

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



N°10  
Décembre 2020

## Sommaire

Editorial	Page 1
In Memoriam	Page 2
Zoom sur prise en charge des enfants avec Anorexie mentale	Page 2
Réunions Scientifiques	Page 2
PNDS et recommandations de prise en charge	Page 3
Education thérapeutique	Page 3
Enseignement, Formation	Page 4
Cohortes de Patients	Page 4
Recherche - Publications	Page 5
Protocoles de Recherche en cours	Page 12
Les Associations de Patients	Page 19

## Editorial

Cher(e)s Collègues, Cher(e)s Ami(e)s, Cher(e)s Vous Tous

Cette 10ème édition de notre lettre annuelle résume les activités de notre centre de référence CRMERCD. Les situations complexes liées à la crise sanitaire 2020 et à la nécessaire distanciation physique ont amené à des fonctionnements animés d'un nouveau dynamisme tant individuel que collectif, qui ont été progressivement mis en place : téléconsultations, visio-conférences, réunions scientifiques, RCP totalement online en sont quelques exemples.

Parmi les nombreuses publications du CRMERCD qui illustrent la diversité de nos expertises ainsi que les nombreuses collaborations nationales et internationales, retenons la publication de l'étude SAGhE Européenne qui permet de rassurer les patients et les soignants sur l'utilisation des traitements par hormone de croissance dans les indications que nous connaissons.

Poursuivre la communication de nos actions nous paraît indispensable et utile et vous trouverez dans cette lettre nos points d'actualités.

Espérons que l'année 2021 sera source de joie, santé et prospérité !

Bien amicalement à toutes et à tous.

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

## In Memoriam



L'équipe du service d'Explorations Fonctionnelles-Endocrinologie Pédiatrique (centre de Trousseau) et toute l'équipe du CRMERCD ont le grand regret de faire part du décès du Docteur Sylvie Cabrol, survenue dans sa 73<sup>ème</sup> année le 6 Novembre 2020.

Après un internat de pédiatrie à Paris et un clinicat à l'hôpital Armand-Trousseau, Sylvie Cabrol s'implique dans l'endocrinologie pédiatrique, elle intègre le service d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes Pédiatriques au début des années 1980 en même temps qu'Yves Le Bouc avec qui elle travaillera pendant plus de 30 ans jusqu'à sa retraite de praticienne-hospitalière, en 2013.

Elle a été une interlocutrice privilégiée de tous les services de l'hôpital. Elle a développé et structuré le centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement à l'hôpital Trousseau, ce qui a permis qu'il soit à ce jour un centre actif qui accueille des enfants de toute la France et de l'étranger pour ces pathologies rares. Elle s'est également très tôt intéressée à la notion de transition des adolescents vers les équipes d'endocrinologie adulte. Son implication dès le départ dans les essais thérapeutiques en pathologies endocriniennes de la croissance ou de la puberté a toujours été de grande qualité sur le plan professionnel et éthique. Elle a su utiliser ses compétences cliniques pour s'intégrer à la recherche physiopathologique, en participant aux discussions scientifiques en fonction de ses compétences cliniques. L'ensemble de ses implications avec ses confrères lui a donné l'occasion de co-publier plus de 80 articles dans des journaux internationaux. Endocrinologue pédiatre extrêmement respectée dans le milieu de la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, dans notre service, notre hôpital, chacune, chacun d'entre nous garde en mémoire sa présence, son sourire parfois malicieux et pleins de souvenirs vécus tout au long de ces décennies.

## Zoom sur la prise en charge des patients avec anorexie mentale prépubère

Pendant le premier confinement, en mars 2020, l'équipe du CRMER Anorexie Mentale Prépubère a mis en ligne sur le site du service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de l'hôpital R. Debré une fiche pratique détaillée à destination des parents d'un enfant anorexique. Ce document a reçu le soutien de la FFAB (Fédération Française Anorexie Boulimie) et un très bon accueil de la part des familles. De plus, une nouvelle fiche pratique intitulée : Vivre avec une sœur ou un frère anorexique vient d'être publiée. Nous sommes convaincus de l'importance des approches psycho-éducatives pour les patients et leurs proches.

Pour les consulter: <https://www.pedopsydebre.org/post/ressources-pour-les-parents-ayant-un-enfant-souffrant-d-une-anorexie-mentale-%C3%A0-d%C3%A9but-pr%C3%A9coce>

<https://www.pedopsydebre.org/post/comment-vivre-avec-une-s%C5%93ur-ou-un-fr%C3%A8re-qui-souffre-d-une-anorexie-mentale>

## Réunions scientifiques

**Les réunions RCP** croissance et développement ont lieu tous les premiers jeudis de chaque mois à 17h (lien visio envoyé sur demande). Les dates sont disponibles sur le site <http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/>. Toutes les dates des RCP FIRENDO sont consultables sur : <http://www.firendo.fr/prise-en-charge-du-patient/rcp/>  
**Nouveauté 2020** : Un système commun aux réunions RCP a été choisi au sein de la Filière MR Firendo. Il s'agit du système outil RCP SARA. Il est nécessaire de s'enregistrer pour avoir un compte en tant que médecin à l'annuaire SARA afin de pouvoir être inclus sur la liste des membres dans SARA. Les données suivantes sont à renseigner dans le formulaire : nom, prénom, spécialité, RPPS, email et n° de téléphone portable.

<http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2020/11/Procedure-demande-inscription-SARA.pdf>

Pour inscrire un patient à discuter en RCP, inscrivez votre patient à la RCP FIRENDO - CRMERS dans SARA : <https://www.sante-ra.fr/>.<sup>1</sup> « Mon portail » puis icône « outils RCP » puis « RCP maladies rares », puis onglet « inscrire un patient ». Vous pouvez joindre autant de pièces jointes que vous souhaitez. Un formulaire est à remplir pour chaque patient présenté <http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2020/11/Outil-RCP-Inscrire-un-patient-en-RCP.pdf>

Les réunions RCP France Génomique fonctionnent depuis le 2<sup>ème</sup> semestre 2019 et sont mensuelles. Elles permettent de valider l'indication médicale à l'exploration en génome d'un patient (trio patient et 2 parents).

[http://www.firendo.fr/fileadmin/user\\_upload/Centre\\_public\\_de\\_documentation/FIRENDO\\_fonctionnement\\_documents\\_publics/FIRENDO\\_Charte\\_v06\\_23-03-2017.pdf](http://www.firendo.fr/fileadmin/user_upload/Centre_public_de_documentation/FIRENDO_fonctionnement_documents_publics/FIRENDO_Charte_v06_23-03-2017.pdf)

Toutes les fiches patientes, le mode d'emploi de cette RCP France Génomique et le mémo prescripteur se trouvent sur

Le « Séminaire d'Endocrinologie et Développement de l'Enfant » qui a lieu traditionnellement à l'Institut Pasteur en janvier a été exceptionnellement reporté au 8 et 9 mars 2021, en raison de la crise sanitaire.

<http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2020/11/Programme-Seminaire-Endocrinologie-Developpement-2021.pdf>

Les résumés des séminaires précédents sont disponibles sur le site « endocrinologie enfant développement ».

<https://www.endocrinologie-enfant.net/>

## PNDS et recommandations de prise en charge

L'objectif de ces PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale ainsi que le parcours de soins des patients concernés.

### PNDS en cours du CRMERCD

- **Insuffisance Ovarienne prématurée** : Le PNDS coordonné par Pr Sophie Christin-Maitre est dans sa dernière phase de réalisation. Il devrait être soumis à l'HAS.
- **Syndrome de Russell et Silver** : coordonné par l'équipe de Trousseau, est en phase d'écriture et devrait être soumis fin 2021.
- **Syndrome de Turner** : il s'agit d'une re-actualisation du PNDS publié en 2008, coordonné par l'équipe de Robert Debré, qui devrait être finalisé au cours de l'année à venir.
- **Insuffisance Ante hypophysaire congénitale** : Coordination Prs Rachel Reynaud, Sarah Castets et Juliane Léger. Ce PNDS est en phase d'écriture et devrait être soumis au cours du deuxième semestre 2021
- **Anorexie mentale prépubère** : coordination par Dr Coline Stordeur (Hôpital Robert Debré, Paris)

### PNDS publiés en 2020 et auxquels ont participé les équipes du CRMERCD

- **Hyperinsulisme** : coordonné par le Dr Jean Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien à l'hôpital Necker et Dr Kanetee Busiah (pédiatre endocrinologue actuellement à Lausanne) avec la participation du Dr Dominique Simon (pédiatre endocrinologue au sein du CRMERCD, hôpital Robert Debré) ainsi le Dr Mitanchez, pédiatre néonatalogue, a été mis en ligne octobre 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-08/20200813\\_pnds\\_hi\\_final\\_v6.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-08/20200813_pnds_hi_final_v6.pdf)

### Recommandations internationales (équipes CRMERCD)

- **Recommandations sur Hypothyroïdie congénitale** : cf dans chapitre Publications (Thyroid 2020)
- **Recommandations sur Hyperthyroïdie de l'enfant** : Projet Européen en cours de relecture
- **Recommandation sur Pseudohypoparathyroïdie** : coordonné par l'équipe du CRM Calcium et auquel ont participé les médecins du CRMERCD (*Horm Res Pediatr 2020*)

## Education thérapeutique Actualités 2020

### Zoom sur 2 programmes

**1) Prévention Insuffisance Surrénale Aiguë chez l'enfant.** Nouveau programme en cours d'élaboration à l'hôpital Robert Debré.

