

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



N°9  
Décembre 2019

## Sommaire

Editorial	Page 1
Prix ESPE	Page 2
Réunions Scientifiques	Page 2
PNDS et recommandations de prise en charge	Page 2
Education thérapeutique et documents utiles	Page 3
Cohortes de Patients (Programme CEMARA)	Page 3
Recherche - Publications du CRMERCD	Page 5
Protocoles de Recherche clinique en cours	Page 12
Les Associations de Patients	Page 17

## Editorial

Chers Collègues, Chers Amis, Chers Vous Tous

Certains faits marquants du CRMERCD au cours de l'année 2019 sont rapportés dans cette 9ème édition de notre lettre d'information annuelle et nous espérons que ces informations vous seront utiles.

D'autres points d'actualités sont résumés dans cet éditorial :

Le plan « France Médecine Génomique » paru début 2019, a pour objectif de proposer l'analyse du génome entier dans le parcours de soin de patients atteints de maladies rares. La mise en place de ce plan a été organisée au sein de notre filière MR Firendo. Deux indications qui nous concernent particulièrement pour le séquençage du génome entier de nos patients sont actuellement retenues : insuffisance ovarienne prématurée et anomalies sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire. Ces indications doivent être validées au cours d'une RCP nationale Firendo (RCP mensuelle). Les patients sont sélectionnés lors de la RCP d'amont comprenant des endocrinologues, des pédiatres et des généticiens moléculaires. Tous les patients doivent avoir eu une analyse par panel en première intention. Le mode d'emploi de ce fonctionnement nouveau, avec en particulier la liste des prescripteurs et les procédures de demandes d'examen et d'acheminement des échantillons de sang vers les plateformes de séquençage haut débit, a été mis en ligne <http://www.firendo.fr/actualites/article/news/france-medecine-genomique-les-premieres-pre-indications-cliniques-viennent-detre-publiees-par-avi/>. Les indications devraient être élargies à d'autres maladies rares prochainement.

Au sein de notre centre de référence, tous les acteurs impliqués dans l'expertise de la prise en charge des patients avec anomalie de développement des organes génitaux, tant pendant la période pédiatrique qu'à l'âge adulte, suivent avec grande attention les débats actuels du Comité National d'Ethique et du Sénat sur la prise en charge médicale et chirurgicale de cas patients. En tant que Centre de Référence impliqué avec le Centre de Référence du développement génital dans l'expertise de la prise en charge de ces patients, notre réflexion se porte particulièrement sur les conséquences médicales ainsi que sur le bien être et l'estime de soi de nos jeunes patients en fonction de l'âge de la prise en charge chirurgicale. Rappelons que leur anomalie de développement résulte de mécanismes pathologiques et non d'une simple variation dans le développement sexuel.

Deux médecins piliers de notre CRMERCD sont partis vers d'autres horizons : Dr Anne Bargiacchi du CR Anorexie mentale de l'enfant a été remplacée par le Pr Richard Delorme et le Dr Delphine Zénaty par le Dr Gianpaolo De Filippo au sein de l'Hôpital Universitaire Robert Debré.

La 4ème édition des temps forts du congrès ESPE de l'année a été mise en ligne sur le site Endocrinologie Développement Enfant (<https://www.endocrinologie-enfant.net/>).

Toute l'équipe «pédiatrique et adulte» du CRMERCD vous souhaite de joyeuses fêtes de fin d'année et ses meilleurs vœux pour la nouvelle année.

Bonne lecture et bien amicalement à toutes et à tous.

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

## Prix “ESPE Research”



**Professeur Irène Netchine récompensée pour ses travaux de recherche.**  
« In recognition of research achievements of outstanding quality in basic endocrine science or clinical paediatric endocrinology ».

Le prix de la recherche de l'ESPE 2019 à Vienne, a été remis au Pr Irène Netchine, cheffe de service des Explorations Fonctionnelles et de l'hormonologie pédiatrique à l'Hôpital Armand Trousseau, directrice de l'équipe Sorbonne Université – INSERM sur le système des IGF et la croissance fœtale et postnatale, et responsable du groupe de travail européen « GROWTH » de l'ENDO ERN qui couronne sa brillante carrière de chercheuse. Lors de la remise du Prix, Irène Netchine a fait une conférence superbe sur l'ensemble de ses travaux.

Elle s'est intéressée à tous les niveaux de l'axe somatotrope depuis le début de sa carrière. En effet, après avoir décrit une famille avec mutation du GHRH-R, elle a identifié LHX3, parmi les premiers facteurs impliqués dans les déficits antéhypophysaires multiples. Elle a également permis d'identifier la troisième mutation homozygote du gène IGF-1, et tout récemment, de décrire une cohorte de patients avec anomalie du récepteur de type I des IGFs.

Son énergie actuelle est dirigée vers l'étude de la physiopathologie du syndrome de Silver Russell dont elle a contribué à caractériser,

il y a un peu plus de dix ans, l'anomalie moléculaire la plus fréquemment en cause ainsi que la caractérisation clinique de ce syndrome. Ainsi, l'étude du réseau des gènes soumis à empreinte parentale et leur implication dans la régulation épigénétique de la croissance a permis de mettre en évidence le rôle clé de la régulation d'IGF2 dans ces pathologies d'empreinte. Sur le plan humain, ceux qui travaillent avec elle, connaissent sa grande capacité d'écoute, sa pugnacité et son enthousiasme qui en font une femme admirable et inspirante, ce en quoi ce prix prend tout son sens.



## Réunions scientifiques

Les équipes du CRMERCD ont participé cette année à plusieurs congrès nationaux et internationaux, tant à l'étranger qu'à Paris où s'est tenu le congrès Européen sur les Troubles du Comportement Alimentaire, « a transdisciplinary approach to understanding and care ».

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

Un lien d'accès commun aux réunions RCP a été choisi au sein de la Filière MR Firendo. Il s'agit du système RCP SARA. Il est nécessaire de s'inscrire afin de pouvoir être inclus sur la liste des membres dans SARA, même sans soumettre de dossier patient à discuter et un formulaire unique est à remplir par chacun. Ce formulaire concerne toutes les RCP de FIRENDO.

<http://www.firendo.fr/enquetes/liste-membres-rcp-nationales/>

## PNDS et recommandations de prise en charge

Plusieurs PNDS sont en cours d'élaboration et/ou en cours d'actualisation.

Insuffisance ovarienne prématurée (Sophie Christin-Maitre), Syndrome de Silver Russell (Irène Netchine), Syndrome de Turner (Gian-Paolo de Filippo) et Insuffisance antéhypophysaire congénitale (Sarah Castets, Rachel Raynaud et Juliane Léger).

Notre CRMR participe aussi à l'élaboration et à l'actualisation de recommandations Européennes (Endo ERN) sur l'insuffisance antéhypophysaire congénitale et l'hypothyroïdie congénitale.

## Education thérapeutique Actualités 2019

### Des projets d'élaboration de nouveaux programmes d'ETP / actualisation / partage des programmes d'éducation thérapeutique du patient pour les maladies rares sont en cours de discussion.

- Processus d'actualisation du programme d'ETP Anorexie Mentale à début précoce : enrichissement avec de nouvelles interventions (remédiation cognitive, nouveaux ateliers thérapeutiques).
- Notre CRMR a déposé un projet sur la Prévention de l'insuffisance surrénale aigüe chez l'enfant et l'adolescent (développé à l'hôpital Robert Debré), sur l'insuffisance ovarienne prématurée et une extension nationale sur ETP transition (développés à l'hôpital La Pitié Salpêtrière).

#### ◆ Zoom sur un programme d'ETP ouvert pour toutes les patientes en France

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

Cet ETP a été labellisée par l'ARS en 2014 puis en 2018 à l'hôpital Saint Antoine. 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, pour optimiser l'adhésion au suivi des différents aspects de la pathologie et d'aider à l'acceptation de cette pathologie chronique. Au cours de ces séances, après un diagnostic éducatif individuel, 4 ateliers thématiques ont lieu : somatique, cardiologie, fertilité, diététique, avant une restitution individuelle et un établissement d'objectif éducatif personnalisé. Ces séances sont désormais ouvertes aux patientes atteintes du syndrome qui désirent participer et qui sont suivies en dehors du service de St Antoine (contact : [hdj.endocrino@aphp.fr](mailto:hdj.endocrino@aphp.fr)). La mise au point de cet ETP a été exposée lors de la 8ème Journée de l'Education thérapeutique des Soignants et Soignés de l'APHP le 20 novembre 2018. Plus d'informations sur les dates des séances sur le site : <http://endocrino-sat.aphp.fr/education-therapeutique/etp-le-syndrome-de-turner-a-lage-adulte>.

## Enseignement, Formation

De nombreux enseignements ont été développés dans le domaine des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement et de l'anorexie mentale de l'enfant.

