

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



N°12
Décembre 2022

Sommaire

Editorial	Page 1
Prix ESPE 2022	Page 2
Réunions Scientifiques et RCP	Page 3
PNDS et recommandations de prise en charge	Page 4
Éducation thérapeutique	Page 5
Enseignement, Formation	Page 6
Publications	Page 6
Recherches en cours	Page 16
Les Associations de Patients	Page 23

Editorial

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

En cette fin d'année, nous avons le plaisir de vous adresser la lettre annuelle de notre CRMERCD où vous trouverez les principales réalisations 2022 de notre centre de référence.

Pour la prochaine labellisation de notre CRMERCD qui aura lieu prochainement, nous avons émis le souhait d'élargir nos expertises à d'autres maladies rares qui affectent la croissance et le développement. Ainsi nous espérons intégrer au CRMERCD le syndrome de Noonan avec l'expertise du Pr T Edouard (CHU de Toulouse) et les syndromes d'hypercroissance avec l'expertise du Pr G Canaud (CHU Necker), afin de réduire l'errance diagnostique, d'améliorer et promouvoir la prise en charge, le parcours de soin, la transition enfant-adulte sur ces patients, la recherche ainsi que l'information sur ces pathologies en lien avec les associations de patients.

Toute l'équipe « pédiatrique et adulte » du CRMERCD vous souhaite de très belles et joyeuses fêtes de fin d'année et ses meilleurs vœux pour 2023.

Bonne lecture,
Bien amicalement.

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

Prix ESPE 2022

Les équipes du CRMERCD à l'honneur

Prix Andrea Prader pour le Professeur Juliane Léger

Ce prix, le plus prestigieux de l'ESPE, est remis chaque année à un pédiatre endocrinologue, membre de l'ESPE, pour honorer une carrière d'excellence dont les travaux ont permis une avancée significative sur le plan scientifique, mais aussi en reconnaissance de son apport à l'enseignement et la formation.



Cette année le Prix a été attribué lors du 60ème congrès annuel de l'ESPE à Rome au Professeur Juliane Léger, service d'endocrinologie-diabétologie pédiatrique à l'hôpital Robert-Debré AP-HP, Université Paris Cité, couronnant ainsi sa carrière de clinicienne, chercheuse et enseignante. Le Pr Juliane Léger a contribué aux avancées de la discipline dans de très nombreux domaines : dépistage néonatal, thyroïde, croissance, puberté, anorexie mentale.... Elle est particulièrement impliquée et unanimement appréciée dans le domaine de l'enseignement et continue à former de très nombreux jeunes pédiatres à la discipline.

Prix du « Young Investigator » pour le Docteur Dulanjalee Kariyawasam

(APHP, Université Paris cité, hôpital Necker Enfants Malades)

Le Dr Dulanjalee Kariyawasam, récemment nommée MCU-PH dans le service d'Endocrinologie Pédiatrique à l'hôpital Necker, a reçu le Prix ESPE Young Investigator en septembre 2022 pour ses travaux sur 1/ l'effet du lopinavir-ritonavir (anti-rétroviral utilisé à visée prophylactique ou thérapeutique chez l'enfant dans le VIH) sur l'activité enzymatique surrénalienne chez les nouveau-nés traités à visée prophylactique ou chez les enfants dont les mères ont été traitées par ce traitement pendant l'allaitement maternel. Il a pu être démontré que le lopinavir avait un effet direct sur l'activité Cyp21A2 et Cyp17A1. L'altération de l'activité enzymatique surrénalienne est plus sévère lorsque l'exposition est néonatale notamment chez les prématurés. 2/ les mécanismes de l'hypothyroïdie primaire dans la trisomie 21 : étude de la souris transgénique Dyrk1A ayant trois copies du gène Dyrk1A, un des gènes candidats du phénotype de trisomie 21. Ces souris ont des anomalies du développement thyroïdien similaires à ceux observés chez l'Homme : anomalie dans la différenciation terminale, désorganisation folliculaire, anomalies de l'expression des gènes impliqués dans le développement, anomalies de la fonction thyroïdienne. La souris TgDyrk1A +/+ peut être considérée comme un modèle d'étude de la dysgénésie thyroïdienne dans la trisomie 21.



Prix "for the best original paper in Hormone Research in Paediatrics" pour le Professeur Laetitia Martinerie (APHP, Université Paris cité, hôpital Robert Debré)

Fertility of Women Treated during Childhood with Triptorelin (Depot Formulation) for Central Precocious Puberty : The PREFER Study

Cette étude longitudinale et observationnelle a été conduite auprès de 27 centres Français entre 2007 et 2009 auprès de

574 femmes nées avant 1988 et âgées de plus de 18 ans avant le début de l'étude. Elles avaient toutes été traitées par les analogues au LHRH pour puberté précoce centrale et 154 femmes ont pu être incluses dans l'analyse. Elles ont été évaluées à l'âge moyen de 24 ans. Parmi celles qui ont souhaité une grossesse, le délai pour concevoir était pour la majorité des grossesses, similaire par rapport à la population générale (85%). Ces résultats sur la fertilité des femmes ayant été traités dans l'enfance pour puberté précoce centrale sont rassurants. Le suivi longitudinal d'une population plus large et évaluée autour de 35 ans serait nécessaire pour conforter ces résultats.

L. Martinier et al. *Horm Res Pediatr* 2021. (PMID: 33774631).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33774631/>

Prix « President Poster » pour le Professeur Irène Netchine (APHP, Sorbonne université, Trousseau)

Aromatase inhibitor (anastrozole) versus placebo delays bone maturation in prepubertal children with Siver Russell or Prader-Willi syndrome and pathological adrenarache

MN Dufourg, G Diene, M Cachanado, TA Vu Hong, L Berard, A Rousseau, N Soussi, G Pinto, S Rouleau, D Bernoux, F Chalard, Hubert, A Lamazière, M Tauber, I Netchine

Il s'agit d'une étude originale ayant testé en double aveugle l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase (IA) dans un contexte de prématurité adrénarache chez des garçons et des filles atteints d'un SRS ou d'un PWS. Si l'étude montre un effet sur la maturation osseuse comparable entre IA et placebo lorsqu'elle est évaluée par un expert, on met en évidence un effet bénéfique des inhibiteurs de l'aromatase lorsqu'on se réfère à la méthode de relecture assistée par le logiciel BoneXpert. Les patients sous IA tendent ainsi à ralentir la progression de leur maturation osseuse par rapport au groupe contrôle, allant dans le sens des résultats précédemment décrits dans la littérature. Aucun effet délétère n'a été mis en évidence au cours de l'étude. Par ailleurs, l'apport de l'analyse en spectrométrie de masse des œstrogènes permet de montrer un effet significatif de l'utilisation de l'anastrozole sur la synthèse des œstrogènes. L'effet final sur la taille adulte reste inconnu mais dans ce contexte d'adrénarache précoce avec avance de la maturation osseuse, les IA restent une alternative thérapeutique intéressante sur le plan physiopathologique. D'autant plus que les seuls traitements disponibles actuellement sont les agonistes de la LHRH, utilisés pour freiner les pubertés précoces, qui interviennent donc tard dans le processus de maturation osseuse.

Ainsi, l'âge osseux est sûrement un élément important à prendre en compte dans la décision de démarrer ou non un traitement par IA chez des enfants au pronostic de taille réservé. Il reste encore à déterminer le timing idéal pour démarrer de tels traitements, ainsi que la durée, et à poursuivre les études à l'échelle européenne pour bien évaluer la balance bénéfices/risques de l'utilisation des IA chez l'enfant.

Réunions scientifiques

◆ **Le « Séminaire d'Endocrinologie et Développement de l'Enfant »** a eu lieu sous forme mixte (environ 300 personnes en présentiel et 60 personnes en virtuel) en janvier 2022. Le prochain séminaire aura lieu les 16 et 17 janvier 2023 à l'auditorium Jussieu.

<https://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2022/12/Seminaire-janvier-2023.pdf>

◆ **Webinaires dans le cadre de l'ENDO-ERN** : Un webinaire (septembre 2022) portant sur l'intérêt d'un traitement médical prolongé dans la maladie de Basedow chez l'enfant (Pr Juliane Léger).

◆ **Deux webinaires** ont été organisés par l'équipe du CRMR Anorexie Mentale à début précoce, de l'Hôpital Universitaire Robert-Debré :

- En mars 2022, à l'occasion de la Journée Maladies Rares, webinaire sur les spécificités de la prise en charge thérapeutique de l'Anorexie Mentale à début Précoce et sur la place de la TCC dans cette prise en charge chez les enfants et pré-adolescents par Mme Hélène Poncet Kalifa et Dr Vincent Trebossen.
- En juin 2022, webinaire à l'occasion de la journée internationale des TCA, à destination des professionnels de santé intitulé : « Spécificités de la Thérapie familiale dans la prise en charge de l'Anorexie Mentale à début Précoce » par Lucile Noël et Dr Anaël Ayrolles.