Le programme ETP « Prévention de l'Insuffisance surrénale aiguë chez l'enfant et l'adolescent » (ISA-Ped) est destiné aux enfants et adolescents présentant un risque d'insuffisance surrénale aiguë – lié à une insuffisance primitive ou centrale - et leurs parents. Il s'agit d'un programme qui cible spécifiquement l'insuffisance surrénale et non les maladies de la surrénale en général. Les stratégies de prévention (anticipation) de la survenue d'une ISA et la bonne connaissance des signes évocateurs sont un élément fondamental de la prise en charge.

Outre les compétences classiquement requises pour un programme d'ETP), des outils pédagogiques adaptés sont en cours de création, en particulier un jeu éducatif : tout montre que les enfants se saisissent beaucoup mieux des informations par le

jeu et le relationnel plutôt que par les injonctions ou la transmission simple d'informations. L'ensemble du programme sera accessible sur le site internet et en e-learning. Le programme bénéficie du support des associations des patients (Association surrénales, Grandir, Craniopharyngiome solidarité).

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

L'expérience de l'équipe éducative de l'hôpital St Antoine a été exposée lors de journée paramédicale du dernier congrès en ligne de la Société Française d'Endocrinologie en septembre 2020. Ces séances sont 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)*). Plus d'informations sur les dates des séances sur le site <http://endocrino-sat.aphp.fr/>

## Enseignement, Formation

- Les équipes du CRMERCD coordonnent ou participent à la coordination de plusieurs DIU/Formation qualifiante.
- Nous souhaitons attirer l'attention sur le DIU Urologie Pédiatrique (université de Paris, Lyon, Nantes) : au sein d'un enseignement d'une centaine d'heures, une journée consacrée au thème d'anomalie de développement sexuel et génital. (Enseignants : endocrinologues pédiatres, urologue pédiatres, psychologues).
- Nous vous informons également de la création d'un nouveau DU national de la Fédération Française Anorexie Boulimie (FFAB) intitulé **Troubles des conduites alimentaires (TCA) chez l'enfant et l'adolescent** : au sein d'un enseignement d'une centaine d'heure, une journée consacrée à l'anorexie mentale à début précoce. (Cours dispensés par des enseignants chercheurs et par des professionnels issus de l'ensemble des disciplines nécessaires à la prise en charge transdisciplinaire des TCA).»

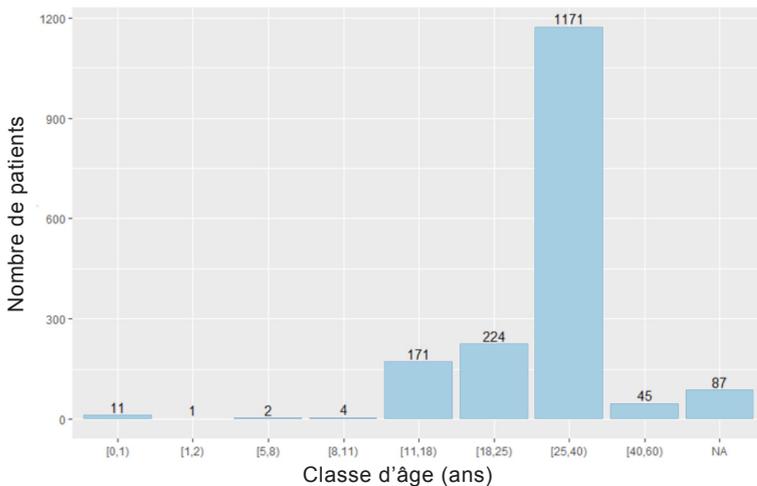
## Cohortes de patients, Programme CeMaRa/ BaMaRa

### ◆ 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.

Nous avons choisi de montrer cette année les données accumulées sur les 12 premières années du programme CeMaRa (2007 à 2018), sur l'âge au diagnostic des patients avec Craniopharyngiome et ceux avec Insuffisance ovarienne précoce.

#### ◆ Insuffisance ovarienne précoce

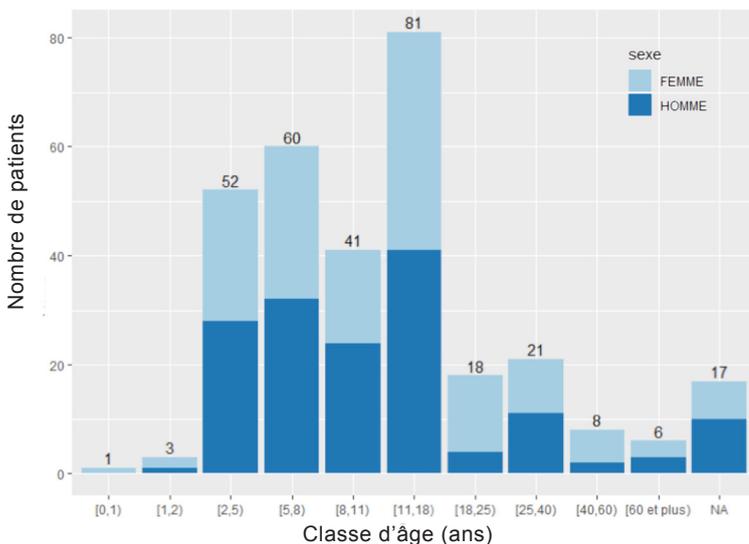


Age au diagnostic (n = 1710)

Médiane = 31 (5,5-15) ans

Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués par an est important dans cette pathologie puisqu'entre 80 et 100 patients. L'âge médian au diagnostic est de 31 ans, mais très variable et parfois posé de manière rétrospective. Certains patients sont diagnostiqués à l'âge pédiatrique devant un retard pubertaire, un arrêt de progression pubertaire ou une aménorrhée primaire. La grande majorité des patients sont diagnostiqués chez le jeune adulte le plus souvent devant une aménorrhée secondaire avant l'âge de 40 ans, mais certaines jeunes adultes restent diagnostiquées devant un impubérisme ou une aménorrhée primaire.

#### ◆ Craniopharyngiome



Age au diagnostic (n = 308)

Médiane = 9,3 (24-36) ans

Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués par an était entre 10 et 15 patients avec un nombre similaire de garçons et de filles. L'âge médian au diagnostic était de 9,25 ans. Tous les âges pédiatriques sont représentés, mais avec une plus forte prépondérance d'âge au diagnostic entre 11 et 15 ans.

## Recherche

Les principales thématiques publiées récemment sont résumées ci-dessous

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

#### ◆ Long term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study

L'étude SAGhE, étude épidémiologique sur la tolérance à long terme des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant, a été initiée en 2007 par le Professeur Jean Claude Carel en France puis en Europe. Les résultats de l'étude SAGhE Europe (Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe) ont été publiés en 2020. L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'analyse du risque de mortalité chez les jeunes adultes qui ont reçu un traitement par hormone de croissance recombinante dans l'enfance. Cette cohorte a été constituée par 8 pays européens (Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays Bas, Suède, Suisse, Grande Bretagne) comprenait 24 232 patients avec un suivi de 400 000 patients années. Le risque de mortalité toutes causes confondues, n'était pas significativement augmenté chez les patients avec insuffisance somatotrope isolée et chez les patients avec petite taille idiopathique (SMR 1.1, 95% CI 0.9-1.3). Le risque de mortalité était significativement élevé chez les patients nés petits pour l'âge gestationnel (SMR 1.5, CI 1.1-1.9). Chez les patients à risque modéré ou élevé (défini sur patients avec insuffisance ante hypophysaire multiple, syndrome rare associé à un risque élevé de morbidités, malformation sévère, cancer, craniopharyngiome, insuffisance rénale chronique), le risque était significativement plus élevé (SMR 3.8, 3.3-4.4; and 17.1, 15.6-18.7). Ces données sont rassurantes. La surveillance à plus long terme reste poursuivie.

