 et MCM9, considérés comme impliqués dans la voie de réponse aux dommages à l'ADN et / ou impliqués dans le vieillissement reproductif MCM8 and MCM9. Desai S et al. J Clin Endocrinol Metab 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27802094

◆ Une application de la NGS pour les recherches moléculaires dans le syndrome de Perrault: étude de 14 familles et revue de la littérature
Le syndrome de Perrault (PS) est une affection autosomique récessive rare caractérisée par une surdité et une dysgénésie gonadique. Récemment, des mutations dans cinq gènes ont été identifiées: C10orf2, CLPP, HARS2, HSD17B4 et LARS2. Quatorze femmes index ont été incluses. Le dépistage dans quatre cas a été étendu à quatre membres de la famille présentant un phénotype PS. Pour quatre patients non apparentés (28,6%), des mutations causales ont été identifiées: trois mutations homozygotes dans C10orf2, CLPP et HARS2 et une mutation hétérozygote composée dans LARS2. Trois mutations hétérozygotes supplémentaires dans LARS2 et HSD17B4 ont été trouvées dans trois cas familiaux indépendants. Toutes ces mutations non sens ont été vérifiées par séquençage de Sanger. Les analyses de ségrégation familiale ont confirmé le diagnostic moléculaire dans tous les cas porteurs de mutations bialléliques. En raison de la NGS, l'analyse moléculaire a confirmé le diagnostic clinique de PS chez 28,6% de notre cohorte et quatre nouvelles mutations ont été trouvées dans quatre gènes Perrault. Pour les cas non résolus, le séquençage de l'exome devrait être effectué pour rechercher un sixième gène PS inconnu. Lerat J et al. Hum Mutat 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27650058

◆ Une cause rare d'insuffisance ovarienne prématurée : délétion du gène CPEB1
L'insuffisance ovarienne primaire (IOP) est une maladie rare dont la cause est identifiée dans 25% des cas. Il peut exister un antécédent de chimiothérapie ou de radiothérapie. Parmi les anomalies génétiques, les plus fréquentes sont une anomalie du chromosome X ou une pré-mutation du gène FMR1, gène impliqué dans le syndrome de l'X fragile. Le CRMERC a identifié chez une patiente avec une aménorrhée primaire, une délétion du bras long du chromosome 15, plus exactement la région 15q25.2. Dans cette région remaniée se trouvait un gène candidat CPEB1 pour Cytoplasmic Polyadenylation Element Binding Protein. Le modèle animal de la souris invalidée pour ce gène a montré son implication dans la méiose de l'ovocyte et le maintien du stock des follicules. Une cohorte de 191 cas sporadiques d'IOP et 68 cas familiaux ont été étudiés pour la recherche de la délétion de CPEB1, après exclusion d'une anomalie de l'X et d'une prémutation de FMR1. Deux autres cas présentent une délétion de CPEB1. Au total 3 cas (1.3% de la cohorte) de délétion ont été mis en évidence. Le mécanisme pourrait être le manque d'un allèle de ce gène (haploinsuffisance) qui mènerait à une nouvelle cause d'IOP dans l'espèce humaine. Cette étude souligne l'importance des nouvelles techniques d'analyse de l'ADN, de type CGH (Comparative Genomic Hybridization) array pour élucider des causes méconnues de maladies rares. Hyon C et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003306

◆ Compliance au traitement hormonal substitutif dans l'insuffisance ovarienne prématurée et impact sur la densité minérale osseuse
Nous avons mené une étude afin d'évaluer le devenir des femmes présentant une insuffisance ovarienne précoce, leur prise en charge médicale, la compliance au traitement et la densité minérale osseuse (DMO, cinq ans au moins après leur première évaluation. Cent soixante-deux patientes ont été évaluées. Soixante-neuf patients (42,6%) ont cessé leur THS pendant au moins un an pendant la période de suivi. La DMO à l'évaluation initiale et à la visite de suivi a été réalisée chez 92 patientes. Au début de l'évaluation, 28 patients (30%) avaient une ostéopénie et 7 (8%) avaient une ostéoporose. Lors de la deuxième évaluation, 31 femmes (34%) avaient une perte de DMO. En analyse univariée et multivariée, il y avait une perte significative de DMO fémorale chez les femmes qui avaient arrêté leur THS pendant au moins un an au cours du suivi. Cette étude renforce la nécessité d'un suivi spécialisé des patientes avec IOP. Bachelot A et al. PLos One (sous presse)

