

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



N°8
Décembre 2018

Sommaire

Editorial	Page 1
Deux prix prestigieux	Page 2
Réunions Scientifiques	Page 2
PNDS et recommandations de prise en charge	Page 3
Education thérapeutique et documents utiles	Page 3
Cohortes de Patients (Programme CEMARA)	Page 4
Recherche - Publications du CRMERC	Page 6
Protocoles de Recherche clinique en cours	Page 14
Les Associations de Patients	Page 18

Editorial

Comme tous les ans, nous souhaitons vous faire partager les principales réalisations de l'année ainsi que les projets en cours ou à venir de notre CRMERCD et nous espérons que ces informations vous seront utiles.

Nous avons aussi tenu à vous proposer cette année, comme nous le faisons depuis 2016, une synthèse des conférences les plus importantes de l'ESPE 2018 qui s'est tenu à Athènes et qui sont en ligne sur le site "Endocrinologie Développement" <http://endocrinologie-enfant.net/>.

Nous sommes attentifs aux objectifs du 3ème Plan National Maladies rares 2018-2022, lancé en juillet 2018, qui met l'accent sur la nécessité de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques ainsi que de faciliter l'accès aux traitements utiles et/ou innovants. Ce plan réaffirme le rôle accru des Filières de santé pour coordonner les actions avec les différents acteurs et les centres Européens MR. Nous souhaitons que nos actions futures contribueront à ces objectifs.

En cette fin d'année, toute l'équipe du CRMERCD «pédiatrique et adulte» se joint à nous pour vous souhaiter de très belles fêtes de fin d'année et nos meilleurs vœux pour 2019 pour vous et vos proches.

Bonne lecture et bien amicalement à toutes et à tous.

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

Deux PRIX prestigieux de l'ESPE 2018 qui récompensent deux médecins chercheurs du CRMERCD



Prix Andrea Prader pour le Professeur Yves Le Bouc

Ce prix, le plus prestigieux de l'ESPE, récompense les travaux du Pr Yves le Bouc, dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique, et témoigne de son excellence et de son rayonnement dans ce domaine pour l'enseignement et la recherche. Professeur émérite de Physiologie à Paris Sorbonne Université (SU), membre de l'Académie de Médecine et ancien chef de service de l'unité d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau, il est membre du centre de recherche Inserm-SU dans l'équipe "système des IGF, croissance fœtale et postnatale" (U-938). Ses recherches sont centrées sur les anomalies de la croissance fœtale, particulièrement sur les anomalies génétiques et épigénétiques du système IGF impliquées dans la physiopathologie des retards de croissance et des syndromes de croissance excessive et sur les conséquences à long terme de ces anomalies de croissance fœtale. Il a été parmi les tous premiers à séquencer les gènes d'IGF-I et d'IGF-II et a montré l'existence de plusieurs promoteurs à l'origine de l'expression d'IGF-II. Son équipe a réalisé plusieurs KO des gènes des IGFBP chez la souris et surtout celui du récepteur des IGF de type 1 montrant l'implication de sa

signalisation dans la longévité mais aussi l'impact d'IGF-I dans le développement hypothalamique somatotrope en fonction de la nutrition périnatale et leurs conséquences cardio-métaboliques ultérieures. Il s'intéresse de plus aux mécanismes hormonaux et génétiques de la petite taille des pygmées.

Prix de la recherche pour le Docteur Laetitia Martinerie

Ce prix européen, qui récompense les travaux de recherche de pédiatres exerçant depuis moins de 5 ans dans une position de sénior, a été décerné cette année au Dr Laetitia Martinerie, hôpital universitaire Robert Debré à Paris. Il récompense ses travaux dans le domaine de la régulation hormonale de l'homéostasie hydrosodée du nouveau-né, en situation physiologique et pathologique (prématurité, RCIU) (INSERM U1185). Ses travaux ont montré l'existence d'une fenêtre temporelle tissu-spécifique en période périnatale pour l'activation des voies de signalisation corticostéroïdes. Ainsi la voie minéralocorticoïde serait privilégiée au niveau du poumon pour permettre la réabsorption du liquide pulmonaire alors qu'elle serait réprimée (absence d'expression du récepteur MR) au niveau du rein pour faciliter l'élimination de l'excès de fluide. A l'inverse, la voie de signalisation glucocorticoïde serait active au niveau rénal à la naissance favorisant des mécanismes de régulation épigénétique, mais pouvant avoir, en cas d'excès d'activation, des conséquences à court et long terme. Ces travaux se poursuivent actuellement par l'étude de l'impact de la prématurité et du RCIU sur la mise en place de ces voies de signalisation.

En parallèle, une étude translationnelle (PHRC PREMALDO) menée chez le nouveau-né prématuré, a montré l'existence d'une expression transitoire du récepteur MR chez le grand prématuré alors que la biosynthèse d'aldostérone est encore faible, suggérant une fenêtre thérapeutique potentielle pour une supplémentation par Fludrocortisone afin d'éviter les pertes urinaires de sel majeures de la période néonatale. Ceci est actuellement évalué dans le cadre d'une étude prospective randomisée chez le prématuré de moins de 32 SA (PHRC MINIPREM).

Réunions scientifiques

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

• Réunions de Concertation Pluridisciplinaires

- Les équipes du CRMERCD organisent régulièrement des RCP sur les anomalies de la croissance et/ou du développement. Cette réunion **Endocrinologie Croissance et Développement** permet de discuter des **dossiers pédiatriques ou adultes complexes** pour lesquels vous souhaitez un avis ou que vous souhaitez partager du fait de leur particularité. Les dossiers à présenter sont à proposer à l'organisateur de la RCP 48H au moins avant la RCP. Les dates des prochaines RCP sont disponibles sur le site internet du CRMERCD (<http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2018/10/REUNIONS-SCIENTIFIQUES-2018-2019.pdf>).

- L'équipe du CRMERCD sur Anorexie Mentale chez l'enfant prépubère organisera à partir de Janvier 2019, sur un rythme trimestriel, une RCP. Les dossiers complexes de troubles du comportement alimentaire (type restrictif) de l'enfant avec, dans la majorité des cas, un ralentissement de la vitesse de croissance staturale, un retard pubertaire ou un arrêt de progression de la puberté, pourront y être discutés. Si vous souhaitez être tenus informés des dates à venir et/ou y présenter un dossier, vous pouvez adresser un mail au Dr Anne Bargiacchi, service de pédopsychiatrie à l'hôpital Robert Debré à Paris (anne.bargiacchi@aphp.fr).

- **Le PNDS sur Insuffisance Ovarienne Prématurée**

Ce travail a débuté au sein du CRMERCD avec l'aide de la société Qualees (coordination par Pr Sophie Christin-Maitre).

- **Actualisation du PNDS Turner** : le PNDS sur le syndrome de Turner a été édité sur le site de HAS en 2008. Un travail est en cours par le CRMERCD pour l'actualiser.

- **Consensus sur le syndrome de Silver Russell** : après la publication en 2016 du premier consensus international sur le syndrome de Silver Russell (<https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.138>), les associations de patients de différents pays du monde, dont l'association AFIF SSR/PAG ont élaboré, en collaboration avec les médecins ayant rédigé ce consensus, un document résumé et plus accessible pour les familles. Ce document déjà traduit en plusieurs langues, a été traduit en français par les membres de l'AFIF SSR/PAG et le résumé simplifié de ce consensus peut être téléchargé sur le site de l'AFIF (<http://silver-russell.fr/prise-en-charge/recherche/>).

Education thérapeutique et documents utiles : Actualités 2018

- **Prévention des complications somatiques et soutien psychologique chez les patientes adultes avec un syndrome de Turner**

L'ETP a été autorisée par l'ARS en 2014 à l'hôpital Saint Antoine. Cet ETP vient d'être « relabellisée » lors de la dernière évaluation quadriennale en 2018. L'objectif est de mieux impliquer la patiente avec un syndrome de Turner dans son parcours de soin, grâce à une meilleure connaissance des composantes de la maladie, afin d'améliorer l'adhésion au suivi des différents aspects de la pathologie et d'aider à l'acceptation de cette pathologie chronique. A cette occasion, les modalités des séances avec un bilan éducatif partagé ont été revues, lors du passage en hospitalisation de jour : les séances de groupe autour d'ateliers thématiques (somatique, cardiologie, fertilité, diététique) sont maintenant ouvertes aux patientes atteintes du syndrome qui désirent participer et qui sont suivies en dehors du service. Plus d'information sur les dates des séances sur le site (<http://endocrino-sat.aphp.fr/education-therapeutique/etp-le-syndrome-de-turner-a-lage-adulte/>).

- **Comment faire les injections d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie sous cutanée**

Ce document, très utile pour les patients et les familles, a été rédigé par Lydie Gautheret, infirmière d'éducation thérapeutique à l'hôpital Robert Debré à Paris (<http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2018/11/Fiche-def-Hydrocortisone.pdf>). Tous les patients peuvent bénéficier d'une ETP personnalisée (demande à faire auprès de Lydie Gautheret : lydie.gautheret@aphp.fr).

- **Cartes d'urgence**

Des nouvelles cartes d'urgence ont été générées pour certaines MR en France. Elles ont été éditées par le ministère de la Santé. Deux cartes ont été rédigées par les équipes du CRMERCD : Insuffisance surrénale pédiatrique (<http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2018/10/Carte-urgence-surrenale-MR-France-pages-assemblees-2.pdf>), et Syndrome de Silver Russell (cartes à demander auprès du secrétariat du Pr I Netchine, Hôpital Trousseau).

- **Transition : Un programme labellisé par l'ARS autour de la transition existe depuis plusieurs années dans le service d'endocrinologie de la Pitié Salpêtrière**

Il est organisé par S Malivoir, psychologue clinicienne. Il permet aux jeunes adultes à la fois d'avoir un diagnostic éducatif sur la base de leur histoire pédiatrique, de leur permettre d'acquérir des nouvelles compétences en matière de relation aux soignants et autour de leur maladie; enfin, un suivi est proposé afin de conforter leur prise en charge. Ce programme s'inscrit dans une réflexion sur du long terme du CMERCD autour de la thématique de la transition en endocrinologie.