Sävendahl L et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707116/>

#### ◆ Efficacité à long terme et innocuité du traitement par Hormone de croissance chez les enfants avec un syndrome de Noonan

Peu de données existent concernant le traitement au long cours par hormone de croissance chez les patients ayant un syndrome de Noonan. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement par GH chez les patients atteints de SN. Les données ont pu être colligées grâce à l'étude NordiNet IOS and ANSWER. Les données d'innocuité étaient disponibles pour 412 patients et d'efficacité pour 84 patients traités plus de 4 ans. L'analyse de l'efficacité a inclus 67 patients masculins (80%) âgés de 8,38 ans et ayant une taille de -2.76 DS initialement et traités par GH à la dose de 41.6 µg/kg/j. Le gain en DS, sous GH était de 0.49 la 1ère année, de 0.79 la 2ème année et de 1.01 la 3ème année. 24 patients ont pratiquement atteint leur taille finale : -1.51 DS chez les femmes (154.9 cm) et -1.79 DS chez les hommes (165.6 cm). 70.8% (17/24) ont une taille adulte ≥ à -2DS. Des effets indésirables du traitement et des effets indésirables graves non liés à la GH ont été rapportés chez 22/412 (5.3%) patients. Cette étude n'a pas montré de prévalence accrue de néoplasie, de co-morbidités cardiaques ou autres chez les patients avec SN traités par GH. Le Kholy et al. *Horm Res Paediatr*. 2019. *Tilman R Rohrer et al. Horm Res Paediatr*. *Sous presse*

### **Hypogonadisme hypogonadotrope**

#### ◆ GnRH stimulation testing and serum inhibin B in males: insufficient specificity for discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delay of growth and puberty

L'utilisation du test à la GnRH et les taux d'inhibine B sont généralement utilisés pour différencier les retards simples de croissance et puberté (RS) des formes d'hypogonadisme hypogonadotrope (HH). Le but de cette étude était d'évaluer la performance diagnostique du test à la GnRH et des dosages d'inhibine B dans une grande cohorte d'HH masculins. Pendant 10 ans, de 2008 à 2018, 232 hommes ont été évalués : 127 avec HH, 74 avec RS et 31 contrôles sains. Chez les patients avec HH, la réponse à la GnRH était très variable et corrélée avec le volume testiculaire. Parmi les patients avec retard simple de puberté, le taux de LH était également variable et 47 % des patients avaient des niveaux de LH superposables à ceux retrouvés dans le groupe des HH. Cependant, aucun patient avec retard simple n'avait un pic de LH inférieur à 4,0 IU/l, tandis que 53% de patients avec HH présentaient un pic de LH au-dessous de ce seuil. Parmi les patients avec HH, les taux d'inhibine B étaient également variables et corrélés avec le volume testiculaire et le taux de LH. L'inhibine B était significativement inférieure chez les patients avec HH, même si dans 50 % des cas on observait un chevauchement avec les taux du groupe avec retard simple. Finalement, les taux de LH et d'inhibine B basaux peuvent être variables dans les HH et les RS avec un chevauchement important ayant comme conséquence un manque de spécificité et de sensibilité dans la discrimination des deux formes; cette observation publiée par l'équipe de Bicêtre en collaboration avec Dr De Filippo (CRMERCD) reflète le degré variable d'insuffisance gonadotrope chez les patients HH et les deux examens peuvent être peu efficaces dans le diagnostic des formes partielles qui peuvent être diagnostiquées à tort comme des retards simples. *Mosbah H et al. Hum Reprod*. 2020 Oct 1;35(10):2312-2322. doi: 10.1093/humrep/deaa185. PMID: 32862222.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862222/>

---

## **Anorexie mentale prépubère**

### **◆ Anorexie mentale à début précoce**

Cette mise au point s'adresse aux professionnels de santé et vise à améliorer le repérage et la prise en charge précoce de l'anorexie mentale de l'enfant. *Lefebvre A. et Stordeur C. La Revue du Praticien 2020*

<https://www.larevuedupraticien.fr/article/anorexie-mentale-debut-precoce>

### **◆ Anorexie mentale et os**

Abnormal bone mineral density and content in girls with early onset anorexia nervosa.

Etude observationnelle de cohorte réalisée à l'hôpital Universitaire Robert Debré ayant permis l'analyse des paramètres osseux de 67 filles avec anorexie mentale à début précoce par rapport à un groupe contrôle avec résultats ajustés sur le stage pubertaire.

*J Clarke et al. J of Eating Disorder. Sous presse*

---

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

### **◆ Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN)**

*Eggermann T et al. Among authors: netchine i. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jun 8;15(1):144. doi: 10.1186/s13023-020-01420-w. Orphanet J Rare Dis. 2020. PMID: 32513286 Free <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513286/>*

### **◆ Silver-Russell Syndrome**

*Saal HM et al. Among authors: netchine i. 2002 Nov 2 [updated 2019 Oct 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. GeneReviews®. 1993–2020. PMID: 20301499*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301499/>

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

*Giabicani E et al. Among authors: netchine i. J Med Genet. 2020 Mar;57(3):160-168. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106328. Epub 2019 Oct 5. J Med Genet. 2020. PMID: 31586944*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586944/>

---

## **Hypothyroïdie congénitale**

### **◆ Caractéristiques cliniques et biologiques du déficit en MCT8 : étude de cohorte rétrospective multicentrique et internationale**

L'anomalie du transporteur des hormones thyroïdienne due aux mutations du gène SLC16A2 codant pour le transporteur monocarboxylate 8 (MCT8) est caractérisée par un retard intellectuel et motrice conséquence d'une hypothyroïdie au niveau cérébral et d'une thyrotoxicose périphérique chronique. Les équipes ont évalué de façon systématique les caractéristiques phénotypiques de la plus grande cohorte au monde de patients avec un déficit en MCT8. De 2014 à 2020, 151 patients ayant des mutations de MCT8 (SLC16A2) ont été suivis provenant de 47 centres à travers le monde.

L'âge médian au diagnostic était de 24 mois. 32 (21%) des 151 patients sont décédés ; les principales causes de décès étaient des infections pulmonaires pour 6 patients (19%) et des morts subites pour 6 (19%). L'âge médian de survie est de 35 ans. Les patients qui n'avaient pas acquis de tenue de tête à 18 mois, signe d'un retard de développement neurologique marqué, avaient un risque de décès plus important (hazard ratio [HR] 3.46, 95% CI 1.76–8.34; log-rank test  $p=0.0041$ ). Les patients avec un poids inférieur à -2 DS entre 1 et 3 ans avaient également un risque de décès plus important en comparaison à ceux d'un poids normal (HR 4.71, 95% CI 1.26–17.58,  $p=0.021$ ). Les quelques capacités motrices et cognitives ne se sont pas améliorées avec l'âge, comme le montrait l'absence de corrélation entre les données biologiques et les scores de développement intellectuel. Les taux de T3 étaient supérieurs aux normes pour l'âge chez 96 sur 101 patients (95%) et les taux de T4L étaient inférieurs aux normes chez 94 des 106 patients (89%). 59 patients sur 83 (71%) avaient un poids inférieur à -2DS. 25 patients sur 47 (53%) avaient une tension artérielle systolique supérieure au 90ème percentile; 34 / 45 (76%) avaient une sténose auriculaire prématurée et 20 sur 64 (31%) avaient une tachycardie au repos. 13 sur 13 patients avaient, à l'IRM cérébrale, un retard global de myélinisation.

Les résultats soulignent la nécessité d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge et le suivi des

patients présentant un déficit en MCT8. De plus, les résultats représentent un ensemble de données unique et quantitatif sur les caractéristiques de ce trouble, qui pourrait servir de contrôle historique pour de futures études interventionnelles, pour lesquelles un groupe de contrôle biologique est souvent jugé impossible. En conséquence, cette étude améliore notre compréhension du suivi clinique à long terme du déficit en MCT8, et facilite le diagnostic et la gestion de ce trouble.

*Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study.* Groeneweg S et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jul;8(7):594-605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559475/>

#### ◆ Premier cas d'hypothyroïdie fœtale avec un goitre due à des mutations SLC5A5/NIS

Chez un patient ayant un goitre prénatal traité par des injections intraamniotiques de lévothyroxine, deux nouvelles mutations de NIS ont été détectées. Les mutations de NIS sont localisées dans l'exon 1 (c.52G> A, p.G18R) et dans l'exon 13 (c.1546C> T, p.R516X), chaque mutation a été héritée de chaque parent sain. De plus, le patient a subi une thyroïdectomie et le tissu thyroïdien a pu être analysé. L'histologie thyroïdienne a montré une hétérogénéité avec de grands follicules, une hyperplasie épithéliale et de nombreuses zones de fibrose. Pour conclure, l'article reporte le premier cas d'hypothyroïdie fœtale avec un goitre due à deux nouvelles mutations de NIS ainsi qu'une analyse histologique de la thyroïde et un suivi à long terme du patient. Ce cas élargit nos connaissances et fournit des informations supplémentaires sur les causes moléculaires du goitre fœtal chez l'homme. *First case of fetal goitrous hypothyroidism due to SLC5A5/NIS mutations.* Stoupa A, et al. *Eur J Endocrinol.* 2020 Nov;183(5):K1-K5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805706/>