RCP

◆ RCP CRMERCD 1er jeudi du mois

Les équipes du CRMERCD organisent tous les mois des RCP sur les maladies endocriniennes de la croissance et/ou du développement. Cette réunion Endocrinologie Croissance et Développement permet de discuter des dossiers pédiatriques ou adultes complexes pour lesquels un avis ou un partage d'information sur un dossier est souhaité. Les dossiers à présenter sont à proposer à l'organisateur de la RCP 48h au moins avant la RCP. Les dates des prochaines RCP sont disponibles sur le site internet du CRMERCD :

<https://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/>

◆ **RCP France Médecine génomique** (RCP Firendo commune Sequoia et Auragen) sur Insuffisance ovarienne primaire (IOP), Anomalies sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique ou hypothalamo-hypophysaire, puberté précoce centrale. Elles ont lieu tous les mois, depuis 3 ans.

Elles permettent de discuter chaque dossier pour valider une éventuelle analyse du génome entier. Les prélèvements incluent le plus souvent, un trio avec le patient et ses 2 parents.

Toutes les fiches à compléter, le mode d'emploi de cette RCP France Génomique et le mémo prescripteur se trouvent sur le site internet de la filière FIREENDO: <http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/france-medecine-genomique/>

◆ **La RCP « Turner et grossesse »** du mardi soir à 17h est organisée par l'équipe de l'hôpital St Antoine depuis 2020. Elles permettent de discuter tous les cas de patientes ayant un syndrome de Turner et un désir de grossesse. Les participants sont des endocrinologues, gynécologues, cardiologues, chirurgiens cardiaques, médecins impliqués en assistance médicale à la procréation (AMP), radiologues, et hépatologues. Elles ont lieu environ tous les 2 mois, avec un passage d'une quinzaine de dossiers par RCP. Les risques potentiels d'une éventuelle grossesse naturelle ou après don d'ovocyte sont discutés, en fonction du diamètre aortique, du bilan hépatique et du terrain métabolique.

<http://www.firendo.fr/prise-en-charge-du-patient/reunions-de-concertation-pluridisciplinaires-avis-dexpertise/>

Les dates des prochaines séances de RCP pour l'année 2023 sont indiquées sur le site :

<https://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2022/10/RCP-Turner-et-Grossesse-2023.pdf>

◆ RCP préservation de la fertilité chez l'enfant

Cette RCP régionale a été mise en place en novembre 2021 à l'hôpital Robert Debré et a lieu une fois par trimestre. L'objectif de cette réunion est de discuter des situations d'enfants ou d'adolescents pour lesquels une préservation de la fertilité non urgente peut être envisagée, afin notamment de choisir le meilleur timing pour proposer ces techniques sans être intrusif.

Cette RCP multidisciplinaire regroupe plusieurs équipes : gynécologie infantile (Robert Debré), endocrinologie pédiatrique (Robert Debré), chirurgie viscérale (Robert Debré), médecine de l'adolescent (Robert Debré), CECOS (Jean Verdier et St Louis). *Plus d'informations : clemence.delcour@aphp.fr*

◆ RCP Variation du développement génital

Cette RCP nationale se met en place sous l'égide des centres de référence Firendo

https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=XXjxxQYFBF9TdK2CSDPCQwET6qd-AjHB4Xq2_L55VYY=

◆ **RCP Anorexie Mentale à début précoce** ont lieu le mardi à 12h, une fois par mois. Les dates sont disponibles sur le site

<https://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2022/11/Calendrier-RCP-Nationales-CRMR-AMP-2023.pdf>

PNDP et recommandations de prise en charge

◆ **PNDP sur l'Anorexie mentale à début précoce**, coordonnée par Dr Coline Stordeur du CRMR Anorexie Mentale à début Précoce, de l'Hôpital Universitaire Robert-Debré, centre constitutif rattaché au CRMERCD.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3353115/fr/anorexie-mentale-a-debut-precoce-amp

◆ **Recommandations sur l'induction pubertaire et la prise en charge de l'hormonothérapie substitutive de la transition à l'âge adulte** chez les patients avec déficit gonadotrope ou gonadique congénital - Groupe de Travail European Reference Network (ERN) avec la participation de P Touraine. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency : an Endo-ERN clinical practice guideline.

Nordenström A et al. *Eur J Endocrinology* (PMID: 35353710).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353710/>

Points sur quelques programmes d'ETP

◆ Prévention ISA

Le nouveau programme sur la Prévention de l'Insuffisance Surrénale Aiguë chez l'enfant et l'adolescent (ISA-Ped) élaboré par l'équipe médicale et Lydie Gautheret, infirmière d'éducation thérapeutique à l'hôpital universitaire Robert Debré (AP-HP Paris Nord) sera bientôt disponible avec un outil pédagogique innovant sous la forme d'un jeu de cartes. (Programme autorisée par ARS).



◆ Le programme ETP « Parcours d'éducation thérapeutique des enfants nés avec une hyperplasie congénitale des surrénales de forme classique (HCS) et leurs parents »

(Programme coordonné par le Dr Samara-Boustani, Hôpital Necker)

Le programme vise à accompagner les familles à 2 temps du parcours de soins : Au décours du diagnostic et avant l'adolescence (enfant 8-11 ans). Les objectifs pédagogiques généraux pour les enfants et leurs parents sont les suivants : 1/ Gérer la maladie au quotidien. 2/ Être accompagné et développer les compétences psychosociales nécessaires pour vivre au quotidien avec la maladie.

Le programme a été déposé auprès de l'ARS le 15 novembre 2022. La création des outils de ce programme est en cours.

◆ Hyperthyroïdie et grossesse

HDJ maladie de Basedow chez la femme enceinte : mis en place depuis début 2019, il a pour objectif d'accompagner les femmes présentant une maladie de Basedow active au cours de la grossesse, ainsi que leurs proches, afin d'améliorer la compréhension des enjeux particuliers de cette maladie pendant la grossesse et chez le nouveau-né.

Au cours de cette demi-journée, les femmes rencontrent gynécologues, endocrinologues pédiatres et échographistes référents pour répondre à leurs questions. C'est également l'occasion d'initier la surveillance au CPDPN. (Coordination Dr Clémence Delcour, hôpital Robert Debré).

◆ **Programme ETP Turner proposé aux patientes adultes**, en particulier en provenance de services pédiatriques vers les services adultes. Programme autorisé par l'ARS depuis 2014 (Hôpital Saint Antoine).

◆ **Programme ETP transition proposé aux jeunes adultes** en provenance de services pédiatriques vers les services adultes. Programme élaboré par l'équipe Endocrinologie Pitié-Salpêtrière et autorisé par l'ARS en 2010.

Cet ETP se structure en 3 séances avec des ateliers réalisés en groupe de patients ayant pour objectifs pédagogiques : « raconter mon histoire en pédiatrie, m'approprier le parcours de soin adulte et comprendre mon rôle dans ma prise en charge, donner une place à mes parents ».

◆ **Programme ETP pour les patientes IOP** élaboré par l'équipe Pitié-Salpêtrière et autorisé par l'ARS en 2022. Cet ETP se structure en 4 séances avec des ateliers réalisés en groupe de patientes ayant pour objectifs pédagogiques : « Comprendre, m'expliquer la maladie et mon traitement - projet de maternité ».

◆ **Programme ETP pour les patients HCS** élaboré par l'équipe Pitié-Salpêtrière.

Cet ETP se structure en 3 séances avec des ateliers réalisés en groupe de patients ayant pour objectifs pédagogiques : « se construire une représentation clinique de la maladie, repérer une situation à risque de décompensation ».

◆ **Avenant séance Vie sexuelle et affective** pour les femmes porteuses HCS, autorisé par l'ARS en 2022. Cet ETP se construit autour de 2 séances en groupe de patientes ayant pour objectifs: « Nommer ses sentiments en lien avec sa vie relationnelle et affective et s'exprimer à propos de sa sexualité ».

◆ **Anorexie mentale de l'enfant** : Des fiches pratiques rédigées par le service de Psychiatrie de l'Enfant et l'Adolescent de l'Hôpital Robert Debré à destination des familles, des proches et des professionnels de l'Enfance, sont accessibles sur le site : <https://www.clepsy.fr/category/troubles-des-conduites-alimentaires/>

Enseignement, Formation Zoom sur

La formation qualifiante aux bases de l'endocrinologie et diabétologie pédiatrique se poursuit cette année pour la 10ème année

Les étudiants entre 15 et 20 par an, sont pour majorité des médecins pédiatres ou endocrinologues adultes de centres hospitaliers en France ou autres pays francophones (Belgique, Maroc, Algérie, Tunisie). L'enseignement se déroule sur une année en 3 sessions de 2-3 jours, avec une évaluation globale des acquis le dernier jour. À ce jour, elle a permis une formation de base à l'endocrinologie-diabétologie pédiatrique à plus de 200 praticiens.