- **Cette année, le premier textbook sur la Transition** édité par Karger (Eds Polak et Touraine) vient d'être mis à disposition de la communauté médicale.

- **Liens utiles**

ETP de la Filière Firendo: <https://etpmaladiesrares.com/maladies-rares-endocriniennes/>.

Transitions interfilières: <https://transitionmaladiesrares.com/>.

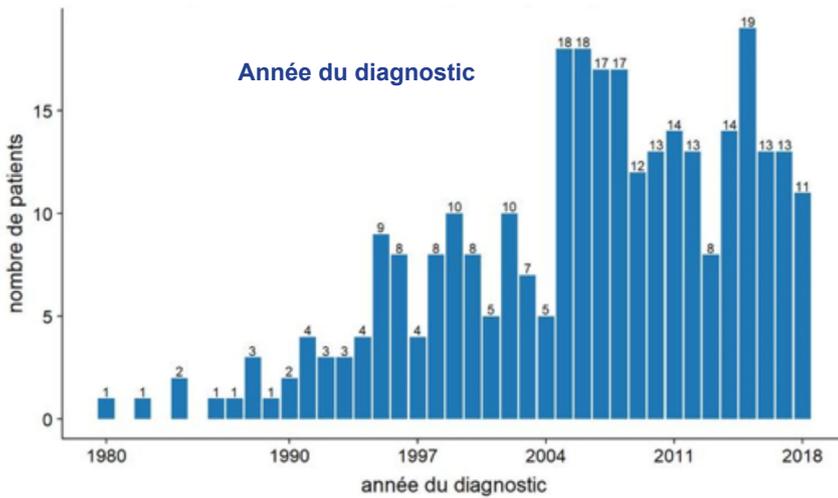
Constitution des cohortes de patients Programme CEMARA

• Apport de l'enregistrement systématique des patients avec Maladies Rares : Exemples de données extraites du Programme CeMaRa au sein des sites constitutifs du CRMERCD

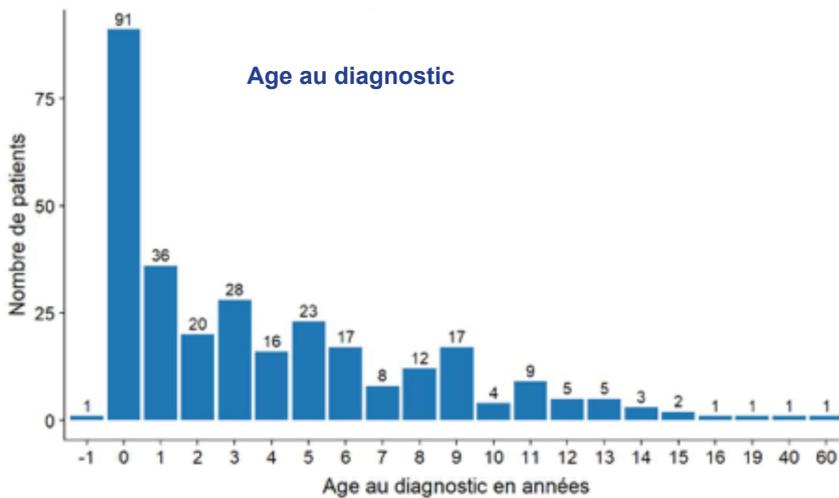
Les sites constitutifs du CRMERCD enregistrent tous leurs patients *Maladies Endocriniennes Rares Croissance et Développement* depuis 2007. Nous avons ainsi pu extraire quelques données préliminaires intéressantes sur le syndrome de post hypophyse ectopique et le syndrome de Turner.

• Syndrome de post hypophyse ectopique

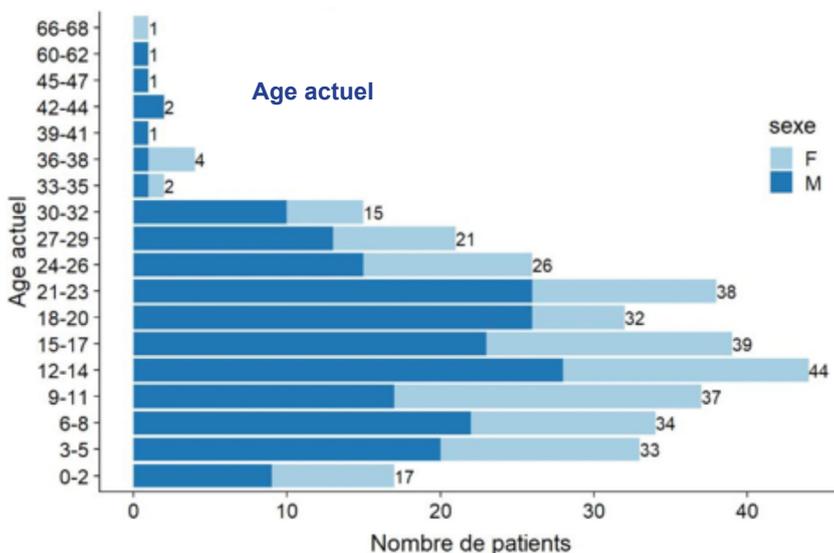
Après exclusion des « patients doublons » entre les services pédiatriques et les services adultes, nous avons pu identifier jusqu'au 3ème trimestre 2018, 348 patients.



L'histogramme de l'année du diagnostic nous a permis de connaître précisément pour 301 patients le nombre de patients diagnostiqués par an au sein de nos sites constitutifs de notre CRM (AP-HP), avec ces dernières années environ 15 nouveaux patients diagnostiqués par an,



La médiane de l'âge au diagnostic était de 3 ans pour cette cohorte de patients avec 91 patients (30%) diagnostiqués lors des premières semaines de vie et seulement 15 patients diagnostiqués après l'âge de 15 ans.

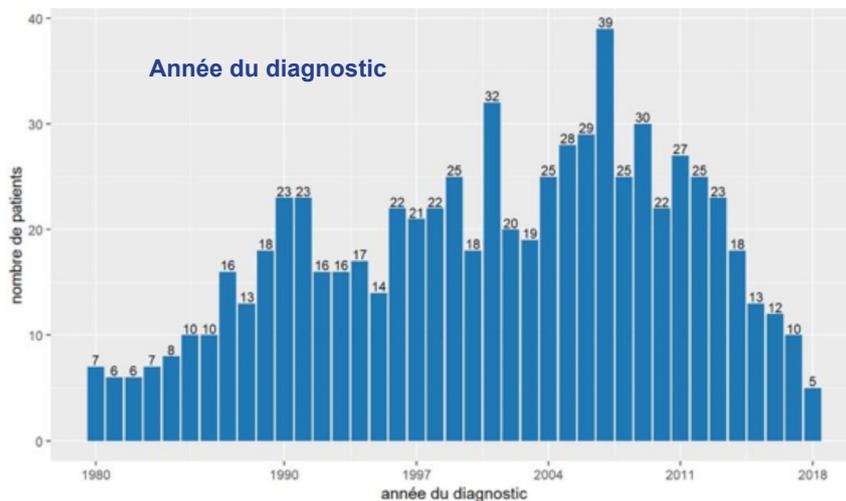


L'âge actuel médian en 2018 est de 15 ans avec une prédominance masculine (60%).

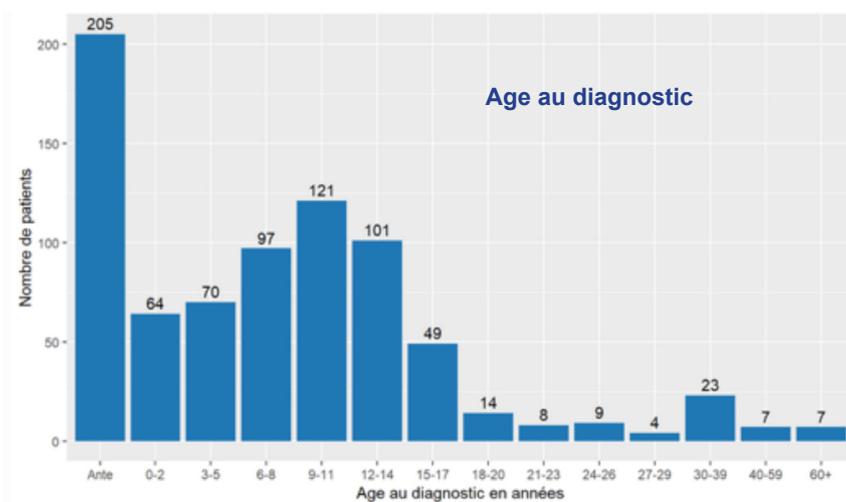
• Syndrome de Turner

Après exclusion des « patients doublons » entre les services pédiatriques et les services adultes, nous avons pu identifier jusqu'au 3ème trimestre 2018, 779 patients.

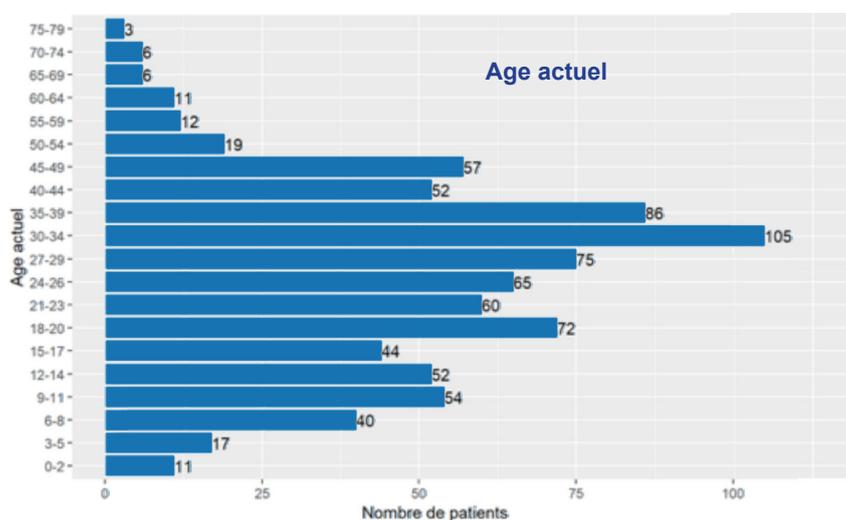
La médiane de l'âge au diagnostic était de 8 ans pour cette cohorte de patients.