#### ◆ Prise en charge de l'hypothyroïdie congénitale : mise à jour 2020 des recommandations européennes

Une initiative de l'ENDO-ERN (European Reference Network) a été lancée et approuvée par l'ESPE (European Society for Pediatric Endocrinology) et l'ESE (European Society for Endocrinology) avec 22 participants de l'ENDO-ERN et des deux sociétés. L'objectif était de mettre à jour les recommandations pour le diagnostic et la gestion de l'hypothyroïdie congénitale. Une revue de la littérature systématique a été menée pour identifier les articles clés sur le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des hypothyroïdies congénitales primaires et centrales. Les recommandations fondées sur des données probantes ont été notées selon le système GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). En l'absence de preuves suffisantes, les conclusions sont basées sur l'opinion des experts. Les recommandations incluent les différentes approches de dépistage néonatal pour l'hypothyroïdie congénitale ainsi que l'étiologie (également génétique), le diagnostic, le traitement et le pronostic. Lorsqu'une hypothyroïdie congénitale est diagnostiquée, le groupe d'experts recommande le démarrage immédiat du traitement par lévothyroxine et un suivi fréquent, avec des dosages en laboratoire afin de maintenir les niveaux d'hormones thyroïdiennes dans les normes et une évaluation en temps voulu de la nécessité de poursuivre le traitement. Les experts recommandent également une surveillance des fonctions neurodéveloppementales et neurosensorielles et, si nécessaire, consulter d'autres professionnels de la santé, et accompagner l'enfant et sa famille dans la pédagogie de l'hypothyroïdie congénitale. L'harmonisation du diagnostic, du traitement et du suivi optimisera l'évolution de la pathologie des patients. Enfin, toutes les personnes atteintes d'hypothyroïdie congénitale doivent avoir une transition planifiée des soins de la pédiatrie à la médecine adulte. Pour conclure, cette mise à jour des recommandations doit être utilisée pour optimiser la détection, le diagnostic, le traitement et le suivi des enfants de toutes les formes d'hypothyroïdie congénitale. Cela devrait permettre de convaincre les autorités sanitaires des avantages du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale.

*Congenital hypothyroidism: a 2020 consensus guidelines update. An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology.* Van Trotsenburg AS et al. *Thyroid.* 2020 Dec 3. doi: 10.1089/thy.2020.0333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272083/>

#### ◆ Développement d'un modèle de culture ex vivo de la thyroïde embryonnaire de souris afin de reproduire le programme de différenciation des thyrocytes in vivo.

Les thyroïdes sont disséquées à E13.5 puis cultivées ex vivo dans un milieu défini pendant 7 jours. L'immunohistochimie et les PCR quantitatives des explants thyroïdiens ont montré la production de thyroglobuline, la formation des follicules et le début de la synthèse de T4 dans des cultures à 1, 3 et 5 jours, respectivement. La différenciation est maintenue et la croissance folliculaire s'est poursuivie pendant toute la période des 7 jours de culture. Ce modèle de culture de thyroïde ex vivo reproduit les différentes étapes de la différenciation thyroïdienne jusqu'à la synthèse de T4 observée in vivo. Ce modèle peut être utilisé afin de tester les effets d'inhibiteurs pharmacologiques sur la production d'hormones thyroïdiennes. Il permet également d'analyser l'impact de mutations, retrouvées chez des patients avec une hypothyroïdie, sur la différenciation thyroïdienne et d'étudier les mécanismes associés au gène muté.

*Ex vivo model for elucidating the functional and structural differentiation of the embryonic mouse thyroid.* Carré A, et al. *Mol Cell Endocrinol.* 2020 Jun 15;510:110834 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360566/>

---

## Maladie de Basedow à début pédiatrique

Des Recommandations Européennes de prise en charge seront publiées prochainement.

---

## Syndrome de Turner

### ◆ Prevalence et Progression de la dilatation aortique chez les patientes adultes avec un syndrome de Turner

Les patientes avec un syndrome de Turner ont un risque de dilatation de l'aorte qui justifie une surveillance à vie du diamètre aortique. Il est recommandé de mesurer ce diamètre à plusieurs niveaux de référence, en particulier le sinus de Valsalva et l'aorte ascendante. Il est recommandé de plus d'indexer ces diamètres à la surface corporelle. L'équipe de Saint Antoine a étudié la cinétique de dilatation aortique en IRM à l'âge adulte. Dans une cohorte initiale de 197 femmes, 143 ont eu un suivi moyen de 5,1 ans. A l'inclusion, une dilatation aortique (DA) était présente chez 81/197 (41%) patientes au niveau du Valsalva et chez 32/197 (16%) patientes à l'aorte ascendante. La présence d'une thyroïdite était associée à un diamètre au Valsalva significativement plus large ( $p < 0,001$ ). Les facteurs associés à une DA étaient l'âge ( $p < 0,001$ ) et la présence d'une valve aorte bicuspidie ( $p = 0,002$ ). Le hazard ratio de survenue d'une DA en présence d'une bicuspidie aortique a été quantifié, il est de 2.2 (IC95% : 1,3-3,7). Après un suivi moyen de 5,1 ans: une DA a été retrouvée chez 58/143 (40,6%) patientes au niveau du sinus de Valsalva et chez 25/143 (15,5%) patientes à l'aorte ascendante. Il n'a pas été retrouvé de progression significative du diamètre aortique au niveau du sinus de Valsalva. La cinétique de progression du diamètre au niveau de l'aorte ascendante a été évaluée à 0,14 +/- 0,6 mm/an. Dans cette cohorte de patientes adultes dont l'IMC est dans la norme et avec un taux d'hypertension traitée relativement bas, ces résultats montrent que si la DA est fréquente, les diamètres aortiques restent relativement stables. Quelques patientes ont présenté une dilatation plus rapide mais les facteurs de risque de cette progression rapide ne sont pas connus à l'heure actuelle. Notre étude justifie un suivi régulier cardiovasculaire tout au long de la vie dans un centre de référence. Donadille B et al. *Eur J Endocrinol* 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822316/>

### ◆ Valeur ajoutée du frottis jugal pour le diagnostic et le suivi des patientes avec un syndrome de Turner

Cette étude de l'équipe de Saint Antoine a comparé chez 142 patientes adultes avec un syndrome de Turner (ST), les résultats du caryotype lymphocytaire avec une analyse cytogénétique par FISH (hybridation in situ par fluorescence) du frottis jugal. En effet, il est connu que le pourcentage de mosaïcisme 45,X peut varier selon les tissus chez une même femme. Cependant, aucune étude n'avait évalué à ce jour les résultats du frottis jugal, obtenu en frottant doucement chaque joue d'une patiente avec un coton et en étalant les cellules sur une lame par rapport aux résultats du caryotype lymphocytaire. Dans notre cohorte, la concordance entre ces 2 tissus n'était présente que dans 32,4% des cas. Pour 12% des patientes de la cohorte, cette discordance dans le pourcentage de cellules 45,X était de plus de 41%. Ce pourcentage de cellules 45,X était plus élevé dans le plasma chez 53 (37,3%) et plus élevé dans le frottis chez 43 (30,3%) patientes. Pour 17 (12%) patientes, le résultat du frottis jugal a fait reconsidérer le résultat du caryotype plasmatique, soit parce qu'il y avait une mosaïque non détectée en sanguin, soit en raison de la présence d'un fragment de chromosome Y. Au total, le diagnostic cytogénétique dans ces 2 tissus, à défaut d'autres tissus moins accessibles, est utile pour une meilleure prise en charge des patientes avec un syndrome de Turner. Les deux situations les plus importantes sont : 1) l'identification d'un chromosome Y ou d'un fragment de chromosome Y et donc du risque de gonadoblastome; 2) l'identification d'un contingent 45,X et donc une mosaïque de ST, associé a priori à une forme moins sévère du syndrome. En période de COVID il n'est pas souhaitable de réaliser un frottis jugal, mais nous espérons que suite à l'épidémie cette technique pourra être reprise pour améliorer la prise en charge des patientes. A Graff et al. *Hum Reprod* 2020.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810206/>

---

## Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

### ◆ Genomic sequencing highlights the diverse molecular causes of Perrault syndrome: a peroxisomal disorder (PEX6), metabolic disorders (CLPP, GGPS1), and mtDNA maintenance/translation disorders (LARS2, TFAM)

Le syndrome de Perrault est rare et hétérogène dans sa présentation, caractérisé par un déficit auditif et une insuffisance ovarienne primitive. Parfois une atteinte neuromusculaire est décrite. Des gènes ont déjà été identifiés comme pouvant expliquer le Sd de Perrault mais le plus souvent l'origine génétique n'est pas connue. Dans ce travail, l'équipe du Pr Philippe Touraine (hôpital la pitié Salpêtrière) a analysé 5 nouvelles familles et identifié des anomalies des gènes CLPP et LARS2 qui sont impliqués dans les processus de la protéolyse et la traduction des protéines mitochondriales. Un variant de PEX6 a aussi été identifié alors qu'il code pour un facteur peroxysomal, suggérant la proximité du syndrome de Perrault avec des dysfonctions du peroxyzome. En conclusion, l'étude génomique nous apporte de nouvelles pistes sur ce syndrome peu connu. Tucker EJ et al. *Hum Genet.* 2020 Oct;139(10):1325-1343. doi: 10.1007/s00439-020-02176-w. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399598/>