<http://www.firendo.fr/formations-et-education-therapeutique-etp/formation/document/detail/formation-qualifiante-en-endocrinologie-pediatrique>

Recherche

Les principales thématiques publiées récemment sont résumées ci-dessous

Insuffisance somatotrope, croissance et traitements par hormone de croissance

◆ Testing the assumptions of customized intrauterine growth charts using national birth studies

Croissance fœtale, de l'importance d'élaborer des courbes pertinentes. Les courbes de croissance intra-utérines personnalisées sont largement utilisées pour la surveillance de la croissance et la recherche. Elles sont fondées sur trois hypothèses : (1) le poids fœtal estimé (EFW) a une distribution normale avec un coefficient de variation constant à tous les âges gestationnels; (2) La courbe de croissance de Hadlock décrit avec précision la relation entre l'EFW et les âges gestationnels; (3) les associations entre les EFW et les caractéristiques fœtales et maternelles incluses dans le modèle de personnalisation (sexe fœtal, poids avant la grossesse, taille, parité) sont proportionnelles tout au long de la grossesse. L'objectif de cette étude était de les tester sur deux cohortes françaises, celle de la cohorte ELFE (2011) et celle de l'étude nationale périnatale (2016).

A Hocquette et al. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022 (PMID: 35224718).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35224718/>

◆ Comprehensive genetic testing approaches as the basis for personalized management of growth disturbances: current status and perspectives

Travail commun du groupe sur les anomalies de la croissance de l'ENDO-ERN pour réfléchir à la stratégie de tests génétiques grâce au développement actuel de la médecine génomique pour le diagnostic, le traitement et le conseil dans le domaine des pathologies de croissance.

DCM van der Kaay et al. *Endocr Connect* 2022 (PMID: 36064195).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36064195/>

◆ Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours : a consensus statement

Avec le soutien de la Société Européenne d'Endocrinologie, la Société de Recherche sur l'Hormone de croissance a organisé un atelier auquel 55 leaders d'opinion internationaux représentant 10 sociétés professionnelles ont été invités à participer (participation de M Polak et P Touraine). Les preuves actuelles examinées ne soutiennent pas une association entre le traitement par GH et la récurrence de la tumeur primitive ou du cancer. L'effet du traitement par GH sur le risque de néoplasie secondaire est mineur par rapport aux facteurs liés au traitement de la tumeur. Il n'y a aucune preuve d'une association entre le traitement par GH et l'augmentation de la mortalité par cancer chez les survivants d'un cancer pédiatrique déficients en GH. Les patients atteints de tumeur hypophysaire ou de craniopharyngiome recevant un traitement par GH n'ont pas besoin d'être traités ou surveillés différemment de ceux qui ne reçoivent pas de GH. Le traitement par GH pourrait être envisagé chez les survivants d'un cancer adulte déficients en GH en rémission après

une analyse soigneuse des risques / avantages individuels. Chez les enfants atteints de syndromes de prédisposition au cancer, le traitement par GH est généralement contre-indiqué mais peut être envisagé avec prudence chez certains patients.

MCS Boguszewski et al. Eur J Endocrinol 2022 (PMID: 35319491).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35319491/>

◆ **Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: Results from the full KIGS cohort**

Innocuité et efficacité du traitement par GH chez l'enfant : résultats de l'étude de la cohorte KIGS dans sa totalité, large et internationale base de données prospectives d'enfants traités par GH. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement par GH. Les enfants de la cohorte KIGS (83.803 enfants dont 58% de garçons) ont été traités pour des déficit en GH idiopathique (47%), non idiopathiques (10%), retard de croissance intra utérin (9.5%), syndrome de Turner (9.2%), petite taille constitutionnelle (8.2%) et autres (16.2%). La durée moyenne du traitement par GH est de 2.7 ans. Des effets secondaires graves sont survenus chez 3.7% des patients et un décès chez 0.4%. La plupart des effets secondaires graves sont la récurrence de craniopharyngiome (n=151), tumeurs (n=99), cancers (n=91) et une scoliose (n=91). Le gain de taille médian durant la 1ère année de traitement chez des patients prépubères était de 0.6 à 0.7 DS selon les étiologies. La médiane de gain de taille en DS par rapport à la taille presque finale était de 1.79 (déficit en GH idiopathique), 1.37 (petite taille constitutionnelle), et 1.34 (RCIU) pour les garçons, et 2.07 (déficit en GH idiopathique), 1.62 (petite taille constitutionnelle), 1.07 (syndrome de Turner), and 1.57 (RCIU) pour les filles. Ainsi, L'étude montre l'innocuité du traitement par GH et son efficacité à court et à long terme sur la taille proche de celle adulte dans le cadre d'un retard statural lié ou non à un déficit en GH. (Participation à l'étude de M Polak).

M Maghnie et al. J Clin Endocrinol Metab 2022 (PMID: 36102184).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102184/>

◆ **Cardiovascular safety of growth hormone treatment in Noonan syndrome: real-world evidence**

Innocuité cardiovasculaire du traitement par hormone de croissance chez les patients avec syndrome de Noonan (étude en monde réel). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'innocuité du traitement par hormone de croissance sur le plan cardiovasculaire des patients avec syndrome de Noonan (SN). Elle a permis d'inclure les données de 2 études observationnelles multicentriques (NordiNet® IOS et ANSWER Program) sur le suivi à long terme de plus de 38.000 patients traités par GH, dont 421 ont un SN. L'étude a porté sur 412 patients avec SN âgés en moyenne de 9 ans au début du traitement par GH prescrit à la dose moyenne de 0.047 mg/kg/j. Quarante-huit patients (11.7%) avaient, de base, une atteinte cardiovasculaire, essentiellement une sténose de la valve pulmonaire et un défaut du septum atrial. Parmi la totalité de la cohorte, 22 patients ont expérimenté des effets secondaires (34 évènements). La majorité de ces évènements n'étaient pas sévères (céphalées et arthralgies), mais 2 évènements graves sont survenus chez un même patient (tumeur cérébrale avec métastase médullaire). Un diagnostic de maladie de Moyamoya a été retenu chez un patient et considéré indépendant du traitement. Aucun effet secondaire cardiovasculaire n'a été rapporté sous GH. 5 atteintes cardiovasculaires ont été signalés après l'initiation du traitement : 3 cas de maladie cardiovasculaire aspécifique, une rupture d'anévrisme abdominal et une sténose de la valve pulmonaire.

Cette étude conclut à l'absence d'effets secondaires sur le plan cardiovasculaire du traitement par GH chez les patients atteint de SN. La nécessité d'un suivi systématique au long terme des patients NS avec atteinte cardiovasculaire a été soulignée dans cette étude. (Participation M Polak).

A Romano et al. Endocr Connect 2022 (PMID: 34939937).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34939937/>

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ **Gonadotropin administration to mimic mini-puberty in hypogonadotropic males: pump or injections?**

Comparaison de deux modalités de traitement par gonadotrophines (injections sous-cutanées ou en continu par pompe) au cours de la période de mini-puberté. Etude rétrospective sur 35 enfants ayant un hypogonadisme hypogonadotrope menée en collaboration entre les services d'endocrinologie pédiatriques de Bicêtre (Claire Bouvattier) et de Robert Debré (Laetitia Martinerie).

Avril T et al., sous presse.

Craniopharyngiome, Insuffisance hypophysaire multiple

◆ Challenges and improvement needs in the care of patients with central diabetes insipidus

Les données sur l'analyse clinique, la conduite du traitement des patients avec Diabète insipide central isolé ou associé à une insuffisance ante-hypophysaire, ont été recueillis auprès de cinq endocrinologues pédiatres représentant la France (J Léger), Espagne, Irlande, Italie, Royaume unie. L'optimisation de la prise en charge de ces patients est discutée dans cette revue.

H Teare et al. Orphanet J Rare Dis 2022 (PMID: 35172866).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35172866/>

Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedemann

◆ Quality of life and mental health of adolescents and adults with Silver-Russell syndrome

Etude sur la qualité de vie et la santé mentale d'une série de 18 adolescents et des adultes atteints du syndrome de Silver-Russell. Globalement, cette étude montre qu'une intervention précoce et une prise en charge multidisciplinaire jusqu'à l'âge adulte, y compris un soutien psychologique, sont nécessaires pour cette population, quelle que soit l'anomalie moléculaire responsable du SRS, pour faire face aux problèmes psychosociaux potentiels.