Formes rares de puberté précoce

◆ Gène MKRN3
Des mutations inactivatrices du gène MKRN3 ont été récemment rapportées dans des cas de puberté précoce familiale. L'étude réalisée à l'hôpital Robert Debré au sein du laboratoire du Pr Nicolas de Roux en collaboration avec les services cliniques a permis de préciser la fréquence des mutations dans les formes familiales (46%), de décrire 5 nouvelles mutations et de préciser le phénotype des patientes atteintes dont l'âge au début de la puberté est significativement plus jeune que les patientes non mutées. Il parait justifié de rechercher une mutation de MKRN3 dans les pubertés précoces familiales avec transmission paternelle ou s'il existe au moins 2 cas familiaux de PPC. Simon D et al. Eur J Endocrinol 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26431553

◆ Traitement des pubertés précoces centrales
L'intérêt et la tolérance d'une forme retard d'analogue au LHRH est présenté dans cette étude.
A 6-Month Trial of the Efficacy and Safety of Triptorelin Pamoate (11.25 mg) Every 3 Months in Children with Precocious Puberty: A Retrospective Comparison with Triptorelin Acetate. Zenaty D et al. Horm Res Paediatr 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603324

◆ Causes, diagnostic et traitement des pubertés précoces centrales.
Cet article de revue reprend les données actuelles sur la prise en charge des patients avec puberté précoce centrale.
Latronico. AC et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852255

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ Mise au point des dosages des profils stéroïdiens dans l'hyperplasie congénitale des surrénales par chromatographie liquidienne couplée à la spectrométrie de masse (LC-MSMS). Cette technique de dosage, réalisée sur le plasma, permet d'obtenir l'identification et la quantification des concentrations de 15 stéroïdes plasmatiques sur une quantité minimale de sang prélevé (500 microlitres). Cet article prouve son efficacité pour la détection et l'individualisation des différents stéroïdes dans l'HCS et impose sa supériorité par rapport aux techniques de dosages actuels (RIA), en permettant d'éviter des réactions croisées. Elle va très certainement s'imposer comme technique de référence dans les années à venir et ouvre des perspectives intéressantes en terme de suivi des malades et d'amélioration de la prise en charge. Travers S et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Travers+J+Steroid+2016*

◆ Influence complexe des gonadotrophines et des hormones stéroïdes sexuelles sur l'intervalle QT Durée
Nous rapportons ici l'influence combinée des hormones stéroïdes sexuelles et des gonadotrophines sur la durée de l'intervalle QT mesuré sur un ECG chez les sujets sains et les patients souffrant d'hyperplasie surrénale congénitale (HCS). Il était plus court chez les femmes ayant une HCS que chez les femmes témoins. En analyse multivariée chez les femmes, le rapport progestérone / œstradiol et les taux de FSH étaient liés à QTcF (r = 0,5; P <0,0001). Chez les hommes, la durée du QT était négativement liée au taux de testostérone libre et positivement aux niveaux de FSH (β = 0,34). Abehsira G J Clin Endocrinol Metab 2016 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167057*