#### ◆ GGPS1 Mutations Cause Muscular Dystrophy/Hearing Loss/Ovarian Insufficiency Syndrome.

Dans le même esprit que précédemment, le Pr Philippe Touraine et son équipe ont collaboré avec des groupes travaillant sur le gène GGPS1 qui code pour la synthase geranylgeranyl diphosphate à l'origine de la synthèse de guanosines triphosphatases ; le point important est de souligner que ces patients présentent tous un déficit neuro moteur mais aussi un déficit auditif et une insuffisance ovarienne. On voit ainsi que suivant l'approche clinico-génétique on peut mettre en évidence des nouveaux variants de gènes dans l'IOP. *Foley AR et al. Ann Neurol. 2020 Aug;88(2):332-347. doi: 10.1002/ana.25772 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32403198/>*

#### ◆ Premature ovarian insufficiency: step-by-step genetics bring new insights.

Un editorial intéressant. *Touraine P. Fertil Steril. 2020 Apr;113(4):767-768. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.032. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145927/>*

### Formes rares de puberté précoce

#### ◆ Epidémiologie des formes cliniques des pubertés précoces centrales (PPC) idiopathiques

L'objectif de cette étude était de décrire les différentes formes de PPC ainsi que leur prévalence respective. Les résultats de cette étude nous ont permis de mieux préciser l'épidémiologie des PPC au sein d'une cohorte importante de patients. Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle monocentrique qui a permis d'inclure tous les enfants diagnostiqués avec PPC et identifiés au sein de la base de données du service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique de l'hôpital universitaire Robert Debré à Paris sur une durée de 11,5 ans. Sur les 395 patients de la cohorte présentant une puberté précoce centrale, 63 patients (16%) présentaient une PPC non isolée et non idiopathique et 332 (84%) une PPC isolée et idiopathique. Le sex ratio était différent dans les deux groupes, avec une proportion de garçon moins importante dans le groupe idiopathique que syndromique (4% versus 33%,  $p < 0.0001$ ). L'étude des patients avec PPCi a permis de décrire 228 (68.5%) patients avec une forme sporadique, 82 patients (25%) avec une forme familiale, et 22 patients (6.5%) avec une forme liée à l'adoption. L'analyse des formes familiales suggère fortement un mode de transmission autosomique dominant avec faible pénétrance. *C Harbulot et al. Eur J Endocrinol 2020 Nov 1;EJE-20-0862.R1. doi: 10.1530/EJE-20-0862. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33156813/>*

#### ◆ Effectiveness of basal LH in monitoring central precocious puberty treatment in girls

Le traitement de la puberté précoce centrale (PPC) repose classiquement sur l'utilisation des agonistes de la GnRH. Les critères de surveillance sont débattus, notamment la nécessité de réaliser périodiquement un test de stimulation pour vérifier l'effective suppression de l'axe gonadotrope. L'objectif de l'étude est de déterminer si le taux de base de LH pourrait être un outil pour évaluer l'efficacité du traitement. Les taux de gonadotrophines basaux et après stimulation chez 60 filles atteintes d'une PPC idiopathique ont été évalués au diagnostic et après 18 et 30 mois du début du traitement. Au diagnostic, des pics  $> 5$  UI/L de LH et de FSH ont été observés dans 100 et 91,6 % des filles, avec des taux de LH de base inférieurs à 1 UI/L dans 10% des cas. Après 18 mois, une réponse satisfaisante (définie par un pic de LH  $< 3$  UI/L) a été observée chez 85 % des filles, associée à un taux de LH basal  $< 1$  UI/L. Après 30 mois, toutes les patientes avaient un pic de LH après stimulation  $< 3$  UI/L et des valeurs basales de LH  $< 1$  UI/L. Les résultats, même si nécessitant une confirmation sur des cohortes plus importantes, semblaient indiquer qu'un taux basal de LH  $< 1$  UI/L en cours de traitement pourrait être un indicateur fiable de l'efficacité du traitement par analogue de la GnRH. *Calcaterra V et al. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020 Nov 12;:jjpem.ahead-of-print/jpem-2020-0386/jpem-2020-0386.xml. doi: 10.1515/jpem-2020-0386. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189082/>*

### Hyperplasie Congénitale des Surrénales, Surrénales

#### ◆ Effect of congenital adrenal hyperplasia treated by glucocorticoids on plasma metabolome: a machine-learning-based analysis.

Nous avons étudié les signatures métabolomiques spécifiques des patients porteurs d'une HCS par déficit en 21-hydroxylase diagnostiquée dans l'enfance. Il s'agit d'une étude ancillaire du PHRC CARDIOHCS. Dans l'ensemble, 33 métabolites étaient modifiés de manière significative chez les patients avec une HCS. Les principaux changements provenaient des métabolites de la purine et de la pyrimidine, des acides aminés ramifiés, des métabolites du cycle de l'acide tricarboxylique et des voies associées (urée, glucose, pentose phosphates). MetaboDiff a identifié 2 modules qui étaient significativement différents entre les deux groupes: le métabolisme du sucre aminé et le métabolisme des purines. *LS Nguyen et al. Sci Rep. 2020. doi: 10.1038/s41598-020-65897-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32483270/>*

#### ◆ Interaction between accumulated 21-deoxysteroids and Mineralocorticoid Signaling in 21-hydroxylase Deficiency.

Les progrès récents de la spectrométrie de masse ont permis l'identification des 21-désoxystéroïdes, à savoir la

17-hydroxyprogesterone (17OHP), le 21-désoxycortisol (21DF) et la 21-désoxycorticostérone (21DB). Ces métabolites qui peuvent s'accumuler dans l'HCS pourraient interférer avec la signalisation minéralocorticoïde chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (CAH) incomplètement équilibrés. Vingt-neuf patients avec HCS ont été classés en deux groupes selon leur contrôle thérapeutique. Au cours du suivi de routine, les niveaux de 17OHP, 21DF, 21DB et cortisol ont été quantifiés par LC-MS/MS avant la prise d'hydrocortisone et à 1h et 2,5 h après l'administration du traitement. Les concentrations plasmatiques de 17OHP, 21DF et 21DB s'accumulent chez les patients non contrôlés atteignant des concentrations micromolaires même après la prise d'hydrocortisone. 21DF et 21DB agissent comme des agonistes partiels du MR avec des caractéristiques antagonistes similaires à la 17OHP. Ces résultats démontrent une interaction complexe entre les 21-désoxystéroïdes et la voie minéralocorticoïde chez les patients HCS non contrôlés et suggèrent qu'un profil stéroïdien approprié pourrait être utile dans la gestion et le suivi de ces patients. *Travers et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. J Physiol Endocrinol Metab. 2020 Feb 1;318(2):E102-E110.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821037/>

#### ◆ **Urinary Steroidomic Profiles by LC-MS/MS to monitor Classic 21-Hydroxylase Deficiency**

Nous avons développé et validé une méthode LC-MS / MS pour la mesure de 23 stéroïdes urinaires d'origine surrénalienne. L'utilité du profilage des stéroïdes a été étudiée sur un prélèvement urinaire collecté à 08h00 du matin pour faire la distinction entre 61 patients CAH et leurs témoins appariés par âge et sexe. Les patients CAH ont été divisés en deux groupes en fonction de leurs concentrations plasmatiques de 17-OHP à 08h00: au-dessous de (patients contrôlés, n = 26) et au-dessus de 20 ng / mL (patients non contrôlés, n = 35). Ce nouvel outil non invasif pourrait être utile dans le suivi des patients afin d'évaluer l'efficacité du traitement. *Pussard E et al. J Steroid Biochem Mol Biol. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Apr;198:105553.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778802/>

### **Anomalies du développement des organes génitaux et des gonades**

#### ◆ **La différenciation ovarienne de la gonade**

La différenciation de la gonade primordiale vers un tractus génital féminin ou masculin est un processus complexe qui implique plusieurs contingents cellulaires spécialisés ainsi qu'une séquence particulière de signaux hormonaux. Les travaux initiaux de la différenciation testiculaire sont décrits, depuis l'identification en 1990 du facteur SRY sur le chromosome Y. Les travaux concernant la différenciation ovarienne ont été décrits de façon plus récente et sont présentés dans cette revue de l'équipe de Saint Antoine. L'étude des patients avec un développement sexuel différent (DSD) et l'aide des modèles animaux d'inactivation de gènes impliqués dans la différenciation sexuelle ont mené à une description plus précise des cascades impliquées dans l'activation et la maintenance du tissu ovarien différencié. *S Lamothe et al. Ann Endocrinol 2020.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340851/>

#### ◆ **Various Genital and Reproductive Phenotypes in 46,XX/46,XY Chimeras**

Cette étude collaborative souligne l'importance de combiner plusieurs techniques cytogénétiques et moléculaires sur différents tissus pour un bon diagnostic et un pronostic approprié.