Le diagnostic anténatal avait été porté chez 205 patients (26%). Le diagnostic a été porté après l'âge de 15 ans chez 121 patients (16%). Il est à noter que 36 patients ont été diagnostiqués entre 25 et 40 ans probablement au cours de l'évaluation d'une infertilité.



L'âge actuel médian en 2018 est de 27 ans.



Grâce à l'action de la Filière Firendo, ce type d'analyse pourra bientôt être réalisé sur des données nationales ce qui devrait permettre d'avoir des données épidémiologiques précises sur les MR endocriniennes ainsi que d'organiser et d'augmenter les programmes de recherche sur les MR.

• Pathologies rares d'empreinte

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 les pathologies rares d'empreinte. Grâce à RaDICO, la cohorte de patients étudiés nous permettra de mettre à jour les conséquences métaboliques de ces pathologies d'empreinte. Les premiers patients ont été inclus en 2018. Programme de la cohorte RaDICO IDEMET sur les pathologies d'empreinte (coordonnée par le Pr Linglart et le Pr Netchine) (<https://www.radico.fr/fr/>).

L'équipe de Trousseau est également impliquée dans le recensement des registres de maladies rares au niveau européen « The current landscape of European registries for rare endocrine conditions. Ali SR et al. Eur J Endocrinol. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407922>).

Les principales thématiques publiées en 2018 par les équipes du CRMERCD sont résumées ci-dessous

Insuffisance somatotrope, Croissance, Traitement par GH

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

- Augmentation du risque de tumeurs osseuses après traitement par GH sur la cohorte Française

La potentialité du rôle carcinogénique de la GH avait été soulevée antérieurement. Cette étude a analysé le risque de survenue d'une tumeur osseuse au sein de la cohorte de 6874 patients ayant reçu un traitement par GH dans l'enfance pour insuffisance somatotrope isolée ou déficit statural en relation avec un petit poids ou taille de naissance et âgés de 28.4 ± 6.2 ans au moment de l'étude. Un nombre significativement plus important de tumeur osseuse par rapport à celui attendu a été relevé : 5 vs 1.4. (ostéosarcome n = 3, sarcome d'Ewing n = 1, chondrosarcome n = 1). Seul un de ces 5 patients avait reçu des doses très élevées de GH (60 µg/kg/j). Cette étude a permis de souligner le risque de survenue de tumeur osseuse alors qu'il n'existe pas de risque total augmenté de survenue de cancer d'autres types. Le mécanisme lié à cette association reste à élucider. *Poidvin A et al. Cancer Medecine 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29905027>)*.

- Etude sur le risque de méningiome, évalué sur la cohorte Européenne SAGhE

Le risque potentiel de survenue de méningiome après traitement par GH chez l'enfant avait été soulevé dans des études antérieures. Cet aspect a été étudié chez 10 402 patients au sein de la cohorte SAGhe issue de 5 pays Européens. Un nombre important de méningiomes (n = 38, dont 30 méningiomes bénins) a été identifié avec un risque de survenue très augmenté par rapport à ce qui était attendu (70 fois plus élevé). Ce risque était lié au risque élevé chez les patients ayant reçu une radiothérapie (la plupart crânienne ou craniospinale) pour tumeur maligne, alors qu'aucun risque particulier n'a été observé chez les patients sans antécédents de radiothérapie. Le risque n'était pas lié à la dose, ni à la durée du traitement par GH. Ces résultats soulignent que le risque observé de survenue de méningiome n'était pas lié au traitement par GH mais à la radiothérapie cérébrale. *Swerdlow AJ et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30137467>)*.

◆ Les données de sécurité du traitement par hormone de croissance durant l'enfance : les résultats du programme GeNeSIS : étude prospective observationnelle

Cette étude rapporte l'incidence des effets secondaires du traitement par hormone de croissance (mortalité précoce, diabète, néoplasie, accident vasculaire cérébral) chez 22.311 enfants traités par GH (827 sites dans 30 pays) et suivis dans le programme GeNeSis pendant le traitement par hormone de croissance. Etude observationnelle prospective menée entre 1999 et 2015. L'incidence de mortalité, de diabète et de cancer a été comparée à celui dans la population générale. Parmi les patients analysés, 63% avaient un déficit en GH, 13% une petite taille idiopathique et 8% un syndrome de Turner. La moyenne de suivi était de 4.2 ± 3.2 ans. Aucun patient n'a été suivi après l'arrêt du traitement par GH.

Quarante-deux décès ont été rapportés chez les patients suivis, avec un ratio de mortalité de 0.61 (0.44-0.82) ; le ratio de mortalité était élevé chez les patients ayant un déficit en GH séquentiel d'un cancer (5.87 53.21-9.85). Dix-huit patients ont développé un diabète de type 2 ; le ratio d'incidence était élevé (3.77 (2.24-5.96) mais 72% des patients avaient des facteurs de risque de diabète. Chez les patients sans antécédent oncologique, 14 cas de premiers cancers ont été diagnostiqués (ratio 0.71 (0.39-1.2)). Les seconds cancers sont survenus chez 31/622 (5%) des patients avec un antécédent tumoral et une récurrence de tumeur intra crânienne chez 67/823 patients (8%). Les 3 patients avec accidents vasculaires hémorragiques avaient des facteurs de risques.

Cette étude montre l'absence de sur-risque de mortalité, d'AVC hémorragique ou de premier cancer chez les patients pendant le traitement par GH en l'absence de facteurs de risque préexistants. L'incidence de diabète de type 2 est plus élevée que dans la population générale mais la majorité des patients avaient d'autres facteurs de risques *Child JC et al. JCEM 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219920>)*.

◆ Traitements combinés par GH et analogues au GHRH chez l'enfant prépubère avec petite taille idiopathique

Cette étude dont l'investigateur principal est le Pr Jean-Claude Carel à l'hôpital Robert Debré rapporte l'effet potentiellement délétère des traitements combinés par rapport au traitement par GH seul sur l'augmentation d'incidence de fractures osseuses. *I Bennabad et al. Endocr Connect. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29669803>)*.

◆ Les Algorithmes pour définir une anomalie de la croissance : validation externe

La surveillance de la croissance a pour objectif de permettre de dépister la survenue d'une anomalie de la croissance. Les 7 algorithmes publiés à ce jour pour définir une anomalie de la croissance n'avaient jusqu'à présent qu'un faible niveau de validation. Les équipes de recherche en épidémiologie de Barbara Heude et de Martin Chalumeau, en collaboration avec des équipes cliniques Parisiennes, ont analysé la sensibilité, la spécificité et le temps théorique qui aurait permis un diagnostic précoce pour chacun des 7 algorithmes chez des patients avec syndrome de Turner (n = 112), avec insuffisance somatotrope en relation avec syndrome de post hypophyse ectopique (n = 163) ainsi que des patients avec maladie cœliaque (n = 66). L'algorithme

de Grote ([Grote et al. Arc Dis Child. 2008 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908714](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908714)) apportait la meilleure spécificité (>98%) et sensibilité, pour la maladie cœliaque (4.6%), le syndrome de Turner (40%) et l'insuffisance somatotrope (54%). Cependant le temps qui aurait permis un diagnostic plus précoce pourrait être plus court ce qui souligne la nécessité de développer d'autres algorithmes plus performants. Scherdel P et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30137417>).

◆ **Managing Transition in Patients Treated with Growth Hormone**

Cet article est le résumé des discussions qui ont eu lieu autour du thème de la transition; notamment en cas de déficit en GH. Ce symposium était organisé par les Laboratoires Merck. Les expériences pédiatriques et adultes ont été présentées, les parcours de soins possibles, les limites à la prise en charge et au maintien du traitement sont discutés. Hauffa BP et al. *Front Endocrinol.* 2017 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29312142>).

◆ **Encore trop peu ou trop tard ? 10 ans de suivi de patients traités par hormone de croissance: résultats des données de l'étude internationale NordiNet®**

Les données analysées sont celles de patients suivis dans le registre international NordiNet® réalisé entre 2006 et 2015 en République Tchèque, France, Allemagne, Serbie et Montenegro, en Suisse et au Royaume Unis. Les patients étaient traités par GH soit pour un déficit en GH, un retard de croissance pré et post natal ou dans le cadre d'un syndrome de Turner. Les patients ont été divisés selon l'âge au début du traitement (précoce, moyen ou tardif). Environ 1/3 des enfants traités étaient des filles. L'âge au début du traitement était significativement plus jeune chez les patients avec déficit GH ou RCIU en République Tchèque et en Allemagne. Dans les autres pays 40 % des enfants ont débuté tardivement le traitement par GH (les filles après 10 ans, les garçons après 11 ans). Les doses de GH étaient dans les recommandations pour les déficits en GH et les RCIU mais en dessous des doses recommandées pour le syndrome de Turner en France depuis 2011. Ces résultats montrent la nécessité d'identifier plus tôt le retard statural chez les enfants et optimiser la dose chez les patientes avec syndrome de Turner. Polak M et al. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29652668>).

◆ **« Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults »**

Participation de l'équipe de Trousseau à un consensus de la « Growth Hormone Research Society sur les biomarqueurs utilisés pour évaluer l'action des traitements par hormone de croissance. Johannsson G et al. *Endocr Connect.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483159>).

Anorexie mentale

◆ **Refeeding in Anorexia Nervosa**

Dans cet article rédigé par les équipes de l'hôpital Robert Debré, les différentes approches de renutrition dans l'anorexie mentale sont abordées (quel lieu, par quelle voie, à quelle rapidité...), ainsi que comment choisir entre elles, en tenant compte des précautions ou des effets potentiels des traitements médicamenteux et non médicamenteux, dans le but de définir de meilleures stratégies de prise en charge dans notre pratique clinique. Par ailleurs, les risques de « sous-nutrition » et du maintien trop prolongé à un poids inférieur au poids minimum de bonne santé, maintenant mieux identifiés (en particulier sur la croissance staturale, le développement pubertaire, et la minéralisation osseuse pour les enfants et jeunes adolescents), sont explicités. Enfin, nous montrons que les études les plus récentes 1/ soulignent l'importance d'une prise de poids précoce pour la récupération à long terme dans l'anorexie mentale 2/ vont dans le sens d'un changement de pratique, avec un passage d'une approche conservatrice (renutrition lente et progressive) à une renutrition plus rapide (« High Calorie Refeeding ») 3/ confirment l'importance de définir des poids de bonne santé individualisés, fondés sur la courbe de croissance staturo pondérale antérieure à la maladie. Bargiacchi A et al. *Eur J Pediatr.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/30483963/?i=2&from=refeeding%20in%20anorexia%20nervosa>).