Anomalies du développement sexuel

◆ Syndrome de résistance aux oestrogènes
Les estrogènes influencent de nombreux processus en physiologie, dont ceux concernant la reproduction. L'effet des estrogènes est principalement relayé via deux récepteurs, de la famille des récepteurs nucléaires que sont les récepteurs des estrogènes alpha (ERα) et beta ER (ERβ). Les gènes responsables de la synthèse de ces deux types de récepteur sont les gènes ESR1 et ESR2. Valerie Bernard et al. ont décrit la première famille atteinte d'un syndrome de résistance aux estrogènes. A ce jour, uniquement, 2 cas avaient été rapportés chez un homme en 1994 et chez une jeune femme en 2013. La famille décrite, dans un contexte de consanguinité, est algérienne. Elle comprend 2 sœurs et 1 frère atteints d'une mutation perte de fonction du récepteur ERα. Les deux sœurs ont présenté une absence de poussée mammaire, une croissance osseuse persistante à l'âge adulte liée à une absence de soudure de l'extrémité des os et un grand retard de minéralisation osseuse, avec de gros ovaires multikystiques. Les taux hormonaux d'estrogènes étaient 50 fois plus élevés que la norme, avec des taux de LH et de FSH à plus de 3 fois la norme. Le garçon présente une anomalie de migration testiculaire et un retard d'âge osseux. La mutation du récepteur est localisée dans le domaine de liaison du récepteur à l'hormone, région très conservée parmi les espèces vivantes. L'étude des parents a permis de montrer que cette mutation est de transmission autosomique récessive. L'étude fonctionnelle in vitro du récepteur a montré une diminution de transduction du message de l'œstradiol, d'environ 70 fois par rapport au récepteur sauvage. Aucune molécule testée dans ce modèle in vitro n'a permis d'avoir une action sur ce récepteur muté et donc de permettre une thérapeutique chez ces individus mutés. Les résistances aux estrogènes sont des pathologies tout à fait exceptionnelles mais le diagnostic doit être évoqué devant un taux plasmatique d'œstradiol très élevé, en l'absence de puberté. Bernard V et al. J Clin Endocrinol Metab 2016 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27754803*

◆ Mise en place d'un système de surveillance des indicateurs de santé de la reproduction
Des tendances à la baisse de la qualité du spermogramme dans certaines populations occidentales, avec par ailleurs des études sur des impacts reproductifs d'agents perturbateurs endocriniens ont été notés en santé humaine. Cependant, des études systématiques de surveillance à l'échelle européenne font défaut. Le réseau multidisciplinaire nommé HUman Reproductive health and Global ENvironment neTwork (HURGENT) vient d'être crée afin de surveiller des indicateurs de santé de la reproduction, en favorisant des collaborations en réseau. Une proposition de 23 potentiels indicateurs a été réalisée, basée sur la littérature scientifique, lors d'une exposition aux perturbateurs endocriniens. Cette étude concernera non seulement des maladies fréquentes, mais aussi des maladies rares comme des anomalies du développement sexuel et des troubles pubertaires. Le Moal J et al. Eur J Public Health. 2016 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26330492*

Protocoles de recherche clinique en cours

Insuffisance somatotrope, croissance et traitement par GH

◆ L'étude SAGhE se poursuit
Les données Européennes à long terme sont en cours d'analyse.

◆ Essai thérapeutique par la GH chez l'enfant et l'adolescent avec anorexie mentale et ralentissement sévère et prolongée de la vitesse de croissance
'L'essai clinique, contrôlé, randomisé en double aveugle, évaluant l'efficacité d'un traitement par hGH sur la vitesse de croissance staturale durant 1 an contre un placebo, et 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, est toujours en cours avec actuellement 80% des inclusions prévus

(Juliane Léger, Promotion AP-HP, inclusion des patients jusqu'en mars 2017). Les résultats assez spectaculaires sur la vitesse de croissance sur 10 patients traités en ouvert de l''étude initiale de type «preuve de concept» ont été montrés récemment lors de différents congrès.

◆ Traitement par hormone de croissance et concentrations sériques d'IGF-I.

Les recommandations actuelles de surveillance du traitement par l'hormone de croissance préconisent une mesure régulière des taux d'IGF-I au cours du traitement par GH et le maintien de concentrations sériques d'IGF-I dans des zones normales pour l'âge. Néanmoins peu d'études rapportent les résultats des valeurs d'IGF-I avec les doses habituellement utilisées entre 25 et 35 µg/kg/jour chez l'enfant. Une étude observationnelle rétrospective sur une dizaine d'années est actuellement en cours à l'hôpital Robert Debré à Paris et devrait permettre de montrer ces résultats.