L'élaboration d'un nouveau support sonorisé sur le thème Troubles du Comportement Alimentaire de l'Enfant et Anorexie mentale prépubère est en cours, dans le cadre de la création du e-DES de Psychiatrie (coordonné par le Collège National des Universitaires de Psychiatrie et l'AESP).

## Cohortes de patients, Programme CeMaRa/ BaMaRa

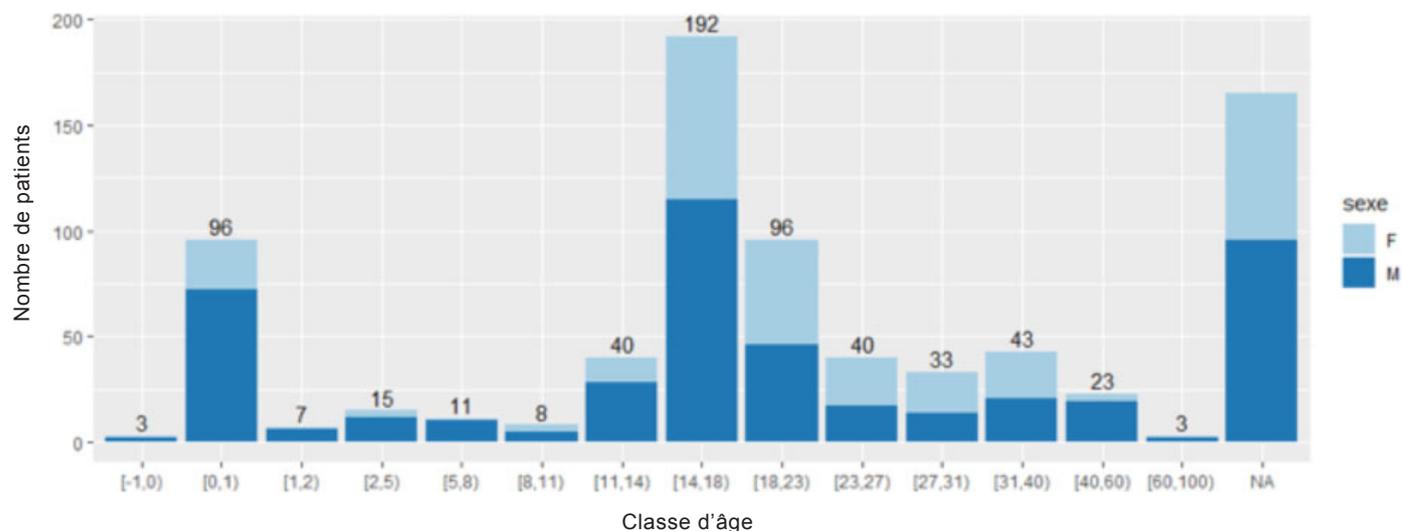
#### ◆ Apport de l'enregistrement systématique des patients avec Maladies Rares : Exemples de données extraites du Programme CeMaRa au sein des sites constitutifs du CRMERCD

Les sites constitutifs du CRMERCD des services de pédiatrie des hôpitaux Universitaires Robert Debré, Necker et Trousseau et des services adultes des hôpitaux la Pitié Salpêtrière et de Saint Antoine à Paris, enregistrent tous leurs patients Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et Développement depuis 2007.

L'année dernière, nous avons analysé les données sur les patients avec syndrome de post hypophyse ectopique et syndrome de Turner. Cette année, nous avons choisi d'analyser les données accumulées lors des 12 premières années du programme (2007-2018) sur l'âge au diagnostic des patients avec hypogonadisme hypogonadotrope, maladie de Basedow à révélation pédiatrique et syndrome de Mc Cune Albright.

### ◆ Hypogonadisme Hypogonadotrope isolé : n = 775 patients

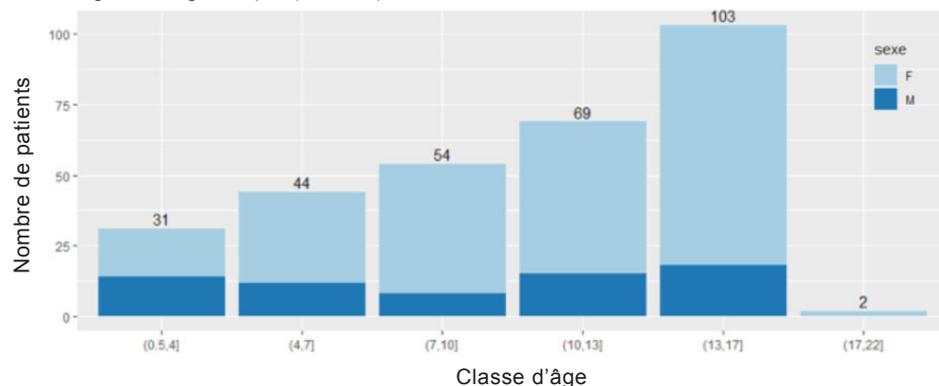
Age au diagnostique (n = 623), médiane = 16,3 ans



Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués par an a varié entre 20 et 35 patients entre 2006 et 2018 au sein des sites constitutifs du CRMERCD (données non montrées). L'âge médian au diagnostic était de 16,3 ans avec une prépondérance de garçons. Comme attendu, la majorité des patients ont été diagnostiqués au cours de l'adolescence ou jeune adulte, devant un retard pubertaire. Néanmoins, il est intéressant de noter que 15% des patients ont été diagnostiqués lors de la première année de vie et que 23% ont été diagnostiqués plus tardivement après l'âge de 23 ans.

### ◆ Maladie de Basedow à début pédiatrique : n = 303 patients

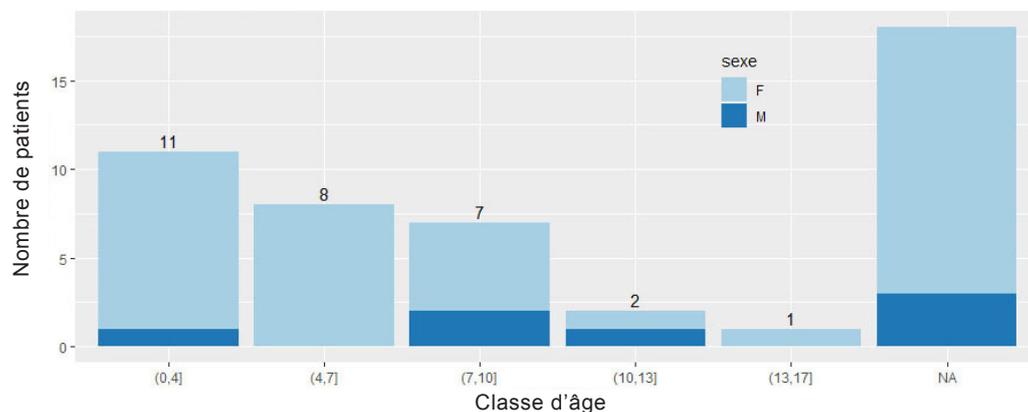
Age au diagnostique (n = 303), médiane = 11,2 ans



Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués par an au sein des services d'endocrinologie pédiatriques, est resté relativement stable depuis 2006, aux environs de 20 nouveaux patients par an (données non montrées). La majorité des patients ont été diagnostiqués lors de l'adolescence à un âge médian de 11.2 ans, avec une prédominance féminine, mais la maladie a pu survenir à un âge bien plus jeune puisque 26% des patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 7 ans (11% des patients, avant l'âge de 4 ans).

### ◆ Syndrome de Mc Cune Albright : n = 47 patients

Age au diagnostique (n = 29), médiane = 4,9 ans



Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués par an est bien plus faible pour cette pathologie beaucoup plus rare, puisqu'il y a environ 3 nouveaux cas par an au sein des sites constitutifs du CRMERCD. Le diagnostic a été majoritairement réalisé chez le jeune enfant et particulièrement chez la petite fille devant des métrorragies puisque 1/3 des patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 4 ans.

Il est probable que cette maladie dont l'expression clinique est très hétérogène, soit sous diagnostiquée chez les garçons qui ne présentent pas de signes pubertaires précoces et dont l'expression clinique se révèle majoritairement par la dysplasie fibreuse et les signes cutanés.

# Recherche

Les principales thématiques publiées récemment sont résumées ci-dessous

## **Insuffisance somatotrope, croissance et traitements par hormone de croissance**

### ◆ **Contribution of functionally assessed GHRHR mutations to idiopathic isolated growth hormone deficiency in patients without GH1 mutations.**

Cette étude multicentrique menée par l'équipe du Dr Marie Legendre et Pr Serge Amselem à l'hôpital Trousseau a permis de mieux décrire le phénotype des patients porteurs d'une mutation du gène GHRHR. Les patients mutés pour GHRHR (n = 24, forme sporadique 50%) ont été décrits au sein d'une cohorte de IGHD non syndromique (n = 312). Ces résultats montrent l'implication non négligeable de ce gène (8% des patients étudiés) dans la genèse des patients IGHD.