(Etude cas-témoin coordonnée par le Pr Netchine).

M Burgevin et al. Eur J Med Genet 2022 (PMID: 35304302).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304302/>

◆ Dental pulp stem cells as a promising model to study imprinting diseases

Dans la pulpe dentaire, il existe des cellules souches qui peuvent être isolées puis différenciées en tissus d'intérêt et permettront d'étudier la perturbation de la régulation épigénétique des chondrocytes pour les patients ayant un syndrome de Silver Russell ou une autre pathologie d'empreinte (Syndrome de Temple, Syndrome de Beckwith Wiedemann).

E Giabicani, Int J Oral Sci 2022 (PMID: 35368018).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35368018/>

◆ Height and body mass index in molecularly confirmed Silver-Russell syndrome and the long-term effects of growth hormone treatment

Collaboration européenne pour une étude rétrospective concernant 71 patients ayant un syndrome de Silver Russell et ayant atteint leur taille finale, dont certains ont été traités par hormone de croissance. Le traitement par GH semble bénéfique sur la taille finale et l'IMC mais le caractère rétrospectif et l'absence d'homogénéité dans la conduite du traitement sont des limites pour cette étude.

O Lokulo-Sodipe et al. Clin Endocrinol 2022 (PMID: 35261046).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35261046/>

◆ IGF2: Development, Genetic and Epigenetic Abnormalities

Revue sur IGF2, des aspects fondamentaux aux conséquences cliniques d'une dérégulation de son expression (entraînant un syndrome de Silver Russell par défaut de production, ou de Beckwith Wiedemann en cas de production augmentée).

C Sélénou et al. Cells 2022 (PMID : 35741015).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35741015/>

◆ Low Maternal DLK1 Levels at 26 Weeks Is Associated With Small for Gestational Age at Birth

Pendant la grossesse, les taux sériques maternels de DLK1, un facteur issu d'un gène soumis à empreinte sur le chromosome 14, sont d'origine foeto-placentaires et sont significativement diminués chez les mères qui donneront naissance à un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. Ces résultats sont prometteurs et pourront peut-être à l'avenir aider à développer un marqueur circulant maternel de retard de croissance intra-utérin pendant la grossesse pour une détection précoce de restriction foetale, situation associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité périnatale.

A Pham et al. Front Endocrinol 2022 (PMID : 35295988).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295988/>

Hypothyroïdie congénitale

◆ Prevalence and determinants of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic gland in France: a retrospective cohort study

L'augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale depuis le début des années 1980 en France avait été clairement démontrée lors d'une étude antérieure avec un nombre de patients avec glande en place en augmentation progressive. (Barry Y et al. Ann Epidemiol 2016 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775052>). A partir des données du dépistage néonatal de AFDPE et de l'Assurance maladie (Sniiram) sur l'utilisation du traitement par Lévothyroxine et en analysant les patients pour lesquels le traitement par Lévothyroxine avait été arrêté, cette étude a permis d'estimer à 33% la proportion des formes transitoires d'hypothyroïdie avec glande en place entre 2006 et 2012. Néanmoins cette prévalence a pu être sous-estimée en l'absence d'une re-évaluation de la fonction thyroïdienne avec interruption du traitement pour certains patients. La prématurité, les valeurs de TSH <50 mU/L au dépistage, la dose de Lévothyroxine à 1 an, la présence de malformations cardiaques congénitales étaient indépendamment liées au caractère transitoire de l'hypothyroïdie. D'autres études sont nécessaires pour analyser si l'augmentation observée des formes d'hypothyroïdie congénitale avec glande en place serait liée à une augmentation des formes transitoires et d'en rechercher le mécanisme.

Y Barry et al. J Clin Endocrinol Metab 2022 (PMID: 34850038).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850038/>

◆ Approach to the patient. Fetal and neonatal thyroid dysfunction

Le diagnostic et la prise en charge précoce des dysfonctionnements thyroïdiens survenant dès la période foetale et néonatale sont des éléments déterminants qui permettent d'optimiser le pronostic. Cette revue générale « Approach to the patient » rédigée par l'équipe de l'hôpital universitaire Robert Debré (AP-HP) permet de détailler la démarche diagnostique et thérapeutique de ces affections avec le plus souvent hypo ou hyperthyroïdie, avec ou sans goitre, transitoires ou permanentes.

J Léger et al. J Clin Endocrinol Metab 2022 (PMID: 34636892).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34636892/>

◆ Efficacité à long terme d'un traitement par Triac, analogue de T3, chez les enfants et les adultes avec un déficit en MCT8

Long-Term Efficacy of T3 Analogue Triac in Children and Adults With MCT8 Deficiency: A Real-Life Retrospective Cohort Study

Les patients avec une mutation de MCT8 (transporteur des hormones thyroïdiennes) ont un retard de développement et une thyrotoxicose chronique avec une croissance pondérale insuffisante et un retentissement cardiovasculaire. Une étude préliminaire avait démontré l'efficacité d'un traitement d'un an par Triac (analogue de T3). L'objectif de cette nouvelle étude était de déterminer les effets du Triac à plus long terme. Cette étude rétrospective a été menée sur 33 sites. 67 patients (âgés en moyenne de 4.6 ans) inclus entre octobre 2014 et janvier 2021 ont reçu un traitement par Triac pendant une durée médiane de 2.2 ans (0.2 à 6.2 ans). Les résultats montrent une baisse significative du taux de T3 (passant de 4.58 à 1.7 nmol/l, baisse moyenne de 2.9 nmol/l), une croissance pondérale significativement supérieure aux patients de la cohorte historique non traités (différence moyenne de 0.72 DS) et une diminution significative du rythme cardiaque. Il n'a pas été rapporté d'effets secondaires importants dû au traitement. Les principales caractéristiques du déficit en MCT8 ont été atténuées de façon durable chez les patients de tous âges, mettant en évidence le potentiel réel d'un traitement par Triac dans le déficit en MCT8.

FS van Geest et al. J Clin Endocrinol Metab 2022 (PMID: 34679181).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34679181/>

◆ Genetic of congenital hypothyroidism: Modern concepts

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la maladie endocrinienne néonatale la plus fréquente. Elle peut être due à des défauts de développement ou de la fonction de la thyroïde (HC primaire ou périphérique) ou d'origine hypothalamo-hypophysaire (HC centrale). L'HC primaire est causée dans la majorité des cas par une anomalie du développement de la glande (dysgénésie thyroïdienne, DT) ou par un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes (dys-hormonogénèse, DH). Une origine génétique est identifiée chez 50 % des patients présentant une HCDH mais chez moins de 5 % des patients présentant une HCPT. Cette revue fait le point sur l'ensemble des causes génétiques

des HC et sur les différents modes de transmission. L'HC n'est plus simplement une maladie dominante pour les dysgénésies thyroïdiennes et récessive pour les dyshormonogénèses, mais est une maladie plus complexe.

A Stoupa et al. *Pediatr Investig* 2022 (PMID: 35774517). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35774517/>

(Également dans *Med Sci (Paris)* 2022 (PMID: 35333163), article en français).

◆ Approach to the patient with congenital hypothyroidism

Approche diagnostique d'un patient avec une hypothyroïdie congénitale. Le dépistage néonatal permet le diagnostic de l'hypothyroïdie congénitale (HC) par le dosage de la TSH avec une forte spécificité et sensibilité. Durant la dernière décennie, l'épidémiologie de l'HC s'est modifiée avec une augmentation de la fréquence des hypothyroïdies avec thyroïde en place. Les progrès des études moléculaires ont permis l'expansion de nos connaissances du développement et de la fonction de la glande thyroïde. Cet article a pour but de décrire l'approche clinique devant un enfant atteint de CH, en mettant l'accent sur les examens diagnostiques, l'optimisation du traitement substitutif et la médecine régénérative. La revue est rédigée en partant du cas de deux filles référées pour CH suite au dépistage néonatal et diagnostiquées avec une ectopie thyroïdienne. Le bilan génétique a révélé de nouvelles mutations du gène TUBB1, associées à de grandes plaquettes et à une physiologie plaquettaire anormale.