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ **Un traitement par pompe GnRH peut induire un pic ovulatoire de LH en absence de récepteur fonctionnel des Kisspeptins**

Cet article rapporte, en collaboration avec le professeur De Roux, à l'hôpital Robert Debré, la réponse au traitement par pompe GnRH chez une femme ayant un déficit gonadotrope profond par perte de fonction des récepteurs des Kisspeptins. Une approche détaillée de la réponse hypophysaire à la stimulation pulsatile par la GnRH et notamment la survenue d'un pic ovulatoire de LH ayant permis une ovulation et une grossesse est rapportée. Cette réponse hormonale contraste avec la perte de fonction complète du récepteur des Kisspeptines observée in-vitro. Ce travail est un nouvel exemple montrant que le pic ovulatoire de LH chez la femme est la résultante d'une stimulation pulsatile des cellules gonadotropes par la GnRH et du rétro-contrôle positif de l'estradiol sur l'hypophyse. Ce mécanisme est donc différent de celui décrit chez les rongeurs pour lesquels le rétro-contrôle positif est essentiellement hypothalamique. Cet article montre également l'expression du récepteur des Kisspeptins dans l'endomètre. Une action des Kisspeptins sur l'endomètre au moment de l'implantation pourrait expliquer cette expression. Hugon-Rodin J et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30124894>).

◆ **Contrôle de l'axe gonadotrope : nouveaux aspects physiologiques et thérapeutiques**

Cette revue de la littérature, collaboration entre les équipes des hôpitaux Bicêtre et Saint Antoine à Paris, décrit les dernières nouveautés concernant la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope et en particulier le système neuroendocrin kisseptine/neurokinine B, à l'origine d'une meilleure compréhension de la physiopathologie d'atteintes diverses: de la puberté, de la fertilité, ou encore concernant la ménopause. L'utilisation de molécules agonistes/antagonistes du système kisseptine/neurokinine pourrait s'envisager dans le futur traitement de diverses pathologies de l'axe gonadotrope. *Maione L et al. Ann Endocrinol. 2017* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29157487>).

Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedemann

◆ **Revue sur le diagnostic étiologique et la prise en charge thérapeutique des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, synthèse réalisée par l'équipe d'endocrinologie pédiatrique et l'équipe de néonatalogie de l'hôpital Armand Trousseau**

Giabicani E et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30086872>).

◆ **Chromosome 14q32.2 Imprinted Region Disruption as an Alternative Molecular Diagnosis of Silver-Russell Syndrome**

Le syndrome de Silver Russell (SRS) (secondaire à des anomalies de la région 11p15.5) et le syndrome de Temple (TS) (secondaire à des anomalies en 14q32.2) sont des maladies liées à l'empreinte parentale qui présentent des similitudes phénotypiques et moléculaires. Le SRS est un diagnostic clinique reposant sur un score clinique et l'équipe de Trousseau a montré que 72,7% des patients avec anomalies en 14q32.2 avaient un score positif de SRS, en faveur d'un chevauchement clinique important entre le SRS et le TS, qui devraient donc pouvoir bénéficier des mêmes traitements.

Geoffron S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659920>).

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

Environ 40 % des enfants présentant un syndrome de Silver Russell n'ont pas d'étiologie moléculaire identifiée à ce jour. L'équipe de Trousseau en collaboration avec des collègues de Toulouse, Lyon, Limoges et New York a pu impliquer dans ce syndrome des gènes régulant IGF2 et connus jusqu'à présent pour leur propriétés oncogènes, HMGA2 et PLAG1. Lorsque ces gènes ont une perte d'activité, ils entraînent un syndrome de Silver Russell. Ces anomalies moléculaires sont rares, et associées aux anomalies génétiques d'IGF2, elles représentent moins de 5% des causes de syndrome de Silver Russell.

Abi Habib W et al. Genet Med. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28796236>).

◆ **L'équipe de Trousseau a participé à la mise en place d'une banque de données pour colliger toutes les anomalies moléculaires identifiées dans le syndrome de Silver Russell**

Tümer Z et al. Hum Mutat. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29250858>).

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

La région 11p15 contient des gènes soumis à empreinte parentale importants pour le contrôle de la croissance foetale, notamment les gènes CDKN1C et IGF2. Des duplications de cette région ont été rarement rapportées dans les SRS et BWS. L'équipe de Trousseau (biologie moléculaire endocrinienne et cytogénétique) a rapporté 19 patients SRS ou BWS, porteurs de duplication de cette région, ce qui représente la plus grande cohorte rapportée. De part le caractère soumis à empreinte de cette région, les duplications peuvent être à l'origine d'un phénotype variable, SRS, BWS ou normal. Il est donc important de rapporter ces duplications afin de comprendre le mécanisme à l'origine de la pathologie de croissance, et améliorer le conseil génétique pour ces familles porteuses de telles duplications.

Heide S et al. J Med Genet. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29223973>).

◆ **Effect of Cyproheptadine on Weight and Growth Velocity in Children With Silver-Russell Syndrome**

Les enfants présentant un syndrome de Silver Russell ont pour la plupart des difficultés alimentaires sévères au cours de leurs premières années. La cyproheptadine, qui est un antihistaminique, a des propriétés orexigènes et a déjà été utilisé pour améliorer l'état nutritionnel dans différentes pathologies (mucoviscidose, cancer). Cette première publication concernant l'utilisation de la cyproheptadine pour les enfants ayant un SRS, montre chez une cohorte de 23 enfants que cela permet d'améliorer de manière significative leurs paramètres nutritionnels et leur vitesse de croissance avant la mise en route du traitement par hormone de croissance.

Lemoine A et al. J Pediatr Gastr enterol Nutr. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806298>).

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

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

clinique incomplète (comme par exemple une asymétrie corporelle isolée). Plus de 70 recommandations ont été établies. Concernant la surveillance tumorale, les experts ont recommandé une surveillance échographique abdominale trimestrielle jusqu'à l'âge de 7 ans pour les patients sauf pour les patients porteurs d'une perte de méthylation du centre d'empreinte ICR2, compte tenu du risque tumoral plus faible. Ce consensus a été publié en 2018.

Brioude F et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29377879>).

◆ Mutation update for the GPC3 gene involved in Simpson-Golabi-Behmel syndrome and review of the literature

Le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel est un syndrome de croissance excessive qui est un diagnostic différentiel du syndrome de Beckwith Wiedemann. L'équipe de Trousseau, en collaboration avec l'équipe de génétique de Tours a colligé tous les défauts moléculaires identifiés à Trousseau ou à Tours ou publiés dans la littérature.

Vuillaume ML et al. *Hum Mutat.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29637653>).

Hypothyroïdie congénitale

◆ Développement à l'âge de 1 an des enfants issus de mères avec hypothyroïdie congénitale

Des études antérieures ont montré le rôle des hormones thyroïdiennes de la mère pour le développement neurocognitif de l'enfant. L'étude longitudinale de la cohorte nationale Française des patients diagnostiqués lors des 10 premières années du dépistage néonatal s'est poursuivie avec l'analyse des étapes du développement des enfants issus des mères avec HC. Les capacités de mobilité, coordination, communication, motricité et langage ont été ainsi étudiés chez 110 enfants en comparaison avec une population de référence (cohorte Française Eden n = 1267). Les enfants issus des mères avec HC avaient un risque significativement plus élevé d'être moins performants sur le plan de la coordination que ceux de la cohorte de référence (OR: 4.18, 95% CI: 2.52–6.93). Ceux issus de mère avec HC dont le contrôle thyroïdien pendant la grossesse n'était pas optimum (TSH \geq 10 IU/L) durant les 6 premiers mois de la grossesse étaient plus susceptibles de présenter des performances motrices et de communications moindres par rapport à ceux dont l'équilibre maternel était satisfaisant. L'impact clinique de ces anomalies sur le développement de l'enfant à long terme reste à évaluer. (PHRC, Juliane Léger, Hôpital Universitaire Robert Debré).

Léger J et al. *Eur J Endocrinol.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29500308>).

◆ Déterminants de l'évolution de la fonction thyroïdienne chez l'enfant avec hypothyroïdie congénitale avec glande en place

L'augmentation de l'incidence des formes d'hypothyroïdie congénitale (HC) avec glande en place (GEP) a conduit l'équipe du Pr Juliane Léger (Hôpital Robert Debré) à analyser l'évolution de ces patients avec l'objectif de déterminer la prévalence des formes transitoires ainsi que d'identifier leurs déterminants. Cette étude observationnelle de cohorte comprenait l'analyse de tous les patients nés entre 2002 et 2012 au sein de la région nord d'Île de France et traités pour HC avec GEP. Parmi les 92 patients avec HC avec GEP, 49 (54%) patients ont présenté une forme transitoire et 43 (46%) patients une forme permanente, évaluée après l'arrêt du traitement par Levothyroxine. L'analyse en multivariée a permis de montrer que la présence d'une forme d'HC familiale était associée à l'évolution vers une forme permanente (p=0.03), et que des doses faibles de Levothyroxine à l'âge de 6 mois étaient associés à une évolution vers une forme transitoire (p<0.03). Une valeur seuil de traitement à 3,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ était associée à une sensibilité de 71% et spécificité de 79%. Cependant, ni la sévérité initiale de l'HC (évaluée sur les concentrations sériques de TSH, T4L, la présence ou l'absence des points d'ossification du genou), le sexe, les antécédents néonataux (prématurité, RCIU, souffrance néonatale), et la morphologie de la glande thyroïdienne n'étaient associés au risque évolutif. Ces résultats ont permis de montrer que la ré-évaluation de la fonction thyroïdienne pourrait être réalisée précocement, dès l'âge de 6 mois dans la majorité des cas, pour les patients nécessitant des faibles doses de Levothyroxine à l'âge de 6 mois (< 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$).