Cohen E et al. *Hum Mutat.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31231873>

### ◆ **Normal Growth despite Combined Pituitary Hormone Deficiency.**

Comment grandit-on sans hormone de croissance et IGF-I ? Le mystère reste entier...

Le Kholy et al. *Horm Res Paediatr.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31022718>

### ◆ **Evaluation of IGF1/IGFBP3 Molar Ratio as an Effective Tool for Assessing the Safety of Growth Hormone Therapy in Small-for-gestational-age, Growth Hormone-Deficient and Prader-Willi Children**

Gaddas M et al. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30759961>

### ◆ **Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis expert opinion.**

Cette étude a permis de souligner l'importance du dépistage précoce de maladies chroniques rares comme les mucopolysaccharidoses chez les enfants avec retard de croissance. La présence d'une raideur articulaire devrait amener à évoquer plus précocement ce diagnostic et permettre une prise en charge appropriée.

Guffon N et al. *Eur J Pediatr.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30740618>

### ◆ **Amélioration de la qualité de vie générale et en lien avec la taille chez les enfants de petite taille après un an de traitement par hormone de croissance.**

La petite taille chez les enfants et adolescents peut avoir des effets néfastes sur leur qualité de vie. Le traitement par GH pourrait améliorer cette qualité de vie en normalisant la croissance. L'objectif de cette étude prospective, observationnelle et monocentrique était d'évaluer la qualité de vie générale par les données recueillies sur les questionnaires « general PedsQL 4.0 » et celle liée à la taille par les données des questionnaires « height-specific Quality of Life in Short Stature Youth » (QoLISSY) remplis par les patients et leurs parents. Les patients de plus de 4 ans traités par GH sur le site de Necker Enfants Malades de 2012 à 2015 ont été inclus dans l'étude (74 enfants avec un âge médian de 10.2 ± 3.0 ans). Les 2 questionnaires ont été remplis au début du traitement puis 1 an après. Les données du PedsQL complétées par les enfants montrent une amélioration significative de la qualité de vie sur le plan émotionnel et social. Celles de QoLISSY, complétées par les enfants montrent une amélioration de la qualité de vie sur le plan social et physique selon les données des questionnaires remplis par les parents. Cette étude a permis d'objectiver l'amélioration de la qualité de vie sur le plan social et émotionnel des enfants traités par GH depuis 1 an que ce soit selon le questionnaire de qualité de vie générale ou celui en lien avec la taille.

González Briceño LG et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30649493>

### ◆ **Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective**

Mise au point et revue de la littérature d'un groupe d'expert de la Growth hormone Research Society sur le diagnostic clinique, hormonal et génétique et les voies thérapeutiques pour les enfants de petite taille.

Collett-Solberg PF et al. *Horm Res Paediatr.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31514194>

### ◆ **Traitement par Hormone de croissance chez les enfants, aux USA et en Europe : données du suivi à long terme des registres NordiNet® IOS et ANSWER Program**

Les données des registres de 12,660 patients du registre ANSEWR et 11,967 patients du registre Nordinet montrent que dans la plupart des indications, plus de garçons que de filles ont été traités par GH, que le traitement est encore débuté assez tardivement et que les doses utilisées aux USA sont plus élevées que celles prescrites en Europe.

Sävendahl L. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812718/>

### ◆ Derniers résultats sur les données de sûreté du traitement par hormone de croissance chez les enfants : étude prospective GeNeSIS Observational Program.

Le rôle du traitement par hormone de croissance dans la survenue d'une mortalité prématurée, d'un diabète, de tumeur ou de maladie cardiovasculaire s'est posé à de nombreuses reprises. L'objectif de cette étude observationnelle, prospective et multinationale (de 1999 à 2015) est d'évaluer l'incidence des éventuels effets secondaires du traitement par hormone de croissance dans l'enfance. Données recueillies de 22.311 enfants traités par hormone de croissance dans 827 sites de 30 pays, 63% avec déficit en GH, 13% avec une petite taille idiopathique et 8% avec un syndrome de Turner ; suivis pendant  $4.2 \pm 3.2$  ans en moyenne. 42 patients sont décédés durant le suivi (ratio de mortalité de 0.61) ; le ratio était élevé pour les patients ayant un déficit en GH lié à une pathologie tumorale (ratio 5.87). 18 patients ont développé un diabète de type 2 (ratio élevé à 3.77) mais 72% de ces patients avaient des facteurs de risque. 14 patients ont développé un premier cancer (ratio 0.71). Un second cancer est survenu chez 31 des 622 patients suivis pour une pathologie tumorale et une récurrence chez 67 des 823 patients suivis pour tumeur cérébrale. Les 3 patients qui ont développé un accident hémorragique cérébrale avaient des facteurs de risque. Les résultats de cette étude GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) soutiennent les données d'innocuité concernant le traitement par hormone de croissance à l'âge pédiatrique.

Child CJ et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219920>

---

## **Anorexie mentale de l'enfant**

### ◆ Exome sequencing in a familial form of anorexia nervosa supports multigenic etiology

L'anorexie mentale (AN) est un trouble alimentaire grave. À ce jour, seuls très peu de gènes prédisposant à l'AN ont été identifiés. Une alternative aux études d'association consiste à caractériser des variants ultra-rares dans les formes familiales de l'AN. Ici, nous avons mis en œuvre cette approche pour identifier les voies qui contribuent au développement de l'AN grâce à l'analyse d'une famille de trois membres souffrant d'AN par une analyse d'exomes grâce au séquençage haut-débit de nouvelle génération. Nous avons identifié trois variantes délétères ultra-rares dans trois gènes (DRD4, CCKAR, NMS), connectés à la voie biologique de motivation et de récompense, co-ségrégant avec l'AN, suggérant que cette voie pourrait jouer un rôle prédisposant dans l'AN au moins dans des formes familiales.

Bienvenu T et al. *J Neural Transm* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31388831>

### ◆ Medication in Anorexia nervosa: A multidisciplinary overview of meta-analyses and systematic reviews

Cet article de revue élaboré grâce à la multidisciplinarité des équipes de la maison Solenn, des hôpitaux de Garches, Lille, Lyon, Montpellier, Marseille, Rouen, les hôpitaux Montsouris et Robert Debré à Paris, analyse les traitements pharmacologiques qui ont pu être utilisés au cours du traitement de l'anorexie mentale pour la prise en charge des aspects somatiques (nutritionnels et des complications liés à la maladie) et des comorbidités psychiatriques.

Blanchet C et al. *J Clin Med* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30823566>

### ◆ Refeeding in anorexia nervosa.

Les différentes approches de renutrition ont été abordées dans cet article rédigé par les équipes de l'hôpital Universitaire Robert Debré. Les auteurs ont mis l'accent sur l'importance d'une renutrition efficace et précoce pour le pronostic à court et à long terme

Bargiacchi A et al. *Eur J Pediatr* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30483963>

---

## **Hypogonadisme hypogonadotrope**

### ◆ Clinical characterization of men with long QT syndrome and torsades de pointes associated with hypogonadism: A review and pharmacovigilance study.

Le syndrome du QT long (LQTS) peut provoquer des torsades de pointes (TdP) potentiellement mortelles. L'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) est plus court chez les hommes que chez les femmes, la testostérone contribuant à raccourcir l'intervalle QTc.

Nous avons identifié sept cas de TdP (dont un mortel) chez des hommes présentant un allongement du QTc et un hypogonadisme. Parmi ces cas, aucun n'avait de mutation dans les gènes du LQTS, trois hommes avaient une insuffisance testiculaire confirmée à distance de l'épisode aigu, et trois avaient un hypogonadisme central en rapport avec l'épisode aigu, qui a spontanément été réversible. Chez les 3 hommes avec insuffisance testiculaire, l'administration d'un traitement par testostérone a permis le raccourcissement et la normalisation de l'intervalle QTc. Il n'y a pas eu de récurrence du TdP chez ces patients par la suite. Nous avons trouvé 27 cas supplémentaires d'hommes atteints de LQTS (N = 6), de TdP (N = 9; mortel sur 2/9) ou de mort subite (N = 12; 10/12 mortels) soupçonnés d'être induits ou favorisés par la prise d'un traitement anti-androgénique (24 / 27 pour le cancer de la prostate). Généralement, après le retrait de ce traitement, l'intervalle QTc a été raccourci et aucun TdP n'est réapparu.

Nous proposons donc de rechercher systématiquement un hypogonadisme chez les hommes présentant un TdP avec allongement du QT. La prudence est de mise lors de la prescription de traitement anti-androgénique dans des situations présentant un risque de TDP.