A Stoupa et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2022 (PMID: 36107810). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36107810/>

Maladie de Basedow à début pédiatrique

◆ 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric Graves' disease

Des recommandations nouvelles de prise en charge de la maladie de Basedow chez l'enfant avec ou sans ophtalmopathie ont été rédigées par les équipes des pays bas, allemande, britannique et française (avec la participation du Pr Juliane Léger), en fonction des données récentes de la littérature. Ces recommandations soulignent l'utilité des dosages des anticorps anti récepteur de la TSH pour le diagnostic et pronostic de l'affection ainsi que de la mesure de la T3I qui permet de prendre en compte les formes de la maladie prédominant sur la T3 qui nécessitent des doses plus élevées d'antithyroïdiens de synthèse (ATS) pour permettre l'euthyroïdie. L'utilisation des ATS seulement avec le principe de « dose titration » permet d'utiliser des doses moindres, et est préféré à la méthode de traitement ATS+Levothyroxine « block and replace ». Après une cure suffisamment prolongée d'ATS, les indications des traitements alternatifs par iode-radioactif ou thyroïdectomie totale sont discutées.

CF Mooij et al. *Eur Thyroid J* 2022 (PMID: 34981748). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981748/>

◆ Spatiotemporal variation of childhood hyperthyroidism: a 10-year nationwide study

A partir des données de d'Assurance maladie (Sniiram), les cas d'hyperthyroïdie traités pharmacologiquement chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans en France sur une période de 10 ans ont été étudiés (collaboration Santé Publique France et équipe de l'hôpital AP-HP Robert Debré). Ce travail a permis de montrer sur les 4734 cas incidents (80% filles) une augmentation de l'incidence de l'hyperthyroïdie de l'enfant de 30.1% (19 ; 42.3%) entre 2008 et 2017. L'incidence annuelle a augmenté régulièrement de manière linéaire dans les deux sexes, avec une augmentation similaire dans tous les groupes d'âge et dans tous les départements. Une augmentation de l'incidence a aussi été observée dans d'autres pays. Cette augmentation pourrait être le reflet de modifications des interactions génétiques et environnementales qui restent à déterminer. L'hétérogénéité d'incidence observée en France en fonction des régions pourrait être liée à des facteurs nutritionnels, ethniques, génétiques et/ou environnementaux.

J Le Moal et al. *Eur J Endocrinol* 2022 (PMID: 36074933). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074933/>

Anorexie mentale de l'enfant

◆ Aphagie de l'enfant pendant la crise sanitaire

A Ayrolles et al. 2022.

Pratiques en nutrition - ISSN : 1766-7305 (Vol. 18 n°69, janvier 2022).

◆ Inpatient target discharge weight for early-onset anorexia nervosa : restoring premorbid BMI percentile to improve height prognosis.

A Ayrolles et al. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2022 (under review).

Syndrome de Turner

◆ Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol)

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur le syndrome de Turner, publié sur le site de HAS <https://www.has-sante.fr/jcms/c632797/fr/syndrome-de-turner> et coordonné par le Pr Juliane Léger a fait l'objet d'une publication dans la littérature internationale *E Fiot et al. Orphanet J Rare Dis 2022 (PMID: 35821070)*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821070/>

◆ Aortic Tissue Analysis in Turner Syndrome

Le syndrome de Turner (ST) est une pathologie rare (1/2500 femmes) avec une fréquence élevée de dilatation aortique (DA) et un risque de dissection aortique. L'objectif de l'étude était d'évaluer les caractéristiques histologiques et cytogénétiques de l'aorte chez ces femmes. A ce jour, peu de données étaient disponibles et portaient essentiellement sur des aortes disséquées. L'analyse a porté sur des parois aortiques obtenues lors d'un remplacement prophylactique d'une aorte dilatée. Au total, 11 patientes âgées en moyenne de 39 ans et avec un index aortique élevé, en moyenne à 29 mm/m² (IQR : 26,7-30,1) ont été recrutées. Dix avaient une valve aortique bicuspidée (BAV). Les caryotypes sanguins ont montré une formule 45,X ; 45,X/46,XX ou une anomalie de l'X dans 7/11, 1/11 et 3/11 cas, respectivement. Des éléments dégénératifs étaient présents chez toutes les patientes, avec un score de fibrose élevé (MDC= 9,0 (IQR : 7-10,5)). La monosomie aortique était corrélée avec celle du caryotype sanguin (p= 0,003). Cependant, une patiente avec 5% de cellules 45,X dans le sang avait un taux de monosomie X à 70% dans sa media aortique. A notre connaissance, il s'agit de la première analyse histologique précise montrant des signes aortiques dégénératifs précoces chez des femmes jeunes ayant un ST. L'étude montre qu'un faible taux de monosomie 45,X dans le sang n'est pas obligatoirement rassurant pour la santé de l'aorte. Ce travail collaboratif entre les équipes d'Endocrinologie de l'hôpital St Antoine, la cardiologie à l'hôpital Pitié-Salpêtrière et la cytogénétique de l'hôpital Trousseau a fait l'objet d'une communication au congrès national de la société Française d'Endocrinologie à Nantes en octobre 2022 et a été publié dans le Journal du Collège Américain de Cardiologie en septembre 2022.

B Donadille et al. J Am Coll Cardiol 2022 (PMID: 36137678).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36137678/>

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ Premature ovarian insufficiency in CLPB deficiency: transcriptomic, proteomic and phenotypic insights

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se présente le plus souvent comme une affection isolée mais qui peut faire partie de divers syndromes génétiques. Un diagnostic et un traitement précoces de l'IOP peuvent minimiser la comorbidité et améliorer la santé. L'objectif était de chercher une cause génétique chez des patientes ayant l'association d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP), d'une déficience intellectuelle, d'une neutropénie et d'une cataracte. Une analyse de l'exome entier (WES) suivi d'une validation fonctionnelle par RT-PCR, RNAseq et protéomique quantitative a mis en évidence des variants dans le gène de la peptidase caséinolytique B (CLPB). Plusieurs variants pathogènes ont été identifiés dans ce gène qui code pour une désagrégase mitochondriale. Grâce à l'analyse de l'ARN et à la protéomique quantitative, le lien de causalité a été validé et la corrélation entre le génotype et le phénotype a été éclaircie. Le suivi clinique des patients ayant survécu à l'âge adulte a permis d'identifier l'IOP et l'infertilité comme une affection post-pubertaire. En conclusion, de nouveaux variants ont été identifiés comme associés à la déficience en CLPB et l'IOP est fréquente chez ces patientes. Ainsi, les patientes présentant un déficit en CLPB doivent être orientées vers des gynécologues/endocrinologues pédiatriques pour un diagnostic rapide de l'IOP et un traitement hormonal substitutif afin de minimiser les comorbidités associées. L'équipe de St Antoine a inclus des patientes dans cette étude australienne.

EJ Tucker et al. J Clin Endocrinol Metab 2022 (PMID: 36074910).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074910/>

◆ Whole exome sequencing in a cohort of familial premature ovarian insufficiency cases reveals a broad array of pathogenic or likely pathogenic variants in 50% of families

Cette étude nationale transversale multicentrique entre services hospitaliers universitaires d'endocrinologie et de médecine de la reproduction a étudié des cas familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Au total, 36 cas index dans 36 familles différentes ont été étudiés. L'analyse du caryotype, le dépistage de la prémutation FMR1 et une analyse du séquençage de l'exome entier (WES) ont été effectués chez tous les sujets. L'objectif était

d'étudier le rendement diagnostique génétique du séquençage d'exomes dans les cas familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Au total, une étiologie moléculaire avec un variant pathogène ou probablement pathogène a été identifiée dans 18 des 36 cas index (rendement diagnostique de 50 %). Dans 12 familles, un variant pathogène ou probablement pathogène a été retrouvé dans un gène précédemment identifié dans des cas d'IOP, et dans 6 familles, un variant pathogène ou probablement pathogène dans un nouveau gène candidat a été mis en évidence. La plupart des variants identifiés étaient situés dans des gènes impliqués dans la division cellulaire et la méiose (n = 11) ou la réparation de l'ADN (n = 4). Le diagnostic étiologique génétique dans ces cas d'IOP permet d'effectuer un conseil génétique familial, de planifier une grossesse et de préserver le tissu ovarien ou les ovocytes. L'identification de nouveaux gènes peut potentiellement conduire à de futures thérapeutiques, en médecine de la reproduction basées sur des voies moléculaires altérées.

A Rouen et al. Fertil Steril 2022 (PMID: 35115167).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35115167/>

◆ **Meiotic genes in premature ovarian insufficiency: variants in HROB and REC8 as likely genetic causes**

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), qui touche 1 femme sur 100, se caractérise par une perte de la fonction ovarienne associée à une FSH élevée, avant l'âge de 40 ans. En plus de l'infertilité, les patientes sont confrontées à un risque accru de comorbidités telles que les maladies cardiaques, l'ostéoporose, le cancer et/ou une mortalité précoce. Le séquençage de l'exome entier a été utilisé pour identifier la cause génétique de l'IOP chez 7 femmes. Chacune avait des variants candidats bialléliques dans les gènes ayant un rôle important dans la réparation des dommages à l'ADN et/ou la méiose. Cela inclut deux gènes, REC8 et HROB, qui n'étaient pas associés auparavant à l'IOP. Les analyses in silico et les modèles de souris soutiennent l'hypothèse de leur implication dans le développement de l'IOP. De nouveaux variants dans MCM8, NUP107, STAG3 et HFM1 et un variant connexe dans POF1B ont également été identifiés. Cette étude avec la collaboration de l'équipe de Philippe Touraine, met en évidence le rôle central de la méiose dans la fonction ovarienne.