Saba C et al. *Thyroid* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29968521>).

◆ Hypoplasie de la thyroïde associée à des mutations du gène TPO

Une cause génétique est retrouvée dans moins de 10% des dysgénésies thyroïdiennes responsables d'hypothyroïdie congénitale. L'objectif de cette étude était d'identifier de nouveaux gènes candidats dans les dysgénésies thyroïdiennes avec les nouvelles techniques de séquençage. Deux familles ont été étudiées par exome sequencing : une famille tunisienne avec un enfant ayant une sévère hypoplasie thyroïdienne et une famille française avec 2 enfants avec thyroïde en place (sans goitre). Trois différents variants dans le gène TPO, qui code pour la thyroperoxydase, ont été identifiés. Le patient de la famille tunisienne avait une mutation faux sens (c.875C>T, p.S292F). Les 2 frères de la famille française étaient hétérozygotes composites (c.287delC/c.2578G>A, p.N129Kfs*80/p.G860R). Ces 3 mutations ont été antérieurement décrites chez des patients avec une hypothyroïdie congénitale avec goitre. Il s'agit des premiers cas d'hypoplasie thyroïdienne responsable d'hypothyroïdie congénitale de révélation néonatale liée à des mutations du gène de la thyroperoxydase. Il est important de rechercher une mutation de ce gène dans les hypothyroïdies congénitales avec glande en place non seulement en cas de goitre mais également en cas de thyroïde normale ou de petite taille.

Stoupa A et al. *Thyroid* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790453>).

◆ Un nouveau gène impliqué dans les dysgénésies thyroïdiennes et des anomalies plaquettaires

L'hypothyroïdie congénitale est due principalement aux anomalies du développement de la thyroïde (dysgénésies thyroïdiennes,

DT). Une cause génétique est identifiée dans <5% des cas de DT. Par une approche de séquençage de l'exome dans une famille consanguine d'origine Algérienne, L'équipe de l'hôpital Necker-Enfants Malades du Pr M Polak a identifié une mutation à l'état homozygote dans le gène TUBB1. L'étude par un panel ciblé des gènes (NGS) incluant le gène TUBB1 a permis l'identification de 2 autres mutations dans 2 familles. Les patients ont une ectopie thyroïdienne associée à des plaquettes de grande taille et des anomalies de l'activation et agrégation plaquettaires. Ce travail a permis d'élargir le spectre des maladies pédiatriques liées aux mutations des tubulines et enrichir nos connaissances sur les mécanismes impliqués dans l'hypothyroïdie congénitale.
Stoupa et al, EMBO Mol Medicine 2018 (<http://embomolmed.embopress.org/content/early/2018/11/16/emmm.201809569>).

Maladie de Basedow à début pédiatrique

◆ Epidémiologie de l'hyperthyroïdie de l'enfant en France

L'hyperthyroïdie, rare et sévère chez l'enfant, est le plus souvent une affection autoimmune (maladie de Basedow), dont l'épidémiologie est peu connue. Cette étude, initiée par Pr Juliane Léger, en collaboration avec Santé Publique France avait pour objectif de définir les données épidémiologiques actuelles de l'hyperthyroïdie chez l'enfant en France.

A partir des données de d'Assurance maladie (Sniiram), les cas d'hyperthyroïdie traités pharmacologiquement chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans en France en 2015 ont été étudiés. En 2015, 670 nouveaux cas d'hyperthyroïdie ont été repérés chez les moins de 18 ans, et le taux d'incidence annuel estimé était de 4,58/100 000 [95% IC : 3,00-6,99] personnes-années. Une augmentation importante de l'incidence à partir de 5 ans a été observée dans les deux sexes, plus prononcée ensuite chez les filles. Le sex-ratio (fille vs garçon) en 2015 est de 3,27:1 et augmente également avec l'âge. Une association avec d'autres conditions avec maladies auto immunes était retrouvée chez 3% des patients (diabète de type I, maladie cœliaque et trisomie 21). Une exploitation ultérieure des données sur une période plus longue permettra d'analyser les tendances temporelles et géographiques.

Simon M et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29846622>).

◆ Diagnostic et prise en charge de l'hyperthyroïdie : de la vie fœtale à l'adolescence

Cet article de revue rapporte les différentes étiologies de l'hyperthyroïdie chez l'enfant, les éléments du diagnostic et les stratégies thérapeutiques actuelles. *Léger J et Carel JC. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30086864>).*

◆ Affections thyroïdiennes de l'enfant. Evolution et enjeux au moment de la transition de l'adolescence à l'âge adulte

Cet article de revue, chapitre au sein d'un ouvrage consacré à la transition au cours des affections endocriniennes de l'enfant rapporte les objectifs et les difficultés de la prise en charge ainsi que l'impact sur le métabolisme, la qualité de vie, et l'intégration socio-professionnelle lié aux dysfonctionnements de la fonction thyroïdienne à cet âge de la vie. L'information des patients au moment de la transition doit faire l'objet d'une attention renforcée au moment de la transition afin d'améliorer la prise en charge et la surveillance du contrôle de la fonction thyroïdienne en particulier chez la femme au moment des grossesses.

J Léger. Endocrine Dev. Ed M Polak et Touraine, Basel, Karger, 2018. In Transition of care. From childhood to Adulthood in Endocrinology, Gynecology, and Diabetes (<https://doi.org/10.1159/000487521>).

◆ Maladie de Basedow et grossesse

La maladie de Basedow pendant la grossesse peut être responsable de complications chez le fœtus, le nouveau-né et la mère. Ces complications sont rares mais sont parfois sévères (hyper ou hypothyroïdie fœtale suspectée devant un goitre fœtal, dysthyroïdie chez le nouveau-né, prématurité et prééclampsie). Le traitement durant la grossesse est basé sur l'administration d'anti thyroïdiens de synthèse sans adjonction d'hormones thyroïdiennes. Il est nécessaire de suivre attentivement les femmes enceintes avec un antécédent de maladie de Basedow, traitées de manière radicale ou non, en cas de persistance d'anticorps anti récepteur de la TSH. Un suivi multidisciplinaire du fœtus doit être mis en place et prolongé jusqu'à la naissance. La surveillance du nouveau-né est cruciale si la mère est toujours porteuse d'anticorps anti récepteur de la TSH en fin de grossesse ou si elle a reçu un traitement anti thyroïdien pendant la grossesse. Le risque de récurrence de l'hyperthyroïdie chez la mère quelques semaines après l'accouchement nécessite sa surveillance. Il existe peu de données sur le développement neuropsychologique à long terme des enfants nés de mère avec maladie de Basedow.

Illouz F et al. Ann Endocrinol. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224035>).

◆ Facteurs prédictifs de l'hyperthyroïdie néonatale

L'objectif de cette étude était de savoir s'il est possible d'identifier les facteurs prédictifs de l'hyperthyroïdie néonatale avant qu'elle ne devienne symptomatique. Cette étude rétrospective a été menée dans 10 maternités et rapporte les données de toutes les patientes enceintes entre janvier 2007 et janvier 2014. Parmi 280.000 naissances, 2288 dossiers de patientes ayant une dysthyroïdie ont été retenues. Parmi elles, 415 avaient une maladie de Basedow avec des anticorps anti récepteur de la TSH positifs durant la grossesse et ont été incluses dans l'étude. Chez les nouveau nés, un taux de TSH <0.9 mUI/ entre 3 et 7 jours de vie est prédictif de la survenue d'une hyperthyroïdie néonatale (sensitivité 78%, spécificité 99%, valeur prédictive positive 90%, valeur prédictive négative 98%). Tous les nouveau nés de mère avec maladie de Basedow ayant un taux de TSH < 0.9 mUI/ entre J3 et J7 de vie doivent être examinés et surveillés par un pédiatre car ils sont à fort risque de développer des signes d'hyperthyroïdie néonatale.

Banigé M. et al. J Pediatr. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605392>).

Syndrome de Turner

◆ Prise en charge de la transition chez les jeunes patientes avec un syndrome de Turner

Une revue de l'équipe d'endocrinologie adulte du Pr Sophie Christin-Maitre de l'hôpital St Antoine à Paris aborde la problématique de la transition chez les patientes avec un syndrome de Turner, entre la période de l'adolescence et l'âge adulte. La perte de vue de ces patientes avec une maladie chronique rare est une problématique cruciale au cours du processus de transition entre les services de pédiatrie et adulte. Les différents objectifs de la transition sont présentés, ainsi que les différents outils accessibles pour optimiser la transition. L'implication des ressources internes et externes aux patientes, ainsi que l'apport de l'éducation thérapeutique ou encore le soutien psychologique, le rôle des associations de patientes sont discutés. L'analyse de la cohorte de patientes suivies dans le secteur adulte à St Antoine illustre le fait qu'un parcours direct du secteur de pédiatrie vers le secteur adulte, au sein d'un même centre de maladies rares, diminue le nombre de patientes perdues de vue, dans les années qui suivent la période de transition par rapport aux patientes adressées dans le service de manière indirecte.

Bernard V et al., *Eur J Endocrinol*, 2018 (<https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/180/1/EJE-18-0238.xml>).

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ Des mutations du gène SOX8 sont associées à un spectre d'anomalies du tractus génital

Cet article original de l'équipe de Marie-France Portnoï porte sur le facteur de transcription SOX8. Il s'agit d'un facteur de transcription qui interagit étroitement avec le facteur de transcription SRY et SOX9. Les mutations de ce gène sont surtout décrites chez la souris, mais peu dans l'espèce humaine. Les auteurs montrent que l'expression de SOX8 est précoce dans les cellules somatiques de la gonade primordiale humaine et influence la détermination sexuelle. L'article décrit deux patients avec DSD 46,XY et mutation de SOX8, avec l'étude in vitro d'une altération fonctionnelle de l'activité biologique.