Salem JE et al. *Arch Cardiovasc Dis* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31477476>

## **Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedemann et anomalies de croissance foétale**

### ◆ **Sleep disordered breathing in Silver-Russell syndrome patients: a new outcome.**

Mise en évidence et caractérisation des anomalies respiratoires au cours du sommeil chez les patients avec un syndrome de Silver-Russell.

Giabicani É et al. *Sleep Med* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31655321>

### ◆ **Increasing knowledge in IGF1R defects: lessons from 35 new patients.**

Description clinique et moléculaire d'une cohorte de patients porteurs d'anomalies d'IGF1R. Validation d'un score Clinique pour le diagnostic et mise au point d'un test fonctionnel pour l'étude des variants de signification incertaine.

Giabicani E et al. *J Med Genet* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31586944>

### ◆ **Intellectual functioning in Silver-Russell syndrome: First study in adults.**

Etude rassurante sur le développement intellectuel des patients ayant un syndrome de Silver Russell lié à une épimutation de la région 11p15.

Burgevin M et al. *Appl Neuropsychol Adult* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31390893>

### ◆ **Roles of Type 1 Insulin-Like Growth Factor (IGF) Receptor and IGF-II in Growth Regulation: Evidence From a Patient Carrying Both an 11p Paternal Duplication and 15q Deletion.**

Cas clinique permettant d'illustrer le rôle prépondérant d'IGF-II dans la croissance prénatale et d'IGF-I dans la croissance post-natale.

Giabicani E et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503735/>

### ◆ **Overgrowth syndromes - clinical and molecular aspects and tumour risk.**

Revue des différents syndromes de croissance excessive, classification, diagnostic moléculaire et risque tumoral.

Brioude F et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30842651>

### ◆ **Discrepant molecular and clinical diagnoses in Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes.**

Les anomalies moléculaires identifiées dans les syndromes de Silver Russell (SRS) et Beckwith-Wiedemann (BWS) sont complexes mais parfois sont encore plus difficiles à interpréter que d'habitude quand les patients avec un tableau clinique de SRS ont une biologie moléculaire de BWS et vice-versa. Mise en commun de l'expérience de plusieurs laboratoires européens experts dans le domaine des pathologies d'empreinte.

Mackay DJG et al. *Genet Res (Camb)* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30829192>

### ◆ **Transcriptional profiling at the DLK1/MEG3 domain explains clinical overlap between imprinting disorders.**

Caractérisation du réseau de gènes soumis à empreinte : la régulation de l'expression de gènes soumis à empreinte par celles d'autres gènes du réseau. Mise en évidence d'un profil d'expression commun et spécifique entre les syndromes de Temple et de Silver-Russell. Cette publication a fait l'objet d'un communiqué de presse de Sorbonne Université-INSERM-APHP.

<https://presse.inserm.fr/syndrome-de-temple-et-de-silver-russell-comprehension-des-mecanismes-epigenetiques-regissant-la-croissance-foetale/33757/>.

Abi Habib W et al. *Sci Adv* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382400/>

### ◆ **CUGC for Simpson-Golabi-Behmel syndrome (SGBS).**

Le SGBS est un syndrome de croissance excessive qui a des chevauchements cliniques avec le syndrome de Beckwith Wiedemann. Mise au point sur le diagnostic clinique et moléculaire, le conseil génétique et la prise en charge.

Vuillaume ML et al. *Eur J Hum Genet* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30683921>

### ◆ **Placental Pathology in Beckwith-Wiedemann Syndrome According to Genotype/Epigenotype Subgroups.**

Contribution de l'analyse anatomopathologique du placenta, dans le diagnostic du syndrome de Beckwith Wiedemann.

Gaillot-Durand L et al. *Fetal Pediatr Pathol* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30633605>

### ◆ **Silver-Russell Syndrome**

Mise au point en accès libre, sur le diagnostic clinique et moléculaire du syndrome de Silver Russell ainsi que le conseil génétique et la prise en charge clinique.

## Hypothyroïdie congénitale

### ◆ Epidémiologie de l'hypothyroïdie congénitale: données actuelles

Une augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale avec glande en place a été observée ces dernières années dans la plupart des pays, y compris la France. Les étiologies restent peu claires. Dans presque la moitié des cas, l'hypothyroïdie est transitoire et le traitement peut être arrêté dans la petite enfance.

Léger J. *Biol Aujourd'hui* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31274097>

### ◆ Taux élevé de diagnostic moléculaire grâce au séquençage à haut débit dans une cohorte des patients avec hypothyroïdie congénitale due à une dyshormonogénèse.

L'hypothyroïdie congénitale est due à une anomalie de développement (dysgénésie thyroïdienne) ou de la fonction thyroïdienne (gland in situ avec ou sans goitre, dyshormonogénèse). Dans ce dernier cas, des mutations dans les gènes qui codent pour les enzymes impliquées dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (SLC5A5/NIS, TG, TAIAT, SLC26A4/PDS, DUOX2, DUOX2A, IYD/DEHAL1) sont responsables de la maladie avec un taux de diagnostic moléculaire variable selon les études. L'équipe de Pr Polak à l'institut Imagine a étudié sur le plan génétique une cohorte de 21 patients diagnostiqués avec hypothyroïdie congénitale associée à une anomalie de la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'analyse a été réalisée avec le panel ciblé des gènes HypothySeq NGS, qui contient les gènes connus et des gènes candidats de développement, de la fonction et de l'action/métabolisme des hormones thyroïdiennes. La pathogénicité des variants retrouvés a été identifiée par la présence/fréquence dans des bases de données, la prédiction in silico, leur localisation dans le domaine protéique, des études fonctionnelles, si déjà réalisées et la recherche de la littérature. Avec cette approche, une cause moléculaire a été identifiée chez 11 patients, soit un taux diagnostic de 52%. Des mutations pathogéniques dans le gène de la thyroglobuline (TG) étaient le plus fréquemment retrouvées, suivies par le gène NIS, DUOX2A et DUOX2. Le séquençage ciblé des gènes est donc une approche rapide et efficace pour le diagnostic moléculaire de l'hypothyroïdie congénitale due à une anomalie de la synthèse des hormones thyroïdiennes, Stoupa et al, *article soumis*, 2019.

### ◆ Efficacité et innocuité du traitement par analogue de la tri-iodothyronine Triac chez les enfants et les adultes ayant un déficit en MCT8 : Etude internationale, de phase 2.

Le déficit en transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8 est responsable d'un sévère retard intellectuel et psychomoteur avec des taux élevés de T3 (Allan-Herndon-Dudley syndrome). Aucun traitement n'avait encore permis de traiter l'hyperthyroïdie chronique et l'hypothyroïdie cérébrale.

Cette étude évalue l'efficacité du Triac chez 45 patients atteints d'un déficit en MCT8. Les données montrent une diminution des taux de T3, T4I, TSH et reverse T3. Le Triac semble une première thérapeutique efficace pour améliorer les conséquences de la thyrotoxicose chez les patients atteints de déficit en MCT8.

Groeneweg S. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31377265>

## Syndrome de Turner

### ◆ X-chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood

L'objectif de cette étude était d'analyser la prévalence des pathologies congénitales et acquises en fonction de sous groupes de caryotypes et en fonction de l'âge de survenue, chez les patientes ayant un syndrome de Turner. Il s'agit d'une étude rétrospective nationale multicentrique ayant inclus 1536 patientes avec un syndrome de Turner, suivies au sein des centres de référence/compétence du réseau Français Maladies Rares. Ces patientes ont été diagnostiquées à un âge médian de 8.5 (3.3-12.5) ans et ont bénéficié de plusieurs évaluations au cours de leur suivi: au moment du diagnostic, en période péri pubertaire, avant la transition en secteur adulte, puis à l'âge adulte tous les 5 ans. Les patientes ont été divisées en 5 sous groupes, en fonction des résultats de leur caryotype : 45,X (n=549, 36%), 45,X/46,XX (n=221, 15%), isoXq (n=280, 19%), XrX (n=106, 7%), présence de Y (n=87, 6%), autres (n=258, 17%).

Les malformations cardiaques congénitales (19%) étaient plus fréquentes chez les patientes 45,X, par rapport aux autres sous-groupes de caryotype, alors que les malformations congénitales rénales (17%) étaient plus fréquentes chez les patients 45,X, isoXq et XrX, par rapport aux autres sous-groupes de caryotypes. L'incidence des pathologies acquises augmentait avec le temps, avec une augmentation plus marquée pour les pathologies thyroïdiennes auto-immunes (5 à 46% entre 10 et 30 ans), la surdité (10 à 45%) et le surpoids/obésité (8 à 60%), par rapport à la dyslipidémie, la maladie caeliaque, l'intolérance au glucose, l'HTA ou le dysfonctionnement hépatique. La fréquence des pathologies congénitales et acquises dans le syndrome de Turner dépendait

du dosage génique du chromosome X, avec un risque de survenue d'un phénotype plus sévère chez les patientes ayant des anomalies de structure du chromosome X et une monosomie 45,X par rapport aux patientes 45,X/46,XX et présence de Y. Ces données soulignent l'importance du dosage génique du chromosome X et essentiellement du bras court du X pour le risque de développer des pathologies associées. Ce risque est moindre chez les patientes ayant un mosaïcisme et est plus important chez les patientes 45,X, isoXq et XrX, chez qui le dépistage des pathologies associées s'avère particulièrement important. Le caryotype XrX pourrait s'associer à un risque accru de syndrome métabolique.