EJ Tucker et al. Eur J Hum Genet 2022 (PMID: 34707299).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34707299/>

◆ **Dominant TP63 missense variants lead to constitutive activation and premature ovarian insufficiency**

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une cause majeure d'infertilité féminine. Il existe des variants dans plus de 80 gènes potentiellement responsables, mais dans la majorité des cas on ne retrouve pas de cause. Un gène impliqué dans la pathologie de l'IOP est TP63. TP63 code plusieurs isoformes de p63, dont l'une s'est avérée jouer un rôle dans la surveillance de la qualité génétique des ovocytes. Des variants de troncature C-terminale de TP63 et une duplication N-terminale ont été décrits en association avec l'IOP, cependant, la validation fonctionnelle fait défaut. Dans cette étude, 3 nouveaux variants faux-sens de TP63 chez les femmes atteintes d'IOP non syndromique ont été identifiés. Deux de ces variants perturbent la dimérisation de p63, conduisant à un tétramère p63 constitutivement actif qui augmente considérablement la transcription des cibles en aval. Il s'agit de la première preuve que les variants faux-sens de TP63 peuvent provoquer des IOP isolées en rapport avec l'activation constitutive de p63 et de la perte accélérée d'ovocytes en l'absence de dommages à l'ADN.

EJ Tucker et al. Hum Mutat 2022 (PMID: 35801529).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35801529/>

◆ **Causal and Candidate Gene Variants in a Large Cohort of Women With Primary Ovarian Insufficiency**

Des variants hétérozygotes candidats ont été identifiés dans des gènes connus pour leur association à l'IOP. Les ensembles de gènes avec une charge accrue d'allèles délétères comprenaient les catégories transcription et traduction, dommages et réparation de l'ADN, méiose et division cellulaire. Des variants ont été trouvés dans de nouveaux gènes. Les preuves fonctionnelles ont mis en évidence 7 nouveaux gènes à risque d'IOP (USP36, VCP, WDR33, PIWIL3, NPM2, LLGL1 et BOD1L1).

B Gorski et al. J Clin Endocrinol Metab 2022 (PMID: 34718612).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718612/>

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ Analysis of a pitfall in congenital adrenal hyperplasia newborn screening: evidence of maternal use of corticoids detected on dried blood spot

Un faux négatif au dépistage est analysé, on arrive à visualiser en LC-MS/MS, la cortiothérapie maternelle sur le buvard de dépistage du nouveau-né.

M Houang et al. Endocr Connect 2022 (PMID: 35521805).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35521805/>

◆ A proof of concept of a machine learning algorithm to predict late-onset 21-hydroxylase deficiency in children with premature pubic hair

Comment les analyses statistiques multivariées vont permettre d'aborder les diagnostics différemment, l'exemple des formes non classiques d'hyperplasie.

H Agnani et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2022 (PMID: 35292353).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292353/>

◆ Prenatal dexamethasone treatment for classic 21-hydroxylase deficiency in Europe

Etude collaborative Européenne qui a permis d'analyser la pratique actuelle concernant ce traitement qui est actuellement initié avec une grande variabilité selon les pays, par un tiers des centres qui ont participé à cette enquête. Elle souligne l'importance d'une initiative de coopération européenne pour un essai prospectif international conjoint visant à établir des lignes directrices fondées sur des données probantes sur le diagnostic prénatal, le traitement et le suivi des grossesses à risque d'HCS.

H Nowotny et al. Eur J Endocrinol 2022 (PMID: 35235536).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235536/>

◆ Congenital adrenal hyperplasia - current insights in pathophysiology, diagnostics and management

Depuis la dernière publication dans Endocrine Reviews en 2000, il y a eu de nombreux nouveaux développements. Ceux-ci incluent une compréhension plus détaillée des voies stéroïdogènes, des améliorations du dépistage néonatal, des mesures diagnostiques améliorées utilisant la chromatographie et la spectrométrie de masse couplées au profilage des stéroïdes et des méthodes de génotypage améliorées. Des essais cliniques de médicaments alternatifs et de modes d'administration ont été récemment achevés ou sont en cours. Des traitements génétiques et cellulaires sont à l'étude. Un grand nombre de données concernant les résultats à long terme chez les patients atteints d'HCS, y compris le bien-être psychosexuel, a été enrichi par la création de registres de maladies. Cette revue à laquelle a participé le Pr Philippe Touraine, fournit au lecteur un aperçu actuel de l'HCS avec une attention particulière à ces nouveaux développements.

HL Claahsen-van der Grinten et al. Endocr Rev 2022 (PMID: 33961029).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961029/>

◆ Sperm cryopreservation in young males with congenital adrenal hyperplasia (CAH)

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée entre 2008 et 2017 sur 20 patients avec une forme classique d'HCS ayant eu une cryoconservation de sperme. Dans cette population jeune (22 ± 5.6 ans (14-37)), il existait déjà une altération des paramètres spermatiques et 25% présentaient une azoospermie. Cette étude renforce l'intérêt de proposer systématiquement, et dès un âge jeune, une évaluation de la fonction exocrine du testicule et une cryopréservation.

T Chougar et al. Clin Endocrinol 2022 (PMID: 35746828).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35746828/>

◆ Classical and non-classical congenital adrenal hyperplasia: What is the difference in subsequent fertility ?

Revue réalisée par l'équipe de La Pitié Salpêtrière, actualisant les connaissances actuelles sur la fertilité des femmes présentant une HCS de forme classique et non classique.

C Carrière, et al. Ann Endocrinol 2022 (PMID: 35489415).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35489415/>

◆ Infertility with hypogonadotropic hypogonadism revealing a classic form of 21 hydroxylase deficiency in a 39 year-old man

Description du cas d'un patient de 39 ans chez qui une hyperplasie congénitale des surrénales de forme classique virilisante pure a été diagnostiquée dans un contexte d'infertilité primaire avec azoospermie et profil d'hypogonadisme hypogonadotrope. Ce patient qui présentait un déficit profond en cortisol n'avait jamais été traité par Hydrocortisone et n'avait jamais présenté de symptôme d'insuffisance surrénale. Six mois après la mise en place d'un traitement par Hydrocortisone, sa compagne (non porteuse de mutation de CYP21) a débuté une grossesse spontanée. Discussion du cas et revue de la littérature par l'équipe de l'hôpital la Pitié Salpêtrière.

A Ilboudo et al. *Ann Endocrinol* 2022 (PMID: 35760592).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35760592/>

◆ 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 (3βHSD2) Deficiency due to a Novel Compound Heterozygosity of a Missense Mutation (p.Thr259Met) and Frameshift Deletion (p.Lys273ArgFs*7) in an Undervirilized Infant Male with Salt Wasting

Le déficit en 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (3βHSD2) est un type rare d'hyperplasie congénitale des surrénales (CAH), provoquant une altération de la production d'hormones stéroïdes dans les surrénales et les gonades. Le phénotype varie, selon le défaut génétique, de la forme de perte de sel chez les deux sexes à la sous-virilisation chez les mâles et à la virilisation chez les femmes. L'équipe de Trousseau a présenté un bébé de sexe masculin de 13 mois admis à l'hôpital avec des signes d'insuffisance corticosurrénalienne et d'ambiguïté sexuelle. La présentation clinique, le profil hormonal, l'évaluation en laboratoire et le caryotype évoquaient la forme de CAH avec perte de sel due à un déficit en 3βHSD2. L'analyse génétique a révélé un variant faux-sens c.776C>T (p.Thr259Met), hérité par la mère, et une suppression par décalage de cadre c.818-819delAA (p.Lys273ArgFs*7), héritée par le père. Deux variants sont considérés comme pathogènes : la délétion de décalage de cadre pathogène p.Lys273ArgFs * 7, hétérozygote composite avec la mutation faux-sens p.Thr259Met. Il s'agit du premier cas d'un nourrisson de sexe masculin sous-virilisé présentant une perte de sel portant ce variant pathogène.