Les mutations de ce gène ont été recherchées dans 2 cohortes de patientes avec une insuffisance ovarienne (n=153 et n=104) : les mutations de SOX8 ont été retrouvées avec une fréquence de 5.06 % (p< 4.5 10⁻⁵) et absentes dans une population contrôle. Les conséquences fonctionnelles de ces mutations sur la protéine humaine étaient bien délétères in vitro. Puisque des mutations de SOX8 ont également été retrouvées dans cette étude dans une cohorte d'hommes infertiles, il semble que les mutations de ce gène contribuent à un spectre phénotypique large qui inclut des hommes avec DSD 46,XY et des femmes 46,XX avec une insuffisance ovarienne primaire.

Portnoï MF et al. *Hum Mol Genet*. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29373757>).

◆ Un variant humain de la Connexine 37 est associé à une IOP chez la femme

La folliculogenèse repose entre autres sur une communication entre cellules de la granulosa et des (ovocytes médiée par des « gap junctions » associées à des protéines de la famille des Connexines ; parmi elles, la Cx 37 est connue pour son rôle primordial chez la souris. Nous avons recherché des variants de cette protéine au sein d'une cohorte de 58 femmes avec IOP. Un variant, c.946G>A a été identifié à l'état hétérozygote chez 2 patientes. Il n'a pas été retrouvé dans la population caucasienne contrôle. Ce variant présente in vitro un effet dominant négatif avec une diminution à la surface cellulaire. Ce variant constitue une nouvelle piste de cause génétique à certaines formes d'IOP.

Bachelot A et al. *Int J Mol Med*. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29207017>).

◆ Apport de l'exomique chez 33 femmes françaises présentant une IOP

Dans une collaboration avec l'équipe de A Rajkovic de Pittsburgh, l'équipe du Pr Ph Touraine à la Pitié Salpêtrière a pu identifier 4 nouveaux variants génétiques dont PMM2, MCM9 et PSMC3IP au caractère pathogène et 6 variants de signification encore indéterminée ; peu à peu la toile de l'implication génétique dans l'IOP se tisse.

Yang X et al. *J Assist Reprod Genet*. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30406445>).

Formes rares de puberté précoce

◆ Prévalence des formes syndromiques de puberté précoce centrale (PPC)

L'objectif de ce travail mené à l'hôpital Robert Debré était l'étude des différentes étiologies des PPC non isolées ainsi que de leur prévalence respective. Les patients ont été classés sur la base des résultats de l'IRM cérébrale selon qu'ils présentaient ou non une lésion hypothalamique identifiée. Ils ont été classés en forme organique ou en forme syndromique. Au total, 63 patients (42 filles et 21 garçons) atteints de PPC non isolée ont été colligés. Un spectre phénotypique large a été constaté avec d'une part les patients qui présentaient des lésions hypothalamiques à IRM (n = 28, 45% des cas qui se répartissaient en hamartome, gliome, adhésion interhypothalamique, kyste arachnoïdien) et d'autre part des patients qui n'avaient pas de lésion hypothalamique visible à l'IRM (n = 35, 55% des cas, patients avec narcolepsie, RASopathie, encéphalopathie ou trouble autistique, ou autres affections syndromique comme syndrome de Silver Russell, de Temple, William Beuren. Ces résultats suggèrent qu'une grande proportion (55%) des patients atteints de PPC non isolée et probablement non idiopathique sont porteurs d'affections diverses sans lésions hypothalamiques structurales à l'IRM. Des études futures devraient explorer la physiopathologie et les mécanismes sous-jacents de la PPC pouvant survenir dans ces syndromes rares et complexes. Wannes S et al. *Eur J Endocrinol*. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30324796>).

◆ Profils stéroïdiens chez le nouveau-né

Une étude du profil de sécrétion des stéroïdes plasmatiques et urinaires (minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, androgènes, progestérone) a pu être réalisée par LC-MSMS chez le nouveau-né à terme (en comparaison aux profils maternels) et le nouveau-né prématuré à la naissance et à J3 de vie grâce aux prélèvements issus des cohortes ALDO et PREMALDO.

Les résultats obtenus permettent d'expliquer le déficit partiel de sécrétion d'aldostérone et de cortisol observé chez les nouveau-nés prématurés, en lien avec un déficit spécifique et transitoire de l'activité 11b-hydroxylase au niveau des zones glomérulée et fasciculée. Ce déficit permet également d'expliquer l'élévation de la 17OHP dans les premiers jours de vie chez ces nouveau-nés. *Travers S et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747362>)* et *Travers S et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191401>).*

◆ Une forme sévère d'hyperplasie congénitale des surrénales révélée par une azoospermie

Il s'agit de la description du cas d'un patient de l'équipe d'endocrinologie adulte du Pr S. Christin-Maitre de l'Hôpital St Antoine, qui souligne un âge de diagnostic inhabituel, puisqu'il s'est présenté à l'âge de 32 ans pour une azoospermie. De façon surprenante, une forme de bloc en 21 hydroxylase dans sa forme sévère sans perte de sel a été diagnostiquée, alors qu'un syndrome de perte de sel en période néonatale aurait été la présentation inaugurale attendue. Deux volumineuses masses surrénaliennes bilatérales hétérogènes et calcifiées ont été retrouvées au scanner, contrastant avec une bonne hémodynamique clinique. Le patient présentait des inclusions testiculaires qui ont été prises initialement pour des tumeurs testiculaires et ont amené à une orchidectomie puisque le diagnostic de bloc en 21 hydroxylase n'avait pas été établi avant la chirurgie. L'analyse moléculaire a montré une large conversion bi-allélique au sein du gène CYP21A2 confirmant une forme sévère de perte de fonction de la 21 hydroxylase. *Sarfati J et al. J Endocr Soc. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30140784>).*

◆ Un patient avec un bloc enzymatique sévère en 3b-hydroxysteroid deshydrogenase (HSD) associé avec une numération spermatique normale

Une forme exceptionnellement rare d'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 3b-HSD a été rapportée par l'équipe d'endocrinologie adulte du Pr S. Christin-Maitre de l'Hôpital St Antoine. La prévalence de cette maladie de transmission autosomale récessive est évaluée à moins de 1/1 000 000 (ORPHA 90791). Le patient décrit présente une mutation responsable d'un déficit enzymatique complet prouvé avec perte de sel à la naissance, alors qu'il existe peu d'informations sur la fertilité des patients atteints par cette maladie rare.

Une prise en charge harmonieuse au cours de la période de transition entre les services de pédiatrie et adulte a permis un bon contrôle hormonal et une numération spermatique normale. Il a été possible de réaliser une cryoconservation des spermatozoïdes chez ce patient de 24 ans. Ainsi, cette description donne un espoir potentiel sur la fertilité des patients atteint de bloc en 3beta-HSD. *Donadille B et al. Endocr Connect. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420188>).*

◆ Impact of transition on quality of life in patients with congenital adrenal hyperplasia diagnosed during childhood

Il n'existe que très peu de données sur la qualité de vie des patients présentant des maladies chroniques au cours de la transition enfant-adulte ; c'est le cas de l'HCS. Nous avons analysé par des questionnaires WHOQOL-BREF soixante-treize patients. La majorité (81%) avait réalisé une transition entre secteur pédiatrique hospitalier et secteur adulte et pour une plus faible partie une absence de transition organisée. Les patients avec HCS et un suivi structuré présentaient une santé psychologique et un score d'adaptation à l'environnement de meilleure qualité que les patients sans suivi. Ceci renforce l'idée nécessaire d'un parcours de soins structuré au moment de la transition. *Bachelot A et al. Endocr Connect. 2017 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720594>).*

◆ Early central blood pressure elevation in adult patients with 21-hydroxylase deficiency

Il existe des données controversées sur le risque cardiovasculaire des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase. L'étude cas-contrôle réalisée par l'équipe du Pr A Bachelot et P Touraine à l'hôpital la Pitié Salpêtrière à Paris (CARDIOHCS NCT 01807364), portant sur 84 patients et 85 témoins appariés pour le sexe, l'âge et le statut tabagique, a montré une augmentation précoce de la PAS centrale chez les patients avec HCS alors que les autres marqueurs des lésions artérielles subcliniques étaient normaux. Cette étude suggère que les dommages vasculaires et l'augmentation du risque cardiovasculaire pourraient être principalement causés par les modifications de PA retrouvées chez ces patients.

Rosenbaum D et al. J Hypertens. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30036269>).

◆ Complex Association of Sex Hormones on Left Ventricular Systolic Function: Insight into Sexual Dimorphism

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et les valeurs absolues du strain longitudinal global (GLS) sont plus basses chez les hommes que chez les femmes. Les équipes de l'hôpital La Pitié Salpêtrière rapportent dans cet article l'influence du statut hormonal sur la fonction du VG systolique chez les sujets sains et les patients atteints d'hyperplasie surrénale congénitale (HCS). Cette étude cas-contrôle (CARDIOHCS NCT 01807364), portant sur 84 patients et 85 témoins appariés pour le sexe, l'âge et le statut tabagique, a montré (CARDIOHCS NCT 01807364) que les LVEF et GLS étaient plus élevés chez les femmes contrôles

que chez les hommes contrôlés alors qu'il n'y avait pas de différence entre les femmes et les hommes avec HCS. En analyse multivariée chez tous les hommes, la testostérone biodisponible était négativement corrélée à la FEVG et au GLS alors qu'elle était positivement associée au strain radial, indépendamment de la pression artérielle. La FSH et la pression artérielle diastolique étaient liées à la valeur absolue du strain circonférentiel. Nos données confirment donc l'existence d'une influence hormonale complexe sur la fonction systolique cardiaque.

Salem JE et al. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29246515>).

Développement sexuel et ses anomalies

◆ Perte de fonction du facteur de transcription NR2F2 et ovotestis

De nouvelles preuves provenant d'études murines suggèrent que la détermination du sexe chez les mammifères est le résultat d'un déséquilibre entre des réseaux de régulation masculins et féminins antagonistes, qui canalisent le développement dans une voie tout en réprimant activement l'autre. Cependant, contrairement à la formation du testicule, les voies de régulation des gènes régissant le développement des ovaires chez les mammifères sont restées jusqu'à présent inaccessibles.