Les chimères tétragamétiques sont dues à la fusion de 2 zygotes différents après la fécondation. Lorsqu'il survient entre des embryons de sexe chromosomique différent, le phénotype s'étend entre des individus fertiles à des patients infertiles et même à des patients présentant des variations du développement génital. Ici, nous rapportons 3 nouveaux cas de chimères XX / XY, un chez un jeune garçon porteur d'une gonade anormale qui s'est avérée être un ovaire et 2 cas chez des hommes infertiles phénotypiquement normaux, dont l'un avait été diagnostiqué masculin XX-SRY négatif. Ces cas soulignent l'importance de combiner plusieurs techniques cytogénétiques et moléculaires sur différents tissus pour un bon diagnostic et un pronostic approprié. *Hercent A et al. Sex Dev. 2019;13(5-6):271-277. doi: 10.1159/000510532.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961533/>

#### ◆ **Association of Maternal First Trimester Serum Levels of Free Beta Human Chorionic Gonadotropin and Hypospadias: A Population Based Study.**

Objectif : L'hormone chorionique gonadotrophine (hCG) humaine stimule la production de testostérone fœtale et contribue au développement normal des organes génitaux masculins. En utilisant des données basées sur la population, nous avons émis l'hypothèse que les différences d'hCG bêta libre (fbhCG) maternelle peuvent être associées à l'hypospadias. Matériel et méthodes: Les données ont été obtenues du Registre de Paris des Malformations Congénitales (REMAPAR) (2011-2016). La population de l'étude initiale comprenait 3 172 femmes enceintes qui ont donné naissance à un nourrisson de sexe masculin né vivant avec une malformation congénitale. Après exclusion des cas de bhCG inconnue et de ceux présentant des anomalies chromosomiques ou génétiques, la population de l'étude comprenait 194 garçons atteints d'hypospadias isolés et 1 075 témoins. Pour les cas avec des notes opératoires (125), nous avons obtenu des données sur le type (proximal / distal) d'hypospadias. En utilisant la régression quantile, nous avons comparé les valeurs médianes des multiples de la médiane de la bhCG mesurées pour le dépistage du syndrome de Down au premier trimestre (10ème à 13ème semaines de gestation) pour l'ensemble ainsi que par type d'hypospadias par rapport aux témoins. Nous avons

également considéré les effets possibles du dysfonctionnement placentaire (âge maternel, retard de croissance intra-utérin et naissances prématurées) comme facteurs de confusion potentiels. Résultats : dans l'ensemble, la médiane de la multiple de la médiane de bhCG était comparable pour les femmes qui avaient un enfant avec un hypospadias par rapport aux témoins (0,99 vs 0,95,  $p = 0,3$ ). Cependant, l'hypospadias proximal était associé à une médiane de la multiple de la médiane plus élevée de façon statistiquement significative par rapport à l'hypospadias distal ou non spécifié (1,49 vs 0,92 vs 1,05,  $p = 0,02$ ). Les valeurs étaient comparables après ajustement pour dysfonctionnement placentaire.

En conclusion, nos résultats soutiennent l'hypothèse qu'une modification des taux maternels de de bhCG est associée à l'hypospadias. Cependant, cette association semble se limiter aux hypospadias proximaux.

*Peycelon M et al. J Urol. 2020 May;203(5):1017-1023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855125/>*

#### ◆ **46,XX testicular and ovotesticular DSD: long-term outcome and early blockade of gonadotropic axis**

Dr Laetitia Martinerie et son équipe ont repris dans cette étude multicentrique les dossiers de 16 patients 46,XX SRY négatif Testicular/Ovotesticular DSD. En collaboration avec le service de cytogénétique de l'hôpital Trousseau (Dr Pr Jean-Pierre Siffroi) ainsi que le laboratoire de recherche en génétique humaine et développement du Pr McElreavey à l'institut Pasteur, nous avons réalisé des recherches génétiques par NGS et par whole exome sequencing à la recherche d'anomalies communes. Une nouvelle mutation a été identifiée dans le gène NR2F2 et a fait l'objet d'une publication en 2018. Dans ce papier nous rapportons leur prise en charge médicale et chirurgicale et en particulier nous décrivons pour la première fois l'efficacité d'un traitement par analogue de la GnRH chez 5 de ces enfants élevés dans le sexe féminin en période de mini-puberté afin de limiter l'hyperandrogénie post natale.

*Lambert S et al., Clin Endocrinology, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296530/>*

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

Objectif: Les individus XY présentant des variations de développement génital sont caractérisés par une androgénisation réduite causée, chez certains enfants, par une dysgénésie gonadique ou une régression testiculaire au cours du développement fœtal. L'étiologie génétique de la plupart des patients atteints de dysgénésie gonadique 46, XY et de tous les patients atteints du syndrome de régression testiculaire (SRT) est inconnue. Méthodes : Nous avons effectué un séquençage de l'exome et / ou par Sanger chez 145 individus avec 46,XY DSD d'étiologie inconnue, y compris la dysgénésie gonadique et SRT. Résultats : 13 enfants portaient des variants pathogènes faux-sens hétérozygotes impliquant l'ARN hélicase DHX37 qui est essentielle pour la biogenèse des ribosomes. L'enrichissement de variants faux-sens DHX37 rares / nouveaux dans 46, XY DSD est très significatif par rapport aux témoins (valeur  $P = 5,8 \times 10^{-10}$ ). Cinq variantes sont de novo (valeur  $P = 1,5 \times 10^{-5}$ ). Douze variants sont regroupés dans deux domaines fonctionnels hautement conservés et ont été spécifiquement associés à la dysgénésie gonadique et à la SRT. En accord avec un rôle dans le développement précoce des testicules, DHX37 est exprimé spécifiquement dans les cellules somatiques du testicule humain et de souris en développement. Conclusion: Les variants pathogènes de DHX37 sont une nouvelle cause d'une forme autosomique dominante de 46,XY DSD, y compris la dysgénésie gonadique et le SRT, montrant que ces conditions font partie d'un spectre clinique. Cela soulève la possibilité que certaines formes de DSD puissent être une ribosomopathie. *McElreavey K et al ; Genet Med. 2020 Jan;22(1):150-159. doi: 10.1038/s41436-019-0606-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337883/>*

#### ◆ **Évaluation des résultats de la chirurgie de reconstruction génitale**

Double-face preputial island flap revisited: is it a reliable one-stage repair for severe hypospadias?

Objectif : Nous avons étudié les résultats de la technique du lambeau préputial en double face (LPDF) dans les types sévères d'hypospadias: pénoscrotal, scrotal et périnéal. Méthodes: Nous avons utilisé la technique du lambeau préputiel en double face chez 75 garçons à un âge médian de 1,1 an (1,0-1,5). Le méat était pénoscrotal, scrotal ou périnéal après le dé-gantage du pénis. La face interne du prépuce a été utilisée pour l'urétroplastie et la face externe pour le revêtement cutané ventral. Des modifications ont été ajoutées : l'anastomose proximale a été protégée par une spongioplastie; en cas de transection de plaque urétrale, nous avons anastomosé selon la technique d'onlay les segments proximaux et distaux du lambeau selon onlay – Duckett tube - onlay et la partie tubularisée a été suturée au corps caverneux. Le suivi a été programmé à un mois puis tous les 3 mois pendant un an puis annuellement. A chaque consultation, le chirurgien a rempli une fiche d'évaluation cosmétique et fonctionnelle détaillée comprenant une débitmétrie. Résultats : 34 patients ont eu une technique par lambeau préputial en onlay avec préservation de la plaque urétrale. 41 ont eu la technique en onlay – Duckett tube - onlay. Tous les enfants avaient une courbure, 19 avaient une courbure résiduelle significative après dissection, corrigée par plicature dorsale ( $n = 9$ ) et allongement ventral ( $n = 10$ ). Le suivi médian était de 4,2 ans (2,7-6,5). 36 enfants (48%) ont eu des complications et ont eu une nouvelle chirurgie : 12 fistules, 11 diverticules, 7 sténoses du méat, 3 sténoses et 2 courbures résiduelles. Tous les enfants sauf 3 ont une miction dans les limites normales de leur âge. Conclusion: le LPDF reste une bonne option pour une réparation en une étape des hypospadias sévères. Après

une médiane de 1,8 procédures, le taux de réussite final était de 96%. La peau ventrale saine et bien vascularisée permet de refaire une chirurgie en toute sécurité en cas de besoin. *Blanc T et al. World J Urol. 2020 Jun 29. doi: 10.1007/s00345-020-03324-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601982/>*

#### ◆ **Corrélation Génotype-Phénotype de variants du gène SRD5A2 chez 130 patients chinois**

Les variants connus du gène SRD5A2 sont responsables de phénotypes différents sans qu'il y ait une corrélation génotype-phénotype clairement défini.