Leka-Emiri S et al. *Sex Dev* 2022 (PMID: 34628416).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34628416/>

Atypie du développement des organes génitaux et des gonades

◆ Unravelling a case of 46,XY DSD due to 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase type 3 mutations at the age of 49

Il s'agit d'un patient rapporté par l'équipe de St Antoine concernant une cause exceptionnellement rare de variation du développement génital (VDG). La 17-β Hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3 (17β-HSD3) est une enzyme transformant la delta 4 androstènedione en testostérone. Elle est impliquée dans le développement précoce de l'appareil génital masculin. Dans ce cas clinique, nous décrivons un individu 46,XY avec un phénotype féminin, une aménorrhée primaire, une dysmorphie faciale et un retard mental. Le séquençage d'un panel de gènes impliqués dans le VDG a révélé deux mutations hétérozygotes « perte de fonction » de l'enzyme HSD17B3. De plus, une analyse par microarray a révélé une duplication 3p segmentaire de 37Mb et une microduplication 16p13.11 récurrente. La grande duplication 3p est responsable du retard mental et de la dysmorphie faciale. Il est intéressant de noter que les mutations HSD17B3 n'ont été identifiées chez cette patiente, uniquement à l'âge de 49 ans. De plus, ce cas est exceptionnel car un deuxième évènement génétique est présent expliquant le retard mental sévère et la dysmorphie faciale de la patiente.

A Garcia. *Ann Endocrinol* 2022 (PMID: 35065919).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065919/>

◆ Whole exome sequencing reveals copy number variants in individuals with disorders of sex development

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (CAIS) est en rapport avec des variants du gène du récepteur aux androgènes (AR). Chez une patiente suspectée de CAIS, il n'a pas été détecté de variant dans AR, mais l'analyse des données du génome entier (WES) avec l'aide de notre pipeline bioinformatique conçu pour détecter les variations

du nombre de copies (CNV) a révélé une rare duplication de l'exon 2 de AR. En utilisant l'hybridation génomique comparative de la matrice, la duplication s'est avérée s'étendre sur 43,6 kb et devrait provoquer un décalage de cadre et une perte de protéine AR. La puissance du protocole de détection WES-CNV a été corroborée par l'identification de CNV pathogènes dans FSHR et NR5A1 chez des patients précédemment non diagnostiqués présentant des troubles du développement sexuel. Les résultats illustrent l'utilité de l'analyse CNV dans les données WES pour détecter les changements génomiques pathogènes qui peuvent passer inaperçus en utilisant uniquement des protocoles d'analyse standard. Etude collaborative Australie-France, P Touraine.

R Sreenivasan et al. Mol Cell Endocrinol 2022 (PMID: 35051551).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35051551/>

◆ Differences or Disorders of sex development in boys: impact on fertility

Dans cette revue P Touraine et SF Ahmed font une revue du retentissement sur la fertilité de différents sous-groupes de patients avec des VDG, justifiant l'indication à avoir des registres coordonnés pour le suivi de ces patients.

I Cavadias et al. Ann Endocrinol 2022 (PMID: 35461886).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461886>

◆ Androgens and spermatogenesis

Cette revue des Pr Christin-Maitre et Pr Young fait le point sur les causes rares d'infertilité masculine. L'infertilité masculine représente 50 % de tous les cas d'infertilité. La cause principale est la faible qualité et quantité des spermatozoïdes. Chez l'homme, la spermatogenèse est sous le contrôle de la FSH et des androgènes testiculaires, principalement de la testostérone (T), et nécessite donc un axe gonadotrope normal, une production intra-testiculaire de T par les cellules de Leydig et des récepteurs aux androgènes (AR) fonctionnels au sein des cellules de Sertoli testiculaires. Divers cas cliniques illustrent les rôles de la T dans la spermatogenèse humaine. Les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital complet (HH) ont généralement une azoospermie. Le traitement par injection de testostérone exogène et FSH ne permet pas de produire des spermatozoïdes. En revanche, le traitement combiné par FSH et hCG est efficace. Cet exemple montre que la T intra-testiculaire joue un rôle majeur dans la spermatogenèse. De plus, l'histologie testiculaire des hommes présentant des mutations perte de fonction du récepteur de la LH montre une hypoplasie/agénésie/dysplasie des cellules de Leydig avec un nombre de cellules de Sertoli conservé. Le nombre de spermatozoïdes est réduit, comme chez les hommes présentant une mutation inactivatrice partielle du récepteur des androgènes. Certains protocoles de contraception masculine hormonale ou d'abus d'androgènes exogènes induisent un feed-back négatif dans l'axe hypothalamo-hypophysaire, diminuant les taux de FSH, LH et T et induisant des anomalies du sperme. Le temps de récupération après l'arrêt de l'abus de drogues est d'environ 14 mois pour la production de spermatozoïdes et de 38 mois pour la motilité des spermatozoïdes. En résumé, la production anormale d'androgènes et/ou un défaut de signalisation de AR altèrent la spermatogenèse chez l'homme. Le niveau minimal de T intra-testiculaire pour une production normale de spermatozoïdes fait l'objet d'un débat. Il est intéressant de noter que certains modèles animaux ont montré qu'une spermatogenèse complètement indépendante de la T est possible, potentiellement par une forte activation de la FSH. Enfin, des données récentes suggèrent des rôles importants de la vie prénatale et de la mini-puberté dans la spermatogenèse adulte.

S Christin-Maitre et J Young. Ann Endocrinol 2022 (PMID: 35489414).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35489414/>

◆ Impact of intra-uterine life on future health

Cet article de revue coordonné par le Pr Christin-Maitre fait le point sur l'impact de la vie intra-utérine dans la santé future. Depuis l'émergence du concept des origines développementales de la santé et de la maladie (DOHaD), suggéré par Barker dans les années 1980, de nombreuses études épidémiologiques chez l'homme ont confirmé la relation entre l'obésité maternelle pendant la grossesse et le risque pour la descendance de développer diverses maladies chroniques à l'âge adulte. Ces effets de la vie intra-utérine sont indépendants de l'hérédité des gènes de susceptibilité aux maladies et/ou des facteurs socio-économiques. En ce qui concerne les mécanismes potentiels,

des données récentes provenant de modèles animaux suggèrent un rôle de la résistance à l'insuline au début du développement. Un autre mécanisme potentiel, dans le cas de l'obésité maternelle, est l'augmentation du transfert de nutriments par le placenta. Le concept de DOHaD inclut également l'exposition du fœtus aux perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE). Un groupe danois a récemment analysé pour la première fois le passage des EED à travers le placenta dans l'espèce humaine tout au long de la grossesse. Cette étude a montré des niveaux d'accumulation différents selon l'organe fœtal, avec une plus grande vulnérabilité chez les fœtus masculins que féminins. Des études cliniques récentes ont suggéré une association entre l'exposition fœtale à certains DEE et la puberté précoce, l'incidence accrue de cryptorchidie et l'altération de la qualité du sperme à l'âge adulte. Ces modifications de l'environnement in-utéro semblent également être responsables de changements épigénétiques transmissibles sur plusieurs générations. En résumé, un nombre croissant d'exemples de l'impact de la vie intra-utérine sur la santé de la descendance sont apparus ces dernières années, illustrant le rôle important que les endocrinologues peuvent jouer dans la prévention de certaines pathologies chez les générations futures.

L Azoulay et al. *Ann Endocrinol* 2022 (PMID: 34896342).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34896342/>

Améliorations des pratiques

◆ Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency in children: morning cortisol values to avoid LDSST

Etude retrospective monocentrique à l'hôpital Robert Debré, multiservices, de 91 patients de moins de 18 ans ayant reçu des doses supra-physiologiques de glucocorticoïdes pendant plus de 3 semaines et dont la fonction corticotrope a été évaluée par un test au synacthène. Une insuffisance corticotrope a été retrouvée chez 60% des patients testés. Le cortisol matinal était associé de façon significative à la réponse au test au synacthène faible dose. Selon l'analyse en courbe ROC (AUC 0.78), un cortisol matinal supérieur à 317 nmol/L permet d'éliminer l'insuffisance corticotrope avec une sensibilité de 95% alors qu'un cortisol inférieur à 144 nmol/L prédit une insuffisance corticotrope avec une spécificité de 93% par rapport au test au Synacthène faible. Ces valeurs seuils auraient permis de se passer de plus de 50% des tests au synacthène réalisés. Nous sommes actuellement en train de confirmer prospectivement ces seuils.

M Laulhé et al. *Frontiers in Pediatrics*, sous presse.

◆ Evaluation of a new transition organization for young adults with endocrine or metabolic diseases

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet d'une nouvelle organisation des soins sur différents critères de la réussite de la transition et son rapport coût-efficacité chez les patients atteints d'une maladie endocrinienne ou métabolique diagnostiquée pendant l'enfance et transférés aux soins pour adultes en comparant un groupe contrôle de patients transférés en soins adultes et un groupe de patients ayant bénéficié d'une prise en charge impliquant la mise en relation avec les services pédiatriques, la personnalisation des parcours de soins et la mise en relation avec les structures extrahospitalières (médecin généraliste, secteur éducatif et social). Le critère principal était le pourcentage de patients perdus de vue 24 mois après le transfert. D'autres résultats ont été recueillis à partir de dossiers médicaux, de logiciels de consultation et de questionnaires. Une analyse des coûts a été réalisée. À 24 mois après le transfert, le taux de perdus de vue ne différait pas significativement, mais le suivi apparaît plus régulier et la prise en charge moins coûteuse que dans le groupe contrôle.