Ken McElreavey et Anu Bashamboo de l'institut Pasteur, en collaboration avec plusieurs équipes cliniques dont celles du CRMERCD, ont identifié par séquençage d'exome ou par méthode de Sanger chez 3 patientes parmi une cohorte de 79 patients 46,XX, SRY négatif, présentant une virilisation par la présence de tissu testiculaire / ovotesticulaire (TSD / OTSD), une mutation de gène NR2F2, codant pour la protéine COUP-TF2. L'une portait une mutation c.103_109delGGCGCCC (p.Gly35Argfs * 75), tandis que deux autres portaient une mutation c.97_103delCCGCCG (p.Pro33Alafs * 77). Chez deux des trois enfants, la mutation était de novo. Les trois enfants présentaient une cardiopathie congénitale (CHD), un enfant une hernie diaphragmatique congénitale (CDH) et deux enfants un syndrome de blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus (BPES). Les trois enfants avaient une production d'androgènes, une virilisation des organes génitaux externes et des signes biochimiques ou histologiques de tissu testiculaire. Contrairement à la souris, ces données établissent COUP-TF2 en tant que facteur déterminant le sexe «pro-ovarien» et «anti-testicule» humain dans les gonades féminines.

Bashamboo et al. *Am J Hum Genet.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29478779>).

◆ Phénotype, puberté et croissance des garçons 45,X/46,XY sans ou avec anomalie mineur des OGE

Peu d'études se sont intéressées aux patients 45,X/46,XY avec phénotype masculin normal à la naissance, bien qu'ils représentent 90% des patients porteurs de cette mosaïque chromosomique. Une étude rétrospective longitudinale multicentrique sur une cohorte de 40 patients, suivis entre 1982 et 2016 a été conduite par L Dumeige et L Martinerie de l'hôpital Robert Debré. Vingt patients ont eu un diagnostic en prénatal, et vingt patients en post-natal principalement pour petite taille. Ces patients présentent majoritairement un retard de croissance qui s'aggrave à la puberté avec une taille adulte moyenne de 157cm (\pm 6cm) soit à -2,3DS de leur taille cible. Soixante-dix pourcent des patients avaient des signes décrits dans le syndrome de Turner dont 8 patients avec malformations cardiaques ou rénales. Dix-huit patients présentaient une anomalie mineure des organes génitaux, et un patient a développé un carcinome embryonnaire testiculaire, témoignant d'un certain degré de dysgénésie gonadique. De plus, malgré un développement pubertaire spontané, ces patients ont un épuisement de leur fonction testiculaire, puisque 5 patients suivis longitudinalement avaient des signes biologiques d'insuffisance sertolienne en fin de puberté et que 4 patients ont été identifiés par le biais de leur azoospermie. Cette étude souligne la nécessité de suivre au long cours l'ensemble des patients 45,X/46,XY quel que soit leur mode de révélation diagnostique, avec une attention particulière sur la croissance, la fonction gonadique, et le dépistage de malformations associées. Dumeige et al. *Eur J Endocrinol.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29973376>).

◆ Prise en charge des enfants et adolescents ayant une dysphorie de genre

Au cours des 20 dernières années, les soins destinés aux adolescents transgenres se sont développés dans de nombreux pays conformément à «l'approche néerlandaise» initiée dans les années 90 dans des pays pionniers comme les Pays-Bas, les États-Unis et le Canada, avec un nombre croissant d'enfants et d'adolescents consultant dans les centres spécialisés. Cette approche médicale a montré des résultats considérables en termes d'amélioration de la détresse psychologique de ces adolescents et plusieurs études ont récemment été publiées soulignant la sécurité relative de ces traitements. Cette revue de la littérature, écrite conjointement avec les équipes néerlandaises, rapporte les recommandations actuelles en matière de prise en charge des enfants et adolescents transgenres, en mettant particulièrement l'accent sur les disparités entre pays et les résultats à court et moyen terme. Enfin, il souligne les questions éthiques autour de cette prise en charge, concernant notamment l'âge d'initiation du traitement, l'impact sur la fertilité et la manière de gérer les conséquences à long terme.

Martinerie L et al. *Eur J Endocrinol.* 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30049812>).

◆ Infertilité chez une cohorte adulte avec une dyskinesie ciliaire, association génotype/phénotype

La dyskinesie ciliaire est une maladie rare de transmission autosomique récessive dont la prévalence est évaluée entre 1/10 000 et 1/40 000. Plus de 30 gènes codant pour des protéines du cytosquelette ciliaire sont impliqués dans cette pathologie, et une mutation est retrouvée dans 50-75% des cas. Les auteurs (Pr Christin-Maitre, Hôpital St Antoine) ont étudié la fertilité dans une cohorte rétrospective dont 36 femmes, dont la fertilité spontanée a été évaluée à 38.9% à un âge médian de 36 ans. Parmi

les femmes considérées infertiles (61.1%), une grossesse après PMA a été obtenue chez 6/6 patientes à un âge moyen de 43 ans. La motilité ciliaire n'était pas significativement différente entre les groupes, et il n'a pas été constaté un taux de grossesse extra-utérine plus fréquent. Il s'agit de la première description sur une grande cohorte de patients illustrant l'histoire naturelle de la fertilité dans cette maladie rare.

Vanaken GJ et al. *Eur Respir J.* 2017 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29122913>).

Amélioration des pratiques de soins

◆ La simulation des soins en santé dans les pays en développement

La simulation en santé, en complément de l'apprentissage traditionnel, s'est largement répandue et semble bénéficier à la fois aux étudiants et aux patients. Les méthodes d'enseignement utilisées dans la simulation des soins en santé nécessitent des investissements humains, logistiques et financiers considérables qui pourraient empêcher leur propagation dans les pays en développement. Le but de cette étude était d'analyser les expériences de simulation de soins en santé dans les pays en développement. Une recherche bibliographique exhaustive a été effectuée de janvier 2000 à décembre 2016. Les articles présentant des études sur la simulation des soins de santé à but éducatif dans les pays en développement ont été inclus. Au total, 1161 publications ont

été analysées, dont 30 articles ont satisfait à nos critères de sélection prédéfinis. La plupart des études étaient des séries de cas; 76,7% (23/30) étaient prospectifs et comparatifs, et cinq essais étaient randomisés. L'utilisation de la télé-simulation ou d'enseignants spécialisés étaient les principales techniques évaluées. Les résultats étaient encourageants en termes de satisfaction des étudiants, et d'amélioration des performances post formation. La simulation des soins en santé dans les pays en développement semble réalisable avec des résultats encourageants. Des études de meilleure qualité sont nécessaires pour évaluer la valeur éducative et promouvoir le développement de programmes de simulation en soins de santé.

Martinerie et al. *J Contin Educ Health Prof.* 2018.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30157154>).

Quelques Protocoles de recherche clinique en cours

Insuffisance somatotrope et traitements par hormone de croissance

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

D'autres données sont en cours d'analyse.

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

Les inclusions dans l'essai clinique, contrôlé, randomisé en double aveugle GH vs placebo sont terminées. Cette étude permettra d'évaluer l'effet d'un traitement par hGH sur la vitesse de croissance staturale de ces patients. L'analyse des résultats sera réalisée à la fin de cet essai clinique en 2019 (Anne Paulsen, Anne Bargiacchi, Juliane Léger, Hôpital Robert Debré).

Anorexie mentale

Cette étude, menée par le service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (Dr Clarke) conjointement avec le service d'endocrinologie pédiatrique (Pr Léger) et le service de radiologie du CHU Robert Debré (Dr Allison), a pour but d'étudier la différence de minéralisation osseuse entre une cohorte unique de filles atteintes d'une anorexie mentale restrictive, apparaissant avant l'âge de 14 ans, et d'un groupe témoin apparié au statut pubertaire. En effet, dans la littérature, l'impact de l'Anorexie Mentale Prépubère sur la minéralisation osseuse n'a jusqu'à présent pas fait l'objet d'études rigoureuses (des études antérieures avaient été menées uniquement chez des sujets présentant une anorexie mentale survenant pendant (ou après) les derniers stades de la puberté et/ou un mélange d'enfants et d'adolescents présentant une hétérogénéité en termes de stade pubertaire au moment de l'apparition de la maladie, et/ou des jeunes adolescents dont le statut pubertaire était mal contrôlé). L'hypothèse pour nos équipes est qu'il existe un impact de la dénutrition sur la minéralisation osseuse dans l'anorexie mentale, indépendamment du développement pubertaire (puberté précoce ou tardive), et que cet effet pourrait être accru chez les patients présentant un développement tardif de la puberté (souffrant à la fois de déficit en œstrogènes et d'œstrogènes et de sous-nutrition).

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ Analyse des patients avec Hypogonadisme Hypogonadotrope, par NGS

corrélation phénotype/génotype. Etude réalisée par P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière.

Craniopharyngiome

◆ CranioPed.

L'objectif de l'étude PHRC CranioPed (n = 384 avec craniopharyngiome diagnostiqué avant l'âge de 18 ans) est 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 est en cours. (PHRC, Dr Zénaty, Hôpital Robert Debré et Pr Puget, Hôpital Necker).

◆ Etude CRANIOEXE, CHUBX 2012/17, essai multicentrique randomisé en double insu évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement par exénatide dans l'obésité hypothalamique de l'adulte secondaire au traitement du craniopharyngiome

Dernier patient, dernière visite fin août 2018. (analyse des résultats en cours). P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière.

Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Wiedmann Beckwith

◆ Poursuite de l'évaluation cognitive et métabolique d'une cohorte d'adolescents et d'adultes ayant un SRS

Pr Netchine, Co-investigateur dans le projet coordonné par le Pr S Odent (Génétiennne à Rennes). Évaluation neuropsychologique et médico-sociale d'adolescents et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Silver Russell. Les inclusions sont toujours en cours.