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

Plusieurs laboratoires développent actuellement des formulations de GH à libération prolongée.
Etude internationale multicentrique (étude phase 3) menée dans approximativement 80 centres d'étude d'environ 20 pays, et incluant environ 189 sujets 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 unique. PROTOCOLE CP 4 005 – Laboratoire OPKO

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ Programme Européen de coopération sur la compréhension du contrôle neuroendocrinien de la reproduction humaine par déficit 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. La dernière réunion annuelle des investigateurs a eu lieu en mars 2016 à Budapest.

◆ 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 40 patients sur un effectif théorique de 45 patients, (inclusions terminées). 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 la femme.

Validation du concept chez la femme montrant que la kisspeptine réactive l'activité gonadotrope en cas d'hyperprolactinémie. Investigateur : Jacques 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 isolées 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 Jérome Bouligand (Laboratoire de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie) à l'hôpital Bicêtre et Gérard Tachdjian, hôpital Antoine Béclère, JF Deleuze (CNG).
Implémentation de la NGS sur les hypogonadismes hypogonadotrophiques sur le site de Bicêtre avec étude de 70 gènes (Jérome Bouligand). Etude de la prévalence de l'oligogénisme chez 600 patients avec hypogonadisme et syndrome de Kallman : Jacques Young et Jérome Bouligand

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

Investigateur: Jacques Young (hôpital Bicêtre), inclusion de 51 patients (inclusions terminées), analyse des données en cours.

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

Investigateur: Jacques Young (hôpital Bicêtre), inclusion de 70 patientes (inclusions terminées), analyse des données en cours.

◆ **Le déficit gonadotrope du syndrome PEPNS syndrome est du à une anomalie de la maturation des neurones GnRH.**
Le syndrome PolyEndocrinopathie-PolyNeuropathie (OMIM #616113) est du à une haploinsuffisance de DMXL2 qui code pour la rabconnectin-3. Ce syndrome décrit par l'équipe de l'hôpital Robert Debré, comprend une anomalie du contrôle du métabolisme du glucose, un déficit gonadotrope, une hypothyroïdie centrale et une polyneuropathie périphérique démyélinisante. La poursuite de la caractérisation du phénotype chez les souris ayant une invalidation conditionnelle de Dmxl2 dans les progéniteurs neuronaux a montré que le déficit gonadotrope était du à une résistance aux kisspeptins associée à une anomalie de la maturation des neurones GnRH. Ce mécanisme de déficit gonadotrope est nouveau. Ce travail mené au sein du laboratoire Inserm du Pr Nicolas De Roux confirme l'importance de la maturation postnatale des neurones GnRH pour le développement d'une fonction de reproduction normale chez l'adulte. Tata et al. ESPE 2016 (communication orale).

Craniopharyngiome

◆ **L'étude multicentrique nationale Cranioped** inclut depuis septembre 2011 des patients atteints de craniopharyngiome diagnostiqué avant l'âge de 18 ans en France entre 1990 et 2009.
Cette étude a pour objectifs d'évaluer 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. L'analyse des résultats devrait commencer prochainement (PHRC 2009. Delphine Zénaty, Hôpital Robert Debré et Stéphanie Puget, Hôpital Necker).

Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Wiedemann Beckwith

● 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 (voir lien sur le site RADICo)
Programme de la cohorte RADICo IDEMET sur les pathologies d'empreinte (coordonnée par le Pr Linglart et le Pr Netchine) (http://www.radico.fr/)

Grâce au réseau COST, l'équipe de l'hôpital Trousseau participe aux programmes de recherche europeens concernant les maladies liées aux anomalies de l'empreinte (voir lien sur EUCID.net)
Programme Européen de coopération sur la compréhension syndromes liées 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-Wiedmann, certains diabètes néonataux transitoires, certaines formes de puberté précoce).