130 patients chinois suivis, dans un même centre, pour un déficit en 5 $\alpha$  réductase ont été inclus. 113 avaient un hypospade et 17 un méat urétral en place. Le ratio Testostérone/DHT n'était pas significativement associé à la sévérité du phénotype. Parmi les 31 variants de SRD5A2, incluant 10 non encore rapportés, p.R227Q était le plus fréquent (39.62%), puis p.Q6\* (16.92%), p.R246Q (13.46%), et p.G203S (10.38%). En comparaison aux mutations faux sens bi-alléliques, les mutations non sens bi-alléliques étaient associées à un plus faible score de virilisation (EMS). Les patients avec une mutation p.R227Q à l'état homozygote avaient un phénotype variable, et moins sévère comparé aux patients homozygotes pour les mutations p.Q6\*, p.R246Q, et p.G203S. Les patients hétérozygotes composites pour ces dernières mutations et la mutation p.R227Q avaient un tableau variable et moins sévère.

Cette étude en collaboration avec Michel Polak, a permis de décrire différents phénotypes du déficit en 5 $\alpha$ -réductase incluant le micropénis isolé. Le rapport testo/DHT ne semble pas être un facteur prédictif de la sévérité du tableau. Le variant le plus fréquent du gène SRD5A2 dans cette cohorte de patients chinois est le p.R227Q responsable d'un phénotype modéré mais variable. Le génotype du variant du gène SRD5A2 semble être un des facteurs de la variabilité phénotypique. *Lijun Fan et al. Molecular Genetics and Molecular Medicine 2020 Oct;8(10):e1431. doi: 10.1002/mgg3.1431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32713132/>*

### ————— **Amélioration des pratiques de soins**

#### ◆ **Factors Affecting Loss to Follow Up in Children and Adolescents with Chronic Endocrine Conditions. Etude des perdus de vue pendant la période pédiatrique**

L'amélioration du pronostic des patients avec maladies chroniques passe par une surveillance et une prise en charge appropriée. Une perte de suivi (PDV) peut être à l'origine d'une augmentation de morbi/mortalité. L'objectif de cette étude observationnelle menée à l'hôpital Universitaire Robert Debré, a été de décrire, au cours de la période de suivi pédiatrique, la prévalence des patients perdus de vues suivis pour une maladie chronique endocrinienne entre 2007 et 2016, ainsi que de rechercher des facteurs de risques associés à cette perte de suivi. Sur les 1067 patients de la cohorte, 14% étaient PDV (n=154). La proportion des PDV était plus importante parmi les patients ayant une pathologie hypophysaire (18%) et un DSD (16%). Les PDV avaient moins souvent un traitement hormonal substitutif en cours que les non PDV (48 vs 23%). Les facteurs de risque de PDV étaient l'âge au moment de l'étude, la période de prise en charge, le nombre de consultations sur les trois dernières années de suivi, le régime social et les patients avec insuffisance somatotrope isolée. En conclusion, cette première description pédiatrique des PDV devrait permettre, grâce aux facteurs de risques observés, de mettre en place des stratégies d'amélioration de la prise en charge de ces patients. *Atger Lallier L et al. Horm Res Pediatr 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023623/>*

#### ◆ **Socioeconomic status of Newborns and hospital efficiency: Implications for Hospital Payment Methods**

*Michel M et al. Value Health 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197729/>*

## Protocoles de recherche clinique en cours

### ————— **Insuffisance somatotrope, croissance et traitement par hormone de croissance**

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

D'autres données sont en cours d'analyse.

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

L'hôpital Necker vient de clôturer le 9 novembre dernier les inclusions dans 2 essais de phase 2 et 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 dans ces deux essais :

**Protocole REAL 4** : enfants avec déficit par hormone de croissance. Somapacitan à 0,16 mg/kg/semaine versus 0,034 mg/kg/jour de Norditropine.

**Protocole REAL 5** : enfants nés RCIU. Somapacitan à 0,16-0.20 ou 0.24 mg/kg/semaine versus 0,035 ou 0.076 mg/kg/jour de Norditropine.

Ces deux études mondiales sont multicentriques (13 pays), 5 centres en France participent: Bicêtre, Angers, Bordeaux, Toulouse et Necker en tant que coordinateur pour REAL4.

Au total, les 13 pays participants ont pu atteindre les objectifs définis et randomisés : 200 patients dans REAL 4 et 62 patients dans REAL 5. La France a inclus 7 patients dans REAL 4.

Promotion industrielle par le Laboratoire Novonordisk.

#### ◆ Evaluation à long terme des patients déficitaires en GH

(Ph Touraine, M Polak, Pfizer)

#### ◆ Protocole TCH - 306

Une étude multicentrique chez les patients adultes ayant un déficit en hormone de croissance, randomisée, Groupe parallèle en double aveugle, contrôlé par placebo, avec des sujets randomisés en 3 groupes de traitement (1: 1: 1) ; lonapegsomatropine une fois par semaine, placebo pour la lonapegsomatropine une fois par semaine, somatropine tous les jours. Phase 2. NCT04615273.

#### ◆ Evaluation de la prévalence de formes de découverte fortuite de patients avec syndrome de Post hypophyse ectopique

Etude observationnelle de cohorte menée à l'hôpital Universitaire Robert Debré.

#### ◆ Base de données européenne Increlex® :

Necker est centre coordonnateur de l'observatoire européen pour la surveillance de la sécurité d'emploi et de l'efficacité à long terme d'Increlex®. Ce registre, mis en place en 2009, est toujours en cours, en collaboration avec le laboratoire Ipsen.

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

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'inocuité d'un traitement par hGH sur la vitesse de croissance staturale des patients. Cet essai clinique, contrôlé, randomisé en double aveugle GH vs placebo est actuellement terminé. L'analyse des résultats est en cours (Anne Paulsen, Anne Bargiacchi, Sophie Guilmin Crepon, Juliane Léger, Hôpital Universitaire Robert Debré).

### ————— **Hypogonadisme hypogonadotrope**

◆ **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 Roberte Debré. En plus du diagnostic moléculaire, ce panel va permettre de mieux comprendre l'épidémiologie génétique des anomalies de la puberté.

#### ◆ Comparaison de deux modalités d'administration sous-cutanée de gonadotrophines chez des enfants atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital

Comparaison en termes d'efficacité clinique (taille du pénis, volume et descente testiculaire) et d'efficacité biologique (concentrations sériques de Testostérone, d'AMH et d'Inhibine B) entre deux modalités d'administration des gonadotrophines recombinantes au cours de la mini-puberté des patients avec hypogonadismes hypogonadotropes isolés ou combinés. 35 patients ont été inclus dans notre étude, 18 dans le centre 1 (Gonadotrophines administrées à la Pompe = P) et 17 dans le centre 2 (GHonadotrophines administées en Sous-Cutanée = SC). Les doses de gonadotrophines administrées varient entre les deux centres pour la FSH et un centre utilisait l'hCG recombinante et l'autre de la LH recombinante. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes d'âge ou de caractéristiques cliniques au diagnostic. Les résultats montrent une efficacité plus rapide des injections et de l'utilisation de l'hCG recombinante mais au prix d'élévation importantes de la testostérone plasmatiques, et a permis de définir une dose de FSH optimal. Les résultats de cette étude sont en cours de publication. Ils ont donné lieu à la rédaction d'un nouveau protocole d'administration des gonadotrophines recombinantes à la pompe qui est *actuellement évalué sur les deux centres. Avril T et al., en cours. PI : Claire Bouvattier et Laetitia Martinerie.*

---

## ***Anorexie mentale prépubère***

### **◆ 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 contrôle.

Multicentrique (Hôpital Universitaire Robert Debré et Hôpital Ste Anne).

Nb de sujets prévus : 60 patientes avec AM. 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 réalisée 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 tenu 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 prévues fin 2020. PI : C. Stordeur.

---

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

### **◆ Validité des cellules souches de la pulpe dentaire et leur différenciation dans la lignée ostéogénique**

L'absence de modèle animal pertinent pour l'étude des mécanismes physiopathologiques en jeu dans les pathologies d'empreinte nous a conduits à explorer des alternatives d'étude. C'est ainsi, grâce à un financement de la SFEDP (Prix de mobilité 2019, Eloïse Giabicani), que les chercheurs de l'équipe Trousseau ont pu tester la validité des cellules souches de la pulpe dentaire et leur différenciation dans la lignée ostéogénique, en collaboration avec l'équipe du Pr Catherine Chaussain (Laboratoire EA 2496 Pathologies, Imagerie et Biothérapies orofaciales - Université de Paris). Les résultats préliminaires mettent en évidence une méthylation des centres d'empreinte normale chez les témoins et altérée chez les patients.