◆ Mise en place d'une cohorte européenne de patients ayant un syndrome de Silver Russell pour étudier leur état métabolique

Investigateur Principale I Netchine, Bourse de l'ESPE-RU, obtenue en 2018 : « 2018-2020 ESPE Research Unit Grant. «Silver Russell Syndrome and metabolic function: building the knowledge for transition and care into adulthood». Investigateurs: Irene Netchine (France), Mohamad Maghnie (Italy), Justin Davies (UK), Jovanna Dahlgren (Sweden), Susan O'Connell (Ireland), Anita Hokken K oelga (Netherlands), Gerhard Binder (Germany) ».

Hypothyroïdie congénitale

◆ Etude nationale des patients avec forme transitoire d'hypothyroïdie congénitale et de son évolution dans le temps

L'augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) avec glande en place (GEP) a été largement rapportée dans le monde ces dernières années. En France, l'augmentation de l'incidence des HC avec GEP a été documentée au niveau national et régional sur une période de 30 ans (1982-2012). Cependant l'augmentation de l'incidence n'était pas limitée aux formes peu sévères (TSH <50 mui/l) mais concernait aussi des formes plus sévères dépistés avec des seuils de TSH > 50 mui/l suggérant que la diminution progressive du seuil de TSH de dépistage n'était pas la seule explication des modifications de l'incidence des HC avec GEP. L'objectif principal de ce travail est de déterminer le pourcentage de patients avec forme transitoire d'HC au sein d'une population nationale bien définie avec HC par GEP sur une période déterminée afin de décrire l'évolution de l'incidence des formes transitoires par rapport aux formes permanentes d'HC avec Glande en place sur une longue période et de voir si les formes transitoires contribuent à expliquer l'augmentation actuelle des taux d'incidence des HC par GEP. L'étude en cours analyse la collection de données sur l'évolution du traitement (toujours en cours ou arrêté) en utilisant les données du SNIIRAM (données exhaustives de remboursements des médicaments) et au chainage avec la base de données de l'AFDPHE. (Etude collaborative Santé publique France, AFDPE et Pr J Léger).

◆ PHRC HYPOTYGEN

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (HYPOTYGEN) a débuté en 2013 et a permis d'inclure 520 patients avec hypothyroïdie congénitale due à une dysgénésie thyroïdienne. Il s'agit d'une étude nationale multicentrique (ClinicalTrial.gov, NCT01916018) permettant de décrire un groupe de patients avec hypothyroïdie congénitale (non due à un trouble de l'organification de l'iode) au niveau clinique (analyse phénotypique détaillée) et au niveau moléculaire. Jusqu'à présent 247 patients (avec les ADN des parents disponibles) ont été screenés par un panel de gènes ciblés de diagnostic et de recherche en NGS (Next Generation Sequencing). Le panel HypothySeq a pour but d'améliorer le diagnostic génétique et la compréhension du réseau de gènes impliqués dans l'hypothyroïdie congénitale. L'analyse des données cliniques est en cours avec l'équipe de biostatistique à l'hôpital Necker (Dr Caroline Elie). L'analyse génétique des différents polymorphismes retrouvés chez les 247 trios (enfants et 2 parents) et l'étude de modèle de transmission de l'hypothyroïdie congénitale se poursuit en collaboration avec l'équipe de bioinformatique à l'institut IMAGINE à Paris.

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

Responsable Scientifique : Mireille Castanet, Rouen.

◆ Etude TRIAC

Traitement par un analogue des hormones thyroïdiennes chez des patients porteurs d'un retard psychomoteur sévère secondaire

à une mutation du transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8.

Le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (SAHD), retard de développement lié à l'X, est une maladie rare avec des manifestations neurologiques précoces, dès les premiers mois de vie. Le diagnostic est posé sur le phénotype neurologique et le profil très spécifique du bilan biologique thyroïdien. A ce jour, aucun traitement n'est disponible pour cette maladie. L'étude TRIAC est un essai thérapeutique international de phase II avec objectifs de déterminer l'effet d'un analogue de l'hormone T3 (TRIAC, Teatris) sur les taux sériques de T3 et des autres hormones thyroïdiennes, ainsi que sur les signes périphériques d'hyperthyroïdie et le phénotype neurologique. Au total 46 patients de 9 pays différents ont été inclus, dont 40 patients ont eu le traitement pendant une année complète. 7 patients ont été inclus en France (CHU de Toulouse et Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades). Un manuscrit est en cours de soumission. Les résultats montrent un effet rapide du TRIAC sur les taux sériques des hormones thyroïdiennes avec une baisse significative de T3L et TSH et un effet bénéfique au niveau périphérique (diminution de la tachycardie, meilleure prise du poids, diminution des marqueurs biologiques d'hyperthyroïdie:cholestérol, CPK, marqueurs osseux). Au niveau neurologique, nous avons observé une amélioration du tonus axial et de l'interaction sociale. Un nouvel essai clinique international (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02396459) réservé aux jeunes patients (<3,5 ans) aura pour objectif principal d'étudier l'évolution du phénotype neurocognitif des patients à long terme.

Investigateur Principal : Dr Isabelle Oliver, service d'Endocrinologie Pédiatrique, CHU de Toulouse.

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

◆ Morbidité et mortalité associées au parcours de soin chez l'enfant et l'adolescent avec hyperthyroïdie

L'objectif de l'étude est de décrire les complications (morbidité, mortalité) associées aux 3 modalités de prise en charge (traitement par médicaments antithyroïdiens de synthèse (ATS), iode radioactif et thyroïdectomie) des enfants suivis pour hyperthyroïdie en France. (Etude en collaboration avec Santé Publique France et l'équipe de l'hôpital Robert Debré. CRC J Léger).

Syndrome de Turner

◆ Etude du phénotype en fonction des sous groupes de caryotype

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

Elle a déjà permis l'analyse de la croissance anté et post-natale ainsi que la taille adulte de ces patientes en fonction du caryotype. L'analyse des comorbidités associées en fonction de l'âge et en relation avec les différentes formes phénotypiques est actuellement en cours. (Résultats préliminaires présentés lors de ESPE et SFE. Elodie Fiot, Delphine Zenaty, Juliane Léger et le Réseau Français sur le syndrome de Turner).

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

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

◆ Les études intitulées « Phénotype des syndromes de Turner en forme mosaïque, impact du pourcentage de mosaïque 45X, 46XX »

« Analyse des caryotypes jugaux versus les caryotypes lymphocytaires et corrélation au phénotype », issues des patientes de la cohorte adulte CRMERCD, est en cours d'analyse (Investigateur principal : Pr S. Christin-Maitre et INSERM UMR_S933Paris, France).

◆ **L'étude des complications cardiologiques** et en particulier aortiques a été réalisée au sein de la cohorte de 205 patientes adultes du CRMERCD suivies à l'hôpital St Antoine. Les résultats préliminaires ont été présentés au dernier congrès de la SFE à Nancy et sont en cours d'analyse statistique complémentaire (investigateur principal : Pr S. Christin-Maitre et URC-EST).

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ **L'analyse par NGS** d'une large cohorte de patientes présentant une IOP, fruit d'une collaboration des équipes du Pr Ph Touraine, du Pr S Christin-Maitre entre autres avec celle du Pr C Dodé, est en cours de rédaction.

◆ FAMIOP

Formes familiales des insuffisances ovariennes prématurées (IOP), recrutement de 35 familles en France, dans 15 centres différents. Analyses par exomes en collaboration avec le laboratoire INTEGRAGEN, analyses en cours. (Investigateurs

principaux : Pr S. Christin-Maitre et Pr P. Touraine, collaboration DRC, AP-HP et INTEGRAGEN).

Un financement de l'agence de Biomédecine à Paris a été obtenu en 2017 pour l'analyse des translocations X/autosomes dans les cas d'insuffisance ovarienne primaire (investigateur principal : Pr S. Christin-Maitre, collaboration avec l'équipe de Damien Sanlaville à Lyon).

◆ **Analyse des patientes présentant une IOP par NGS**

Collaboration avec le Pr C Dodé (Cochin), Pr A Rajkovic (Pittsburgh, USA) et Pr A Sinclair (Melbourne, Australie). P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière.

Formes rares de puberté précoce

◆ **Etude génétique des formes familiales de PPC idiopathique**

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

◆ **Epidémiologie des pubertés précoces centrales idiopathiques**

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

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ **Protocole NaCAH**

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

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

◆ **Protocole DIUR5 (Chronocort) terminé en 2018**

Etude d'efficacité de phase III, portant sur la sécurité et la tolérance du Chronocort® comparé au traitement standard de substitution par glucocorticoïdes dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

◆ **Protocole DIUR 6 (poursuite dans le cadre d'une étude ouverte) en cours**

Etude d'extension de phase III portant sur l'efficacité, la sécurité et la tolérance du Chronocort® dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales.(étude en cours à l'hôpital La Pitié Salpêtrière).

◆ **Protocole Millendo (analyse d'un inhibiteur de la stéroïdogénèse surrénalienne), en préparation**

Etude multicentrique ouverte de dose-titration de l'Hydrochloride de Nevanimibe pour le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales de forme classique.

Phase : 2b .(étude en cours à l'hôpital La Pitié Salpêtrière).

◆ **Dexapreg**

Projet déposé en 2016 auprès de l'IFCAH au nom du centre de référence maladies rares. Cette étude a pour objectif de décrire les effets secondaires maternels dans le cas d'un traitement anténatal par dexaméthasone d'une grossesse à risque d'HCS. (Investigateur principal, Pr A Bachelot, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

Les prochaines réunions auront lieu pour :

Association Grandir (<http://grandir.asso.fr/WordPress3/>)

Association Craniopharyngiome : prochaine réunion nationale à l'hôpital Robert Debré à Paris le 1er juin 2019
(www.craniopharyngiome-solidarite.org)

Assymcal (<http://www.assymcal.org/index.php/accueil>)

Association AFIF SSR/PAG (le syndrome de Silver Russell) : réunion des familles organisée du 12 au 14 Octobre 2018, au Parc de la Villette. (<http://silver-russell.fr/>)

Association AGAT (Turner) : prochaine réunion nationale à l'hôpital Robert Debré à Paris le 26 janvier 2019
(<http://www.agat-turner.org/>)

Association Surrénales, prochaine réunion nationale à l'hôpital Robert Debré à Paris le 30 mars 2019
(<https://www.surrenales.com/>)

Comité de rédaction

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