Fiot E et al. *Eur J Endocrinol* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30991358>

#### ◆ **Prise en charge de la période de transition chez les jeunes patientes avec un syndrome de Turner.**

Le diagnostic de syndrome de Turner, qui affecte 1/2500 naissance féminine, peut être établi entre la naissance et jusqu'à l'âge adulte. Cette pathologie chronique a une morbidité et une mortalité qui nécessitent un suivi médical régulier tout le long de leur vie. Cette revue de l'équipe de St Antoine s'est centrée sur les enjeux de la transition spécifiquement dans cette maladie, ainsi que sur les outils actuellement disponibles pour aider à atteindre ses objectifs. Ceci implique non seulement la patiente et ses soignants, mais aussi la capacité des patientes à mobiliser ses ressources externes. Une évaluation de la transition au sein du centre a permis de montrer un impact bénéfique d'une transition structurée entre les centres pédiatriques et adultes au sein d'un centre de référence. Plus d'études restent nécessaires pour évaluer le bénéfice à moyen et long terme d'une transition structurée entre les centres pédiatriques et adultes.

Bernard V et al. *Eur J Endocrinol* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30793874>

#### ◆ **Comment une grossesse peut-elle être plus sûre chez les patientes avec un syndrome de Turner ?**

Notre équipe a participé à la rédaction d'un numéro spécial dédié au syndrome de Turner (ST) (*Am J Med Genet* 2019). Le concept de ce numéro a été initié en particulier par l'association Américaine de patientes atteintes du ST. Dans cette revue sur les grossesses, il est rappelé que le taux de grossesses naturelles chez les femmes avec un ST est de 4 à 7%. En raison de la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée, la majorité des patientes avec un désir de grossesse auront recours à une technique de procréation médicalement assistée (PMA). Le principal objectif médical est de prévenir la mortalité maternelle, en particulier liée à une dissection de l'aorte. Si le ST en soi n'est pas une contre-indication, une évaluation pré-conceptionnelle multidisciplinaire est cruciale avant d'initier une grossesse. L'hypertension et la pré-éclampsie peuvent bénéficier de bêta-bloquants et d'aspirine, respectivement. L'évaluation des diamètres de la racine aortique, de la tension artérielle, du suivi des bilans hépatique et thyroïdien sont indiqués avant, durant et après la grossesse selon les dernières recommandations (EJE 2017). Un tableau avec le « check-up » nécessaire avant de « donner le feu vert » pour une grossesse est indiqué dans l'article. En conclusion, il est rappelé qu'une collaboration étroite entre l'endocrinologue, le cardiologue et le gynécologue reste cruciale pour la prise en charge des grossesses chez les patientes avec un ST.

Donadille B et al. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30767364>

## ————— **Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise**

#### ◆ **TP63-truncating variants cause isolated premature ovarian insufficiency.**

L'insuffisance ovarienne prématurée implique une aménorrhée et une élévation de l'hormone stimulant le follicule avant l'âge de 40 ans et sa base génétique est mal comprise. Ici, nous étudions 13 patientes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée (POI) en utilisant le séquençage d'exome complet. Nous identifions les variants causatifs PREPL et TP63, ainsi que les variants d'autres gènes potentiellement nouveaux de POI. Le déficit en PREPL est une cause connue de POI syndromique, correspondant au phénotype du patient. Un rôle de TP63 dans la biologie ovarienne a déjà été proposé, mais des variantes ont été décrites dans les syndromes multiorganes et non dans une POI isolée. Un patient avec une POI isolée hébergeait une variante TP63 non-sens de novo dans l'exon terminal et un patient non apparenté avait une variante non-sens différente dans le même exon. Ces variantes interfèrent avec le domaine de répression tout en laissant le domaine d'activation intact. Nous élargissons le spectre phénotypique des troubles liés à la TP63, fournissons un nouveau génotype: la corrélation phénotype de la TP63 et identifions une nouvelle cause génétique de la POI isolée.

Tucker EJ et al. *Hum Mutat* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30924587>

#### ◆ **Gene variants identified by whole-exome sequencing in 33 French women with premature ovarian insufficiency.**

Étudier l'étiologie génétique potentielle de l'insuffisance ovarienne prématurée (POI).

Un séquençage complet de l'exome (WES) a été effectué sur des échantillons d'ADN de femmes chez lesquelles un diagnostic de POI avait été diagnostiqué. Les mutations identifiées ont été analysées par des outils in silico et annotées conformément aux directives de l'American College of Medical Genetics and Genomics. Les variants plausibles ont été confirmés par séquençage Sanger.

Quatre des 33 individus (12%) étaient porteurs de variants pathogènes ou probablement pathogènes, et 6 individus porteurs de variants de signification inconnue. Les gènes identifiés avec des variants pathogènes ou probables pathogènes comprenaient PMM2, MCM9 et PSMC3IP. WES est un outil efficace pour identifier les variantes de gènes chez les femmes sous POI : cependant, l'interprétation de variantes est entravée par peu d'études exomiques sur les troubles ovariens et par la nécessité d'un séquençage en trio pour déterminer l'hérédité et détecter les variants de novo.

Yang X et al. *J Assist Reprod Genet* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30406445>

---

## Formes rares de puberté précoce

### ◆ Insuffisance hypophysaire et puberté précoce après un traumatisme crânien sévère dans l'enfance: étude prospective à long terme.

Les objectifs de cette étude étaient de déterminer la prévalence des insuffisances hypophysaires et de détecter la survenue d'autres déficit hypophysaires ou une puberté précoce centrale plusieurs années après un traumatisme crânien (TC) sévère dans l'enfance. Soixante six sur 87 enfants qui avaient eu une évaluation de leur fonction hypophysaire 1 an après leur TC ont été suivi durant 5 ans (24 avaient une atteinte de leur fonction hypophysaire à 1 an post TC). Soixante et un enfants sur 66 ont été suivi pendant en moyenne 7 ans après leur TC. Dix sept enfants sur 61 avaient un déficit en hormone de croissance (GH) 1 an après le TC, ce déficit a été confirmé chez 5 d'entre eux. Un garçon avec une fonction hypophysaire normale à 1 an post TC, a développé un déficit en GH 6,5 ans après. Quatre patients sur 61 ont eu une puberté précoce centrale 5,7 ans en moyenne après leur TC. Le fait d'avoir un déficit hypophysaire à 1 an post TC est significativement associé à la présence d'un déficit hypophysaire ou à l'apparition d'une puberté précoce plus de 5 ans après le TC. En conclusion : Les TC sévères chez l'enfant peuvent être responsables de dysfonctionnement hypophysaire permanent en particulier, le déficit en GH et la puberté précoce centrale. Il est donc recommandé d'évaluer la fonction hypophysaire à 1 an d'un TC sévère chez l'enfant et de poursuivre cette surveillance (croissance et puberté) sur le long terme et de prévenir les parents et les médecins qui suivent ces enfants.

Dassa Y et al. *Eur J Endocrinol.* 2019 May 1;180(5):281-290. doi: 10.1530/EJE-19-0034.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30884465>

---

## Surrénales, Hyperplasie Congénitale des Surrénales

### ◆ Influence of hormones on the immunotolerogenic molecule HLA-G: a cross-sectional study in patients with congenital adrenal hyperplasia.

L'HLA-G est une molécule associée au contrôle immunitaire, exprimée naturellement pendant la grossesse, jouant un rôle essentiel dans la tolérance de la semi-allogreffe fœtale du système immunitaire maternel. Bien que les niveaux d'expression d'HLA-G soient positivement associés à ceux de la progestérone, l'influence des autres hormones n'est pas clairement démontrée. L'hyperplasie surrénalienne congénitale (HCS) représente un modèle adéquat pour étudier l'influence hormonale sur les biomarqueurs. Il s'agit d'une étude ancillaire de l'étude CARDIOHCS menée par l'hôpital La Pitié Salpêtrière. Les patients ayant une HCS avaient des taux de HLA-G plus élevés que les témoins en bonne santé. Le niveau de HLA-G était associé positivement aux taux circulants de progestérone et de cortisol et négativement à l'estradiol. L'association entre l'équilibre minéralocorticoïde et les taux d'HLA-G tend à suggérer un rôle du système rénine-angiotensine dans l'expression de HLA-G soluble.