● L'essai clinique ANASILPRA (PHRC national) est clos. Il concerne l'étude de l'intérêt d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase chez les enfants avec maturation osseuse excessive et anomalie de l'empreinte (Willi Prader et Silver Russell). Nous remercions tous les centres ayant collaboré, les analyses sont en cours d'évaluation et nous espérons vous les soumettre prochainement.
● Description d'une cohorte de patients avec une anomalie de DLK1, syndrome proche ou nouvelle étiologie moléculaire du SRS.

● Mise en évidence de nouvelles étiologies moléculaires de SRS et BWS (approche de haut débit par séquençage ciblé et exome).

● Evaluation cognitive et métabolique d'une cohorte d'adolescents et d'adulte 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.

●Participation à la mise en place d'une alliance mondiale de patients, de médecins et scientifiques autour du Syndrome de Silver Russell (http://silverrussellsyndrome.org).

●DASIRUWIBE pour la mise au point d'un diagnostic prénatal de SRS et BWS. Inclusions terminées, analyse en cours (Pr Netchine, investigateur principal).

●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 analyses sont en cours (PHRC, Pr Le Bouc et Dr Brioude, Principaux investigateurs).

Hypothyroïdie congénitale

◆ **Etat de santé des enfants issus de parents avec hypothyroïdie congénitale**
Des études expérimentales et des études épidémiologiques chez l'homme ont montré le rôle important du statut thyroïdien maternel pendant la grossesse sur le développement de l'enfant. Cette étude a été rendue possible grâce au suivi de la cohorte des patients dépistés lors des 10 premières années du dépistage néonatal en France et est actuellement en cours d'analyse (PHRC, Juliane Léger, Hôpital Robert Debré).

◆ Etude HYPOTYGEN (PHRC): Corrélation génotype-phénotype dans les hypothyroïdies congénitales : contribution de la génétique à la prise en charge précoce des patients.

Cette étude multicentrique nationale a inclus entre septembre 2013 et mars 2015 des patients diagnostiqués en France avec une hypothyroïdie congénitale (HC), non due aux troubles de l'organification de l'iode (PHRC 2012). L'objectif de l'étude est de décrire la population atteinte d'HC sur le plan phénotypique (clinique, radiologique, biologique) ainsi que sur le plan génétique, afin d'établir des corrélations phénotype-génotype et permettre un dépistage génétique précoce aux patients et leurs familles.

Au total 558 patients (enfants et adultes) ont été inclus et pour la majorité d'entre eux la plupart des données sont saisies dans la base de données CEMARA. Nous sommes maintenant dans la 2ème partie de l'étude qui concerne le recueil des données du suivi clinique des patients et les prélèvements des parents, ce qui va permettre l'étude moléculaire en « trio ». Les analyses moléculaires sont en cours et se font grâce aux méthodes de séquençage de haut débit (next-generation sequencing, NGS) et le panel des gènes HypothySeq mis en place et développé par notre équipe à l'institut IMAGINE à l'hôpital Necker Enfants Malades.

Investigateur Coordinateur : Michel Polak, Paris, Hôpital Necker Enfants Malades ; Responsable Scientifique : Mireille Castanet, Rouen.

◆ Avancées dans le « Brain-Lung-Thyroid » syndrome ou « Cerveau-Poumon-Thyroïde »