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

Investigatrice Principale : Irène 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 ølega (Netherlands), Gerhard Binder (German).

### **◆ Les variants du gène CDKN1C**

sont impliqués dans des syndromes d'excès ou restriction de croissance (syndromes de Beckwith Wiedemann ou Silver-Russell/IMAGe respectivement). Pour certains variants faux-sens (substitution d'acide aminé), la détermination des conséquences fonctionnelles de la variation est nécessaire afin de confirmer son implication dans la pathologie. L'étude du cycle cellulaire par cytométrie en flux, ainsi que l'étude de la stabilité de la protéine, ont déjà permis de caractériser certains variants. Grâce à un financement de la SFEDP (allocation d'aide à la recherche, Frédéric Brioude), nous proposons d'étudier les conséquences de quatre nouveaux variants.

## ◆ MEDITPEDIA

Méditation de pleine conscience: adhésion des enfants ayant une maladie chronique ? Projet de recherche collaboratif à l'hôpital Trousseau financé par le DMU ORIGYNE, porté par Irène Netchine, en collaboration avec l'AFIF/SSR-PAG. Il n'existe pas de programme de méditation en pleine conscience validé et utilisé pour faciliter le vécu des enfants soignés pour des maladies chroniques, alors que ce type d'approche est largement développé et validé pour les adultes souffrant d'une maladie chronique. Cette étude pilote qui va inclure 40 enfants a comme objectif d'explorer si la méditation de pleine conscience, avec un programme adapté pour les enfants de 5 à 10 ans, peut améliorer la qualité de vie des enfants ayant une maladie chronique et les aider à avoir un meilleur vécu de leur pathologie, de leur séjours à l'hôpital et une meilleure acceptation et adhérence au traitement et au suivi proposé

---

## **Hypothyroïdie congénitale**

### ◆ 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. 300 patients ont été analysés par le panel de gènes ciblés de diagnostic et de recherche HypothySeq. L'analyse génétique des différents 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. Ce travail se fait en collaboration avec l'équipe de biostatisticiens de l'Institut Imagine (Necker, Paris).  
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). 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. 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 chaînage avec la base de données de l'AFDPHE. (Etude collaborative Santé publique France, cohorte AFDPHE, R Coutant, D Cheillan, J Léger).

### ◆ Essai Triac II pour faire suite à l'essai Triac I

L'équipe de 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, menée 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**

### ◆ Epidémiologie des formes pédiatriques d'hyperthyroïdie en France

Après une première analyse transversale de l'incidence des formes pédiatriques d'hyperthyroïdie (*M Simon et al. J Clin Endocrinol Metab 2018*), l'étude se poursuit avec comme objectif une analyse longitudinale sur dix ans afin de déterminer si l'incidence des formes pédiatriques d'hyperthyroïdie a varié au cours du temps (étude Santé

Publique France en collaboration avec l'équipe de l'hôpital Robert Debré).

#### ◆ **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) : étude en cours.

### **Syndrome de Turner**

#### ◆ **Etude de la présence de matériel chromosomique Y et du risque de gonadoblastome**

chez les patientes adultes avec un syndrome de Turner (Pr Christin-Maitre, Saint Antoine).

#### ◆ **Etude de la prévalence des anomalies hépatiques**

chez les patientes adultes avec un syndrome de Turner (Pr Christin-Maitre, Saint Antoine).

#### ◆ **Ostéodensitométrie des patientes atteintes de syndrome de Turner versus IOP**

(Pr Touraine, La Pitié Salpêtrière, en cours de rédaction)

### **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 avec celle du Dr C Dodé, est actuellement soumise pour publication.

◆ **Etude SEXATURN (Pr Christin-Maitre, Saint Antoine)**: étude de la sexualité des femmes avec un syndrome de Turner par rapport aux femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée sans syndrome de Turner. La validation par un comité d'éthique est en cours.

#### ◆ **QTIOOP : 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.

#### ◆ **Taux d'androgènes en fonction du phénotype clinique, biologique et radiologique des IOP (en cours de rédaction).**

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, Dr Zeina Chakhtoura).

### **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.

◆ **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**

◆ **Nouvelle méthode standardisée pour l'évaluation morphologique et fonctionnelle à court et long terme des organes génitaux opérés chez les filles et adolescentes porteuses d'hyperplasie congénitale des surrénales: l'étude EvalSurg**

La génitoplastie féminisante précoce pour les filles HCS virilisées est débattue, en particulier en cas de clitoridoplastie, du fait des risques de sténose vaginale et de lésion des bandelettes vasculo-nerveuses du clitoris. Toutefois, aucune évaluation objective des résultats de cette chirurgie n'est disponible avant l'âge des premiers rapports sexuels dans la littérature. Cette étude a pour but d'évaluer la sensibilité clitoridienne après génitoplastie avec ou sans clitoridoplastie, avant l'âge adulte, dans 2 centres experts à Paris. La fonction clitoridienne sera évaluée grâce au réflexe clitorocaverneux, observé cliniquement et quantifié par électromyogramme, et un testing sensitif basé sur la perception du toucher et de la sensibilité vibratoire. Les patients ayant eu une clitoridoplastie seront comparées à celles non opérées du clitoris.

Cette étude propose une méthode simple, reproductible et objective, pour évaluer la chirurgie génitale des patientes HCS virilisées. Les patientes et leurs familles seront en mesure de connaître les conséquences de la chirurgie et en cas de résultats défavorables, les techniques chirurgicales devront être reconsidérées.

Cette étude collaborative implique les services de chirurgie pédiatrique et d'endocrinologie pédiatrique de Robert Debré et Necker. Financement obtenu dans le cadre de l'appel à projet 2020 de l'IFCAH (Fonds de dotation pour la recherche sur l'hyperplasie congénitale des surrénales).

Investigateur principal : Pr Alaa El Ghoneimi, hôpital Universitaire Robert Debré, Paris.

◆ **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. Vingt-quatre patients ont été inclus à ce jour.

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

◆ **Prévalence des hypoglycémies dans l'insuffisance surrénalienne : protocole Glysur.**

Les enfants atteints d'insuffisances surrénaliennes primaires et secondaires, déficitaires en cortisol, sont à risque d'hypoglycémies, indépendamment d'un traitement par hydrocortisone adapté, pouvant entraîner des complications neurologiques potentiellement graves. Peu de séries sont décrites en pédiatrie. La prévalence des hypoglycémies est sous-estimée car souvent asymptomatique et la surveillance des glycémies capillaires n'est pas toujours réalisée à titre systématique. Cette étude mono centrique, coordonnée par le Dr Dinane Samara-Boustani à Necker Enfants Malades, a pour objectif d'évaluer la prévalence des hypoglycémies chez les enfants atteints d'insuffisance surrénalienne non acquise, et déterminer le nombre d'évènements hypoglycémiques sur une année. Tous les patients garçons et filles, suivis dans le service d'endocrinologie pédiatrique, atteints d'une insuffisance surrénalienne ou corticotrope congénitale, âgés entre 6 mois et 6 ans pourront participer à cette étude. Les inclusions ont débuté en juillet 2020 et se poursuivront jusqu'en juillet 2022 afin d'inclure entre 30 et 40 enfants.

◆ **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 Salpétrière).

◆ **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, l'étude s'est clôturée le 30 juillet 2020.**

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.

◆ **Protocole Neurocrine Biosciences (en cours de mise en place à la Pitié Salpêtrière)**

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du Crinecerfont (NBI-74788) chez les sujets adultes atteints d'hyperplasie surrénale congénitale classique, suivie d'un traitement en étude ouverte. Phase 3. NCT04490915.

◆ **Protocole Spruce Biosciences SPR203 et 204**

SPR001 - 203 : Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à dose étendue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du SPR001 (Tildacerfont) chez des sujets adultes atteints d'hyperplasie congénitale classique. Phase 2b. NCT04457336.

SPR001 - 204 : Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du SPR001 (Tildacerfont) dans la réduction de l'utilisation supraphysiologique des glucocorticoïdes chez les sujets adultes atteints d'hyperplasie surrénalienne congénitale classique. Phase 2b. NCT04544410.

---

***Anomalies du développement des organes génitaux et des gonades***

◆ **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.

---

***Amélioration des pratiques de soins***

◆ **Evatransend : en cours**

Etude quasi-expérimentale non randomisée menée à la Pitié Salpêtrière, évaluant l'impact de l'implantation d'une nouvelle organisation en secteur adulte destinée à améliorer la transition des jeunes porteurs de maladies endocriniennes ou métaboliques.

Evaluation de l'espace Transend (article soumis, en révision)

## Les Associations de patients

Informations et dates des prochaines réunions  
sur les sites des associations

**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 Turner et vous**

<https://www.turneretvous.org/>

**Association Surrénales**

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

**Vivre sans thyroïde**

[www.forum-thyroïde.net](http://www.forum-thyroïde.net)

### Comité de rédaction

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