Nguyen LS et al. *Eur J Endocrinol* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505456>

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

Il existe des données controversées sur le risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales. Cette publication en partie de l'équipe de La Pitié Salpêtrière, décrit les principaux résultats de l'étude CARDIOHCS. Cinquante-huit femmes et 26 hommes atteints d'HCS diagnostiqués dans l'enfance et 85 témoins appariés pour le sexe, l'âge et le statut tabagique ont été inclus de manière prospective.

L'objectif principal était de comparer l'épaisseur de l'intima-média carotidienne chez les patients HCS et chez les témoins. Les objectifs secondaires étaient de comparer la pression artérielle (PA), l'indice d'augmentation radiale (IAR), la pression artérielle centrale, la vitesse de l'onde de pouls (VOP), les indices de microcirculation cutanée et les paramètres d'inflammation chez les patients atteints d'HCS et chez les témoins.

Nous avons trouvé une augmentation précoce de la PAS centrale chez les patients avec HCS alors que les marqueurs d'atteinte artérielle précoce (IMT) étaient normaux. Notre étude suggère que les dommages vasculaires et l'augmentation du risque cardiovasculaire pourraient être principalement causés par les modifications précoces de la pression artérielle chez ces patients.

Rosenbaum D et al. *J Hypertens* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30036269>

### ◆ Réponses du cortisol et de l'aldostérone à l'hypoglycémie et la déplétion sodée chez les femmes avec un déficit non classique en 21 hydroxylase.

Une étude multicentrique (NCT01862380), coordonnée par l'équipe d'endocrinologie de Bicêtre, à laquelle l'équipe de St Antoine a participé vient de publier ses résultats chez des patientes adultes avec une forme non classique de déficit en 21 hydroxylase. Il n'existe pas de consensus actuel sur la question de la supplémentation en aldostérone dans cette forme non classique, alors que de rares cas d'insuffisance surrénale ont été rapportés. La question posée était d'explorer s'il existait un authentique déficit en aldostérone dans cette forme non sévère, ce qui justifierait une supplémentation hormonale systématique.

20 patientes avec mutation non sévère prouvée après explorations hormonale et génétique ont été comparées à 20 patientes contrôles appariées pour l'âge et le poids. Après évaluation de la sécrétion de cortisol par une hypoglycémie insulinique, les

sécrétions d'aldostérone et de rénine ont été mesurées par un test de déplétion sodée. Une cortisolémie > 170 ng/ml n'a été obtenue que chez 55% des patientes (p=0,0039). Après déplétion sodée, la tension artérielle, la natrémie, la kaliémie et l'aldostéronémie étaient comparables dans les 2 groupes, en dehors d'une rénine significativement plus élevée chez les patientes atteintes (p=0,0044). Au total, il existe une insuffisance partielle de sécrétion en cortisol et un déficit compensé de sécrétion d'aldostérone chez les patientes avec une forme non classique de déficit en 21 hydroxylase.

Kamenicky P et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31529070>

#### ◆ **Le traitement par Lopinavir-Ritonavir altère la fonction surrénalienne chez les enfants.**

Le traitement périnatal par Lopinavir associé au Ritonavir (LPV/r) est associé à des anomalies de la stéroïdogénèse. Les effets sur le long terme n'avaient pas encore été étudiés. Les profils hormonaux d'enfants exposés au VIH mais non infectés, randomisés à 7 jours de vie pour un traitement prophylactique par (LPV/r) ou par lamivudine (3TC) afin d'empêcher la transmission virale par l'allaitement ont été comparés à 6 et 26 semaines de vie. A 6 semaines, les enfants traités par LPV/r ont un taux de DHEA et de 17 OHPrégnenolone plus élevé comparé à ceux traités par 3 TC (3.91 versus 1.48 ng/mL, P < 0.001 ; 7.78 vs 3.71 ng/mL, P = 0.0004 ; respectivement) et un taux de testostérone plus bas (0.05 vs 1.34 ng/mL, P = 0.009). A 26 semaines, le taux de DHEA reste significativement plus élevé chez les enfants traités par LPV/r. Les études in vitro montrent que seul le Lopinavir inhibe l'activité des enzymes CYP17A1 et CYP21A2. Le traitement par Lopinavir durant la première année de vie entraîne une anomalie du métabolisme surrénalien compatible avec un bloc enzymatique combiné en CYP 21 et CYP 17. L'impact de ce traitement sur la fonction surrénalienne à long terme reste à définir.

Kariyawasam D et al. *Clin Infect Dis* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31633158>

#### ◆ **Hyponatremia in children under 100 days old: incidence and etiologies.**

La prévalence des hyponatrémies était de 4.3% (86/2012 patients âgés de moins de 100 jours) au sein de cette étude de cohorte menée à l'hôpital universitaire Robert Debré. Des mécanismes divers expliquaient l'hyponatrémie. Des anomalies transitoires ou constitutionnelles de la voie des minéralocorticoïdes ont été observées dans 1/3 des cas.

Storey C et al. *Eur J Pediatr* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31300884>

## **Anomalies du développement sexuel**

#### ◆ **DHX37 : Un nouveau gène à l'origine de dysgénésie testiculaire sévère.**

#### **Pathogenic variants in the DEAH-box RNA helicase DHX37 are a frequent cause of 46,XY gonadal dysgenesis and 46,XY testicular regression syndrome.**

Cette étude menée au sein de l'équipe de l'Institut Pasteur dirigée par Ken McElreavey, avec la collaboration de nombreux cliniciens, a permis de mettre en évidence grâce à une étude en exome d'une centaine de patients 46,XY DSD, une mutation du gène DHX37 chez 13 patients avec dysgénésie testiculaire sévère (9 sur 81 patients, 11%) ou syndrome de régression testiculaire (4 sur 16 patients, 25%). Ces variants pathogènes de DHX37 (autosomique dominant) représentent une étiologie nouvelle de ces formes de 46,XY DSD au sein d'un continuum allant de la dysgénésie testiculaire au syndrome de régression testiculaire. Ces résultats indiquent que DHX37 intervient non seulement dans la détermination testiculaire chez l'homme mais aussi dans le maintien du tissu testiculaire pendant le développement. La fréquence de l'atteinte de ce gène serait similaire à celle observée pour les gènes SRY, NR5A1 et MAP3K1.

McElreavey K et al. *Genet Med* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337883>

#### ◆ **La chirurgie conservatrice testiculaire en cas d'ADS.**

#### **Testicular-sparing surgery in the pediatric population: multicenter review of practice with review of the literature for testicular masses in the paediatric population: current review of practice.**

Cette étude multicentrique européenne a colligé les cas de tumeurs testiculaires de l'enfant et de l'adolescent ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Deux cas sur 17 concernaient des patients porteurs d'une ADS. Les facteurs prédictifs d'une chirurgie conservatrice de qualité sont : lésions décrites comme bénignes à l'échographie doppler scrotale et marqueurs tumoraux négatifs (hCG, AFP et LDH). En conclusion, la chirurgie conservatrice du testicule est possible chez les patients pédiatriques même si aucune recommandation de la part des sociétés savantes n'a été encore publiée.

Radford A. et al. *Curr Opin Urol*. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31205272>

## **Amélioration des pratiques de soins**

#### ◆ **Association of pediatric in patients socioeconomic status with hospital efficiency and financial balance**

Une évaluation épidémiologique et économique a été réalisée en relation avec le statut socio-économique des patients hospitalisés au sein de l'hôpital pédiatrique universitaire Robert Debré à Paris. Les patients dont le statut socio-économique était le plus bas (2 quintiles inférieurs) représentaient 38% des patients. Ces patients avaient une durée de séjour plus longue

par rapport aux autres patients et le coût financier de l'hospitalisation était plus important.

L'influence des conditions socio-économiques devrait être mieux pris en compte au cours de la prise en charge hospitalière afin d'améliorer l'efficacité et l'égalité de l'accès aux soins.

Michel M et al. JAMA Netw Open 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31626320>

#### ◆ **The current landscape of European registries for rare endocrine conditions.**

Collaboration entre plusieurs équipes de l'ENDO-ERN pour faire le point sur les différents registres européens sur les pathologies rares.

Ali SR et al. Eur J Endocrinol. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407922>

## Protocoles de recherche clinique en cours

### **Insuffisance somatotrope, croissance et traitement par GH**

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

D'autres données sont en cours d'analyse.

#### ◆ **Evaluation à long terme des patients déficitaires en GH** (Ph Touraine, M Polak, Pfizer)

#### ◆ **Evaluation de la taille adulte après traitement par hormone de croissance dans l'enfance.**

Une sur ou une sous-évaluation de l'effet du traitement par GH peut être en relation avec les méthodes de présentation des résultats sur la taille adulte. Une étude systématique de la méthodologie utilisée dans la littérature sur les conditions de mesure de l'effet du traitement par GH sur la taille adulte est en cours d'analyse. (Clara Kipnis, Jean-Claude Carel, Hôpital Universitaire Robert Debré).