Le « Brain-Lung-Thyroid » syndrome (BLT, OMIM#610978) est une maladie rare caractérisée par une hypothyroïdie congénitale (HC), un syndrome de détresse respiratoire infantile et une chorée héréditaire bénigne. Il est dû à une haploinsuffisance du gène NKX2-1, qui code pour un facteur de transcription (NKX2-1) impliqué dans le développement de la thyroïde, du cerveau et du poumon. Nous avons étudié une cohorte de 36 patients avec HC et/ou symptômes pulmonaires et/ou symptômes neurologiques, mais sans mutation ni délétion de gène NKX2-1. Cela a été confirmé par le Séquençage direct du gène NKX2-1 par Sanger, l'analyse MLPA et la réalisation d'une CGH array. Nous avons sélectionné 8 patients, pour qui nous avons réalisé une analyse moléculaire par séquençage de l'exome (analyse en trio: enfant malade et parents, 24 exomes réalisés au total). L'objectif était de rechercher de nouveaux gènes qui pourraient être impliqués dans le syndrome BLT chez les patients sans anomalies de NKX2-1. Des résultats préliminaires de ce travail ont été présentés lors de congrès de l'ESPE à Paris1. Nous avons identifié de différents gènes candidats pour la pathologie et nous travaillons actuellement sur le rôle fonctionnel d'un de ces gènes. Ce projet était financé par la Fondation des Maladies Rares pour l'analyse par exome à la plateforme de Génomique à l'Institut IMAGINE et la SFEDP (Société Française d'Endocrinologie Pédiatrique : bourse de Master 2 Recherche, Dr Athanasia Stoupa).

Responsables du projet : Michel Polak, Aurore Carré, Athanasia Stoupa, Paris, Institut IMAGINE, Hôpital Necker Enfants Malades.

Genetic heterogeneity revealed by WES in a cohort of patients with Brain-Lung-Thyroid syndrome. Stoupa A et al, Oral communication, ESPE 2016

◆ Essai thérapeutique avec le TRIAC pour les patients atteints de syndrome d'Allan-Herndon-Dudley

Le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (SAHD), retard de développement lié à l'X, est une maladie très rare avec des manifestations neurologiques précoces, dés 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, un essai thérapeutique international de phase II, d'une durée d'une année, intitulé « Traitement par un analogue des hormones thyroïdiennes des patients porteurs d'un retard psychomoteur sévère secondaire à une mutation du transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8 : l'essai TRIAC - MCT8 »1. Les objectifs de l'étude sont de déterminer l'effet du TRIAC sur les taux sériques de T3 et des autres hormones thyroïdiennes, ainsi que sur les signes périphériques d'hyperthyroïdie et le phénotype neurologique.

En France, deux centres investigateurs participent à l'essai thérapeutique : 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 7 patients (3 au CHU de Toulouse, 4 à Necker) avec un âge moyen de 6,5 ans (1-12) ont été inclus. Un 8ème patient vient d'être inclus hors essai. Chaque patient est traité pendant une durée totale de un an avec le TRIAC, qui est administré par voie orale ou par la gastrostromie en augmentation progressive jusqu'à normalisation du taux des hormones thyroïdiennes dans le sang. L'analyse des résultats de cet essai est actuellement en cours, et nous allons évaluer les patients après 12 mois de traitement au printemps/été 2017. Un deuxième essai focalisé sur l'évolution neurologique à long terme sera mis en place par la même équipe, avec des résultats très attendus par les familles et les pédiatres qui accompagnent ces patients.

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

En dehors des études réalisées dans le Nord de l'Europe et en Chine, l'incidence de la maladie de Basedow chez l'enfant est peu connue. Une étude est actuellement en cours en collaboration avec Santé Publique France, en utilisant les données de l'Assurance Maladie et les données hospitalières issues du PMSI (CRC, Juliane Léger, Hôpital Robert Debré)

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 ante et post natale ainsi que de la taille adulte après arrêt du traitement par hormone de croissance, en fonction de sous groupes de caryotypes (E Fiot, Eur J Endocrinol 2016). Les pathologies congénitales et acquises, évaluées à un âge médian de 18,9 (16,1-25,3) ans dans cette étude observationnelle nationale montrent aussi des différences dans le risque et le délai de survenue en fonction des sous groupes de caryotypes (résultats préliminaires présentés lors de ESPE et SFE, article en préparation, Delphine Zénaty et al., 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.

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, Hôpital Robert Debré, JC Carel, analyse en cours).

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

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

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

Analyse par exome chez des patientes ayant une insuffisance ovarienne

◆ Préservation de la fertilité et oncofertilité

Facteur protecteur et facteur de prédictif de la fonction ovarienne chez les patientes traitées pour un cancer

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

Formes Rares de Puberté Précoce

◆ Épidémiologie des pubertés précoces d'origine centrale

En dehors des études réalisées au Danemark, l'incidence et l'évolution de l'incidence des pubertés précoces centrales sont peu connues. Une surveillance de l'incidence des pubertés précoces centrales est actuellement mis en place en France en collaboration avec l'InVS (Santé publique France), Jean Claude Carel et Juliane Léger et en utilisant les données de l'Assurance Maladie et les données hospitalières issues du PMSI.

◆ PuPsy

Le but de cette étude qualitative réalisée à l'hôpital Robert Debré est d'évaluer l'impact psycho-social de la puberté précoce chez des fillettes de 6 à 8 ans. L'étude a porté sur les entretiens réalisés chez 27 fillettes, 27 mères et 23 pères. Les premiers résultats retrouvent peu de retentissement chez les fillettes dans leur vie sociale ou sur leur rendement scolaire. Le développement mammaire précoce est l'élément physique le plus embarrassant rapporté par les fillettes. Elles expriment par ailleurs une appréhension du traitement éventuel. Le retentissement est plus important chez les mères marqué par une altération de la relation mère-fille et une crainte engendrée par l'âge précoce à la ménarche.

(Manuscript en préparation, Dominique Simon, hôpital Robert Debré).

Syndrome de Mac Cune Albright, Testotoxicose

◆ Etude de la présentation clinique et de l'évolution de 35 enfants avec un syndrome de McCune Albright.(D Zenaty. Hôpitaux Necker et Robert Debré)

◆ Devenir à l'âge adulte en termes de fonction gonadique, fertilité des femmes ayant eu une puberté précoce dans le cadre d'un syndrome de McCune Albright.

Evaluation chez 29 femmes. (Hôpital Bicêtre P Chanson, S. Salenave).

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ **Protocole NaCAH** dans le cadre d'un financement européen par l'IFCAH (Fonds de dotation pour la recherche sur l'hyperplasie congénitale des surrénales) obtenu en 2016. L'étude débutera au premier trimestre 2017.
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 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 coordonnée par le Dr Laetitia Martinerie, Hôpital Robert Debré, Paris, implique les services d'endocrinologie pédiatriques 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).

◆ **Evaluation des fonctions corticosurrénaliennes des femmes présentant un déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive par hypoglycémie insulinique et déplétion sodée**
(PHRC 2011. Pr Jacques Young et Dr Peter Kamenicky, Hôpital Bicêtre
Ouverture du recrutement mars 2013, Inclusions terminées, analyse des données.

◆ **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)
Publication d'une étude ancillaire sur le profil hormonal, la prévalence des inclusions testiculaire et analyse des spermogrammes.
Données en cours d'évaluation : sexualité et fertilité chez ces patients.

◆ **Étude prospective du déroulement et de l'issue de la grossesse chez les femmes traitées au début par la dexaméthasone pour l'hyperplasie surrénale congénitale :**
Pour prévenir la virilisation génitale pendant la vie fœtale des patients 21-OHD, un traitement prénatal avec dexaméthasone (DEX) a été proposé. Chez les mères traitées par DEX, les effets indésirables des glucocorticoïdes ont été signalés avec une fréquence et une intensité variables. Ces observations proviennent de cohortes rétrospectives et sont fondées sur des auto-questionnaires rétrospectifs. Cette étude permettra d'effectuer des recherches sur les résultats obstétricaux, endocriniens et métaboliques chez les femmes traitées au DEX. Il révélera la prévalence et l'ampleur du gain de poids, l'œdème, les stries, l'hypertension artérielle et le diabète gestationnel, décrire l'issue de la grossesse et la comparer à une population de référence et analyser l'axe corticotrope pendant et après la grossesse. Ceci améliore la prise en charge de ces femmes et la prévention des comorbidités.Research Project IFCAH : 2016 (Pr Anne Bachelot, Hôpital la Pitié Salpétrière) – En cours « Prospective study of pregnancy outcomes in women treated early by dexamethasone for congenital adrenal hyperplasia ».