#### ◆ **Traitement innovant par hormone de croissance à longue durée d'action : Protocole REAL 4 et REAL 5.**

L'hôpital Necker, participe depuis octobre 2019 à 2 essais de phase 3, en ouvert, pour comparer l'effet et l'inocuité du traitement par hormone de croissance retard par Somapacitan (une fois par semaine) à la Norditropine® classique quotidienne 7 jours /7.

Deux populations d'enfants sont étudiées selon les 2 études :

- Protocole REAL 4 : enfants avec déficit par hormone de croissance. 8 enfants seront inclus en France. Somapacitan à 0,16 mg/kg/semaine versus 0,034 mg/kg/jour de Norditropine.
- Protocole REAL 5 : enfants nés RCIU. 2 enfants inclus en France. Somapacitan à 0,16-0.20 ou 0.24 mg/kg/semaine versus 0,035 ou 0.076 mg/kg/jour de Norditropine.

Etude multicentrique mondiale (13 pays), 5 centres en France participent: Bicêtre, Angers, Bordeaux, Toulouse et Necker en tant que coordinateur national. Promotion industrielle par le Laboratoire Novonordisk.

◆ **Base de données européenne Increlex®** : Necker participe à l'observatoire de patients européen pour la surveillance de la sécurité d'emploi et de l'efficacité à long terme d'Increlex®.

#### ◆ **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 est en cours (2020) (Anne Paulsen, Anne Bargiacchi, Juliane Léger, Hôpital Universitaire Robert Debré).

### **Anorexie mentale de l'enfant**

#### ◆ **RECOGAMEA (Evaluation prospective de l'impact neuropsychologique et clinique d'un programme de remédiation cognitive chez des enfants et adolescents traités pour anorexie mentale).**

Hypothèse : Nous faisons l'hypothèse d'une amélioration significativement plus importante des difficultés de flexibilité cognitive présentées par les jeunes patientes anorexiques bénéficiant d'une remédiation cognitive comparée à celles bénéficiant d'une thérapie contrôlée.

Étude multicentrique (Hôpital Universitaire Robert Debré et Hôpital Ste Anne). Nb de sujets prévus : 60 patientes avec AM. Les dernières visites de suivi s'achèvent actuellement. PI : M. Asch

#### ◆ **AMDP (Etude des mécanismes de vulnérabilité de l'Anorexie Mentale à Début Précoce – Exploration des modifications de la perception et du traitement cognitif des stimuli alimentaires et de l'image du corps)**

Hypothèses : Afin d'explorer le traitement cognitif des patients atteints d'AM à début précoce devant des images de silhouettes et d'aliments, nous utiliserons la méthode de l'eye-tracking. Alors que nous émettons l'hypothèse d'un trouble du jugement chez ces patients, l'exploration du traitement cognitif implicite et sans biais de désirabilité est indispensable. L'eye-tracking est une méthode d'enregistrement du tracé du regard qui permet d'obtenir des informations qualitatives et quantitatives sur l'exploration visuelle des sujets. Le parcours visuel dépend de la façon dont l'attention du sujet est dirigée ou non vers un stimulus donné, mais aussi de certains traits cognitifs (attention exagérée aux détails par exemple) ou symptômes (évitement vis à vis d'images de nourriture calorique par exemple ou attirance vis-à-vis d'images de minceur).

Etude monocentrique (Hôpital Universitaire Robert Debré). Nb de sujets prévus : 30 patients avec AM et 60 témoins (30 pop. générale + 30 avec un diabète de type 1). Première inclusion prévue en novembre 2019. PI : C. Stordeur.

#### ◆ **COTIDEA: Comparison between Continued Inpatient Treatment versus Daypatient treatment (partial hospitalization) after short inpatient care in Early onset Anorexia nervosa : a non-inferiority trial.**

Hypothèses : Chez les enfants de 8 à 13 ans atteints d'AM, dont l'état somatique nécessite une surveillance continue en milieu hospitalier, indication habituelle d'Hospitalisation Temps Plein (HTP), une HDJ ne peut pas raisonnablement être proposée d'emblée compte tenue de la sévérité des situations. Notre hypothèse est qu'il serait cependant possible, chez ces enfants, de raccourcir la durée de l'HTP et de poursuivre le traitement en HDJ, une fois passée la période critique au niveau somatique, avec une efficacité comparable, une meilleure acceptabilité, une meilleure évolution en termes d'insertion scolaire et amicale, et un moindre coût.

Etude monocentrique (Hôpital Universitaire Robert Debré). Nb de sujets prévus : 88 patients avec AM. Début des inclusions au printemps 2020. PI : C. Stordeur.

### ***Hypogonadisme hypogonadotrope***

#### ◆ **Analyse des patients avec Hypogonadisme Hypogonadotrope, par NGS**

- Corrélation phénotype/génotype (en cours de rédaction au sein de l'équipe de La Pitié Salpêtrière).
- Panel des gènes impliqués dans la puberté (Hypogonadisme Hypogonadotrope et puberté précoce) a été développé au sein du laboratoire du Pr Nicolas De Roux à l'hôpital Universitaire Robert Debré. En plus du diagnostic moléculaire, ce panel va permettre de mieux comprendre l'épidémiologie génétique des anomalies de la puberté.

### ***Craniopharyngiome***

#### ◆ **Protocole CranioEXE**

Mené en partenariat avec l'équipe du Pr C Poitou en nutrition à l'APHP et l'équipe du Pr Philippe Touraine (Hôpital La Pitié Salpêtrière) dans le cadre d'un PHRC national, cette étude a permis d'évaluer l'impact de l'Exenatide notamment sur la perte pondérale ; 9 patients ont été inclus ; les données ont toutes été contrôlées et la levée de l'aveugle se fera prochainement. Dernière visite fin août 2018. (analyse des résultats en cours). P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière.

#### ◆ **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 toujours en cours. (PHRC, Drs Zénaty et Storey, Hôpital Robert Debré et Pr Puget, Hôpital Necker).

### ***Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedemann***

#### ◆ **Caractérisation du phénotype osseux et dentaire dans les syndromes de Temple et de Silver-Russell.**

Bourse de la SFEDP pour une année de recherche post-doctorale pour le Dr Eloïse Giabicani.

#### ◆ **Mise en place d'une cohorte européenne de patients ayant un syndrome de Silver Russell**

pour étudier leur état métabolique. Investigatrice 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**

### **◆ PHRC Hypothygen**

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (HYPOTYGEN) a permis d'inclure 520 patients avec hypothyroïdie congénitale due à une dysgénésie thyroïdienne (DT). Il s'agit d'une étude nationale multicentrique (ClinicalTrials.gov, NCT01916018) permettant de décrire au niveau clinique et moléculaire une grande cohorte des patients avec DT. 250 trios (cas index et parents) ont été analysés par le panel de gènes ciblés de diagnostic et de recherche HypothySeq. L'analyse génétique des différents polymorphismes et variants retrouvés est en cours, visant à permettre une meilleure compréhension sur le plan génétique de l'hypothyroïdie congénitale et à établir une corrélation avec le phénotype des patients étudiés.

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

### **◆ 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 dépistées 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. 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, AFDPHE et Pr J Léger).

### **◆ Essai Triac II pour faire suite à l'essai Triac I : A venir courant 2020**

Necker a participé à la première étude, avec l'équipe du CHU de Toulouse « Essai Triac I » : Traitement par un analogue des hormones thyroïdiennes des patients porteurs d'un retard psychomoteur sévère secondaire à une mutation sévère du transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Sep;7 (9):695-706).

L'essai Triac II, mené par le sponsor Rare Thyroid Therapeutics a pour objectif d'évaluer les effets du tiratricol sur le neurodéveloppement des jeunes patients atteints d'un déficit en MCT8. Patients inclus âgés de 0 à 30 mois. 12 à 18 dans les centres identifiés suivants (Pays-Bas, Belgique, République tchèque, France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni et Etats-Unis). Durée des inclusions: 1 an.

◆ **Panel des gènes impliqués dans l'hypothyroïdie congénitale** a été développé au sein du laboratoire du Pr Nicolas De Roux à l'hôpital Universitaire Robert Debré. En plus du diagnostic moléculaire, ce panel va permettre de mieux comprendre l'épidémiologie génétique des patients avec hypothyroïdie congénitale ainsi que les modes de transmission.

---

## **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**

◆ **Une étude évaluant les différences entre les caryotypes lymphocytaires et les frottis jugaux chez les patientes adultes ayant un ST** vient de se terminer, incluant 142 patientes au sein de l'équipe de Saint Antoine. Le but de cette étude est de voir s'il existe une valeur ajoutée du frottis buccal par rapport au caryotype lymphocytaire, dans la détection du taux de mosaïques, dans la détection du chromosome Y et dans la corrélation phénotype/génotype. Les résultats sont en cours d'analyse.