Anomalies du développement sexuel

◆ **Intérêt de l'imagerie dans l'exploration des patients**
L'imagerie pelvienne a un rôle important dans la description phénotypique initiale des organes génitaux internes des patients avec anomalies du développement sexuel (ADS) ainsi que pour l'orientation diagnostique et dans le choix du sexe dans lequel élever ces patients. Cependant très peu d'études ont évalué l'intérêt de l'IRM pelvienne, technique coûteuse et contraignante et plus difficile d'accès, par rapport à l'échographie pelvienne.
L'équipe de l'hôpital Robert Debré a donc repris rétrospectivement les données des patients nés avec une anomalie de développement sexuel et une gonade palpable (afin d'exclure les hyperplasies congénitales des surrénales qui ne posent pas les mêmes soucis diagnostiques et d'orientation), ayant bénéficié d'une IRM pelvienne et d'une échographie pelvienne, ainsi que d'une cystoscopie per opératoire pour certains. Quarante-six patients ont été inclus. Les résultats montrent que l'échographie pelvienne et l'IRM ont la même sensibilité et spécificité dans la détection des organes génitaux internes (utérus et grandes cavités à point de départ rétro-urétral). La seule supériorité de l'IRM pelvienne réside dans la détection des petites cavités à point de départ rétro-urétral, mais qui n'ont aucune significativité en terme d'orientation de choix de sexe et de pronostic ou prise en charge chirurgicale. L'intérêt de l'IRM pelvienne dans l'exploration des ADS avec une gonade palpable est donc discutable (Dr Laetitia Martinerie, en collaboration avec l'équipe d'imagerie et de chirurgie du Pr Alaa El Ghoneimi, hôpital Robert Debré, Paris).

◆ Description et évaluation génétique des patients avec ovotestis, 46,XX, SRY négatif. :

Le mécanisme génétique à l'origine des ovotestis apparu chez des patients 46,XX, ne comportant pas de translocation du gène SRY (soit 80 % des ovotestis) reste à ce jour méconnu. L'équipe de l'hôpital Robert Debré a repris les dossiers des 11 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. 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 sont actuellement en cours.

(Dr Laetitia Martinerie, hôpital Robert Debré, Paris).

Les Associations de Patients

Comme chaque année, des rencontres entre les représentants des Associations et les professionnels de santé sont organisées lors du séminaire annuel d'Endocrinologie Pédiatrique de janvier à l'Institut Pasteur
http://endocrinologie-enfant.net/

Actualités

Association AGAT : Le 14 janvier 2017 prochain, la journée nationale de l'association aura lieu, avec une présentation orale à propos des séances d'éducation thérapeutique par l'équipe de l'Hôpital Saint-Antoine concernant la prise en charge et l'autonomisation des patientes avec un syndrome de Turner à l'âge adulte.

Association AFIF SS/PAG : La convention 2016 a eu lieu le 15 octobre à Disneyland Paris et a regroupé plus de 400 participants venant de 18 pays. Organisée par les associations françaises et belge (AFIF SSR/PAG, CPG et asbl ALICE), l'équipe médicale, paramédicale et de recherche de Trousseau y a largement participé.

Les réunions 2017 sont sur les sites des associations :

Association Grandir
http://grandir.asso.fr

Association Craniopharyngiome
http://www.craniopharyngiome-solidarite.org/

Association Assymcal (syndrome de Mac Cune Albright)
http://www.assymcal.org/

Association AFIF SSR/PAG (syndrome de Silver Russell)
www.silver-russell.fr/

Association Vivre sans Thyroïde
https://www.forum-thyroide.net/

Association AGAT (syndrome de Turner)
www.agat-turner.org/

Association Surrénales
www.surrenales.com/

Association Vivre sans thyroïde
https://www.forum-thyroide.net/

Comité de rédaction

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