#### ◆ Comparaison de l'évolution de la DMO sous THS des patientes Turner et des patientes ayant une IOP à caryotype normal

La majorité des patientes présentant un syndrome de Turner a une insuffisance ovarienne substituée, et a bénéficié d'une induction pubertaire pour deux-tiers d'entre elles. Un des buts de la substitution oestroprogestative est d'acquérir le pic de minéralisation osseuse pubertaire et de maintenir une densité osseuse la plus normale possible. Ce travail rétrospectif monocentrique a pour objectif de comparer l'évolution de la DMO à l'âge adulte des femmes sous THS ayant un syndrome de Turner ou une insuffisance ovarienne idiopathique. L'objectif secondaire consistera à identifier les facteurs associés à une différence évolutive, si elle est observée (étude rétrospective au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière, Zeina Chakhtoura).

◆ **Analyse par IRM numérisée des aortopathies des patientes avec Sd de Turner** (étude rétrospective au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière, PhT) ; ce travail est mené en collaboration avec le Pr A Redheuil de ICAN et Nadja Kachenoura de l'INSERM U1146 - CNRS UMR 7371 - Sorbonne Université UM CR2

### ***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.

#### ◆ Taux d'androgènes en fonction du phénotype clinique, biologique et radiologique des IOP

Plusieurs publications ont établi le fait que les femmes en insuffisance ovarienne prématurée ont des taux d'androgènes plasmatiques plus bas que les femmes présentant des cycles réguliers. L'objectif de ce travail rétrospectif monocentrique est d'établir des sous-groupes de patientes en insuffisance ovarienne prématurée, en fonction de leurs taux d'androgènes, en se basant sur leurs caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques (étude rétrospective au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière, Zeina Chakhtoura).

#### ◆ QTIP : CRC 2018 : étude pilote de l'analyse de la repolarisation ventriculaire chez les patientes présentant une IOP avant et sous traitement hormonal substitutif

La repolarisation ventriculaire, mesurée par la durée de l'intervalle QT corrigée par la fréquence cardiaque (QTc) est influencée par les hormones sexuelles. Un QTc au-delà de 460msec prédispose au risque de torsades-de-pointes (TdP). De la puberté à la ménopause, le QTc est plus long chez les femmes que chez les hommes et il varie chez la femme en fonction des périodes du cycle menstruel. L'objectif principal de cette étude est de comparer la durée du QTc chez des patientes présentant une IOP non substituée à celle des volontaires saines appariées sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Un des objectifs secondaires est d'évaluer l'impact du traitement hormonal substitutif sur la repolarisation ventriculaire chez les femmes présentant une IOP.

Étude menée au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière, Anne Bachelot.

### ***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 inexpliquées. Le but de ce projet mené par le Pr Nicolas de Roux et l'équipe d'endocrinologie pédiatrique 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).

### ***Syndrome de Mac Cune Albright***

◆ **Étude observationnelle rétrospective de la présentation clinique initiale et la progression** de la maladie chez l'enfant : étude en cours

---

## **Hyperplasie Congénitale des Surrénales, 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 de 30 patients recrutés sur deux ans. 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. Seize patients ont été inclus à ce jour. Investigateur principal : Dr Laetitia Martinerie, hôpital Universitaire Robert Debré, Paris.

### **◆ 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. Les inclusions sont actuellement en cours. (Investigateur principal, Pr A Bachelot, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

### **◆ Protocole DIUR 6 (poursuite dans le cadre d'une étude ouverte, au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière) en cours :**

Étude d'extension de phase III portant sur l'efficacité, la sécurité et la tolérance de Chronocort® dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

IND No: 76485. Protocol No: DIUR-006 . EUDRACT No: 2015-005448-32

### **◆ Protocole Millendo (analyse d'un inhibiteur de la stéroïdogénèse surrénalienne), en cours au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière**

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. IND Number: 122745 . EudraCT Number: 2017-004878-34

### **◆ Mesure des stéroïdes surrénaliens salivaires en spectro de masse LC MS/MS pour étudier une corrélation avec les mesures dans le sérum chez les enfants avec une hyperplasie congénitale des surrénales traités et des contrôles.**

Etude monocentrique coordonnée par Dr Antonin Lamazière PM2 et Dr Muriel Houang. Projet financé par l'association surrénale

**◆ Projet spectro-spot :** Le but est d'établir des normes des stéroïdes surrénaliens sur papier buvard en spectrométrie de masse LC MS/MS, coordonné par Dr Antonin Lamazière (Plateforme Protéomique Métabolisme et Médicaments PM2 Saint Antoine), Dr Frédéric Brioude et Dr Kanetee Buziah CHUV.

---

## **Anomalies du développement sexuel**

**◆ Un panel des gènes impliqués dans les anomalies du développement sexuel** a été développé au sein du laboratoire de génétique moléculaire endocrinienne du Pr Nicolas De Roux à l'hôpital Universitaire Robert Debré. En plus du diagnostic moléculaire, ce panel va permettre de mieux comprendre l'épidémiologie génétique des anomalies du développement sexuel.

**◆ Les résultats à long terme d'un point de vue urinaire et cosmétique sont en cours d'analyse pour les patients nés avec un hypospadias proximal**, pris en charge en urologie pédiatrique dans le service du Pr. Alaa El Ghoneimi (Hôpital Universitaire Robert-Debré, Université de Paris) et opérés selon la technique d'Onlay tube Onlay et couverture en double face.

**◆ Des recommandations sur l'urologie de transition** en particulier pour les adolescents et jeunes adultes présentant des ADS ont été développées en collaboration entre Pr. Rosalia Misseri du Riley Children's Hospital et d'Indiana University (USA) et Dr. Matthieu Peycelon de l'Hôpital Universitaire Robert-Debré et l'Université de Paris.

◆ **Une potentielle association entre le taux maternel de la forme bêta libre de l'hormone chorionique gonadotrophique et la survenue d'un hypospadias** a été recherchée à partir de la cohorte REMAPAR (Registre des Malformations de Paris) en collaboration entre Pr. Babak Khoshnood (Université de Paris, CRESS, Équipe INSERM EPOPÉ d'épidémiologie de l'Hôpital Cochin), Pr. Siffroi (Sorbonne Université, INSERM UMRS933, Hôpital Trousseau) et les équipes d'urologie pédiatriques des Pr. Alaa El Ghoneimi, Pr. Georges Audry, Dr. Thomas Blanc et Dr. Matthieu Peycelon (Hôpital Universitaire Robert-Debré, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Hôpital Necker Enfants Malades).

◆ **La recherche de mutations somatiques**, en particulier dans les gènes AR, NR5A1 et MAMLD1, au sein des tissus cibles en cas d'hypospadias est en cours dans le laboratoire de génétique moléculaire et de cytogénétique du Pr. Siffroi à partir des données collectées par les services d'urologie pédiatriques des Pr. Alaa El Ghoneimi, Pr. Georges Audry, Dr. Thomas Blanc et Dr. Matthieu Peycelon (Hôpital Universitaire Robert-Debré, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Hôpital Necker Enfants Malades).

## **Amélioration des pratiques de soins**

### ◆ **Etude des perdus de vue pendant la période pédiatrique**

La majorité des enfants suivis pour une maladie chronique nécessite un suivi médical régulier et prolongé. Sans celui-ci, la morbi-mortalité de ces patients augmente. L'objectif de notre étude est de décrire, au cours de la période de suivi pédiatrique, la prévalence des patients perdus de vue (LTFU) suivis pour une maladie chronique endocrinienne ainsi que de rechercher des facteurs de risques associés à cette perte de suivi afin de pouvoir améliorer l'adhérence aux soins de ces patients. Étude de cohorte monocentrique, observationnelle menée à l'Hôpital Universitaire Robert Debré sur une période de 10 ans.

## **Les Associations de patients**

Les prochaines réunions auront lieu pour

**Association Grandir**

[\(http://grandir.asso.fr/WordPress3/\)](http://grandir.asso.fr/WordPress3/)

**Association Craniopharyngiome**

[www.craniopharyngiome-solidarite.org](http://www.craniopharyngiome-solidarite.org)

**Assymcal**

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

**Association AFIF SSR/PAG** (le syndrome de Silver Russell)

<http://silver-russell.fr/>

**Association AGAT** (Turner)

<http://www.agat-turner.org/>

**Association Surrénales**

<https://www.surrenales.com/>

**Fédération nationale d'associations liées aux troubles des conduites alimentaires (FNA-TCA)**

<https://fna-tca.org/>

## **Comité de rédaction**

A Bachelot, JC Carel, S Christin-Maitre, C Courtillot, R Delorme, N De Roux, G De Filippo, B Donadille, M Houang, E Giabicani, J Léger, L Martinerie, I Netchine, M Peycelon, M Polak, D Samara-Boustani, C Stordeur, P Touraine.