E Le Roux et al. *Eur J Endocrinol* 2022 (PMID: 35038310).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35038310/>

Protocoles de recherche en cours

Insuffisance somatotrope et traitements par hormone de croissance

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

Étude observationnelle de cohorte menée à l'hôpital Universitaire Robert Debré. Alors que les études antérieures de cette équipe montrent un sex ratio déséquilibré au profit des garçons (qui n'est pas attendu au sein de cette pathologie), cette étude devrait illustrer les difficultés du diagnostic lorsque les signes auxologiques ne sont pas au premier plan.

◆ Evaluation à long terme des patients déficitaires en GH

(Ph Touraine, M Polak, Pfizer).

◆ Base de données européenne Increlex®

L'hôpital 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.

◆ Etude GROWPATI : Étude phénotypique et moléculaire d'une cohorte pédiatrique de patients avec retard de croissance et déficit primaire idiopathique en IGF1

GROWPATI Study: Clinical and genetic characterization of a cohort of patients with short stature due to severe primary IGF1 deficiency. Cette étude vise à décrire sur le plan phénotypique et moléculaire une cohorte des patients avec un retard de croissance dû à un déficit primaire sévère idiopathique en IGF1 (SPIGF1D). Nous sommes en train d'étudier les données sur le phénotype détaillé (croissance, puberté, taille finale si disponibles, traitements reçus) de 55 patients adressés dans le service d'endocrinologie pédiatrique à l'Hôpital Necker Enfants Malades. Une majorité des patients est en cours d'analyse génétique afin d'élucider la cause moléculaire et le taux diagnostique est estimé à présent à 47.6%. Nous avons observé un «overlapping» avec les cas syndromiques identifiés dans cette cohorte comme le syndrome de Noonan, le syndrome de Silver Russell, le syndrome 3M etc. Ces données confirment l'hétérogénéité clinique de la maladie et élargissent nos connaissances sur le SPIGF1D.

L'étude est soutenue en partie par le laboratoire IPSEN Pharma, investigateurs principaux : Pr Michel Polak, Dr Athanasia Stoupa.

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

L'hôpital Necker poursuit les essais de phase 2 et 3, en ouvert, pour comparer l'effet et l'innocuité du traitement par hormone de croissance retard Somapacitan (une fois par semaine) à la Norditropine® classique quotidienne 7 jours /7. Les patients inclus ont déjà bénéficié d'un an de traitement par hormone de croissance retard et sont en phase d'extension pendant 3 ans.

Deux populations d'enfants sont étudiées dans ces deux essais. 1/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. 2/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.

Une publication récente décrit les résultats intermédiaires des enfants qui ont été inclus dans REAL 4 après 52 semaines de suivi. Weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Children with GH Deficiency: The Randomized Phase 3 REAL4 Trial.

BS Miller et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 (PMID: 36062966).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36062966/>

◆ Protocole TCH - 306

Etude 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. (Investigateur principal, Pr P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

◆ **PROGRESS** : L'hôpital Necker participe à cette étude de cohorte prospective multicentrique (24 pays), internationale, non interventionnelle, menée par le laboratoire Pfizer, dont l'objectif est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'hormone de croissance long acting (Genotropin). Les données seront comparées à celles des enfants traités par hormone de croissance quotidienne. L'objectif principal est d'évaluer les taux d'incidence des événements indésirables et l'efficacité dans les deux groupes d'hormone de croissance : la Genotropin et l'hormone de croissance quotidienne (Genotonorm et autres types d'hormone de croissance).

Les objectifs secondaires permettront d'évaluer l'adhésion, l'observance, la qualité de vie et l'expérience du traitement par Genotropin et par de l'hormone de croissance quotidienne. La Genotropin n'étant pas encore commercialisée en France, l'étude débute en collectant les informations des enfants traités par hormone de croissance quotidienne. Dès qu'elle sera commercialisée, les données pourront être collectées chez les enfants traités par l'hormone de croissance long acting.

◆ **Etude SCOPE : study and collection of observational data for patients with easypod connect**

L'hôpital Necker participe à cette étude rétrospective issue des données en monde réel de la surveillance électronique avec l'easypod connect. L'objectif est d'évaluer l'adhésion au traitement par l'hormone de croissance Saizen easypod. Ces données permettront d'associer les données d'adhésion et de croissance qui sont renseignées grâce au système. En France, environ 200 patients âgés entre 4 et 17 ans suivis dans 10 centres en France participeront à cette étude jusqu'au 31 décembre 2023.

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

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

◆ **Comprendre la physiopathologie moléculaire des maladies de l'empreinte parentale à l'aide d'une approche multi-omique dans des modèles cellulaires humains (ID-MOM).** Porteur de projet Pr Irène Netchine, ANR 2022.

◆ **Hypertrophic chondrogenic differentiation from induced pluripotent stem cells (iPSCs) and dental pulp stem cells (DPSCs) :** Three different strategies towards a cellular model to study imprinting disorders. Porteur de projet Dr Eloise GIABICANI pour le centre de recherche de Saint Antoine.

◆ **Syndrome de Silver Russell, fertilité parentale et conception par Aide Médicale à la Procréation AOR «Assistance médicale à la procréation, embryologie et génétique humaines»**
Porteur du projet Pr Irène Netchine.

◆ **Etablissement de cellules souches pluripotentes induites à partir du sang comme modèle d'études des maladies d'empreinte**
Porteur de projet Pr Irène Netchine avec l'institut cardio métabolique et nutrition de la Pitié Salpêtrière (ICAN) ID-STEM.

————— **Hypothyroïdie congénitale**

◆ **Compréhension moléculaire de rôle de la Borealin dans le développement et la fonction de la glande thyroïde**

Nous avons précédemment trouvé des mutations dans un nouveau gène, BOREALIN, chez des patients avec hypothyroïdie congénitale et dysgénésie thyroïdienne (Carré et al. Hum Mol Genet 2017). La Borealin, impliquée jusqu'à présent dans la mitose, l'est désormais dans l'adhésion et la migration des thyrocytes. Pour mieux comprendre le rôle de la Borealin dans le développement et la fonction de la thyroïde nous avons étudié les thyroïdes de souris Borealin+/- (immunohistochimie au cours du développement et aux stades adulte/âgé (4 et 18 mois) et étude des marqueurs de la fonction thyroïdienne). Les souris Borealin+/- n'ont pas d'hypothyroïdie au stade adulte (4 mois) mais elles sont significativement plus sensibles aux antithyroïdiens. Les thyroïdes des souris adultes (4 et 18 mois) sont significativement hyperplasiques avec des follicules de plus grande taille par rapport aux sauvages. Pendant le développement, les thyroïdes Borealin+/- sont significativement hyperplasiques à E9,5 par rapport aux sauvages puis hypoplasiques à partir de E11,5. Par ailleurs, des analyses transcriptomiques des thyroïdes montrent que des voies de

signalisation sont perturbées dans les Borealin+/- à E13.5, à 4 et 18 mois, tout particulièrement les voies d'adhésion et de motilité ; et les voies de la cancérogénèse de la thyroïde à 18 mois. Ces données démontrent l'implication de la Boréalin dans l'organisation structurale de la thyroïde et consolident son rôle dans le développement et la fonction de la thyroïde. L'altération de la fonction de la Boréalin joue un rôle dans la dérégulation morphologique de la thyroïde au cours du temps. *Hortense Didier-Mathon...Carré A et al. La Borealin/CDCA8 est nécessaire pour une morphogénèse et un vieillissement adéquat de la thyroïde ; article en cours de soumission.*

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 et ayant reçu une première dispensation d'ATS.

(Étude en collaboration avec Santé Publique France et l'équipe de l'hôpital Robert Debré. CRC Pr Juliane Léger).

Anorexie mentale de l'enfant

◆ AMD, Étude 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). Étude monocentrique (Hôpital Universitaire Robert Debré). Nb de sujets prévus : 30 patientes avec AM et 60 témoins (30 pop. générale + 30 avec un diabète de type 1). Les inclusions des patientes avec AM sont terminées, les inclusions des témoins se poursuivent. *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. Étude monocentrique (Hôpital Universitaire Robert Debré). Nb de sujets prévus : 88 patients avec AM. Les inclusions ont débuté en 2021 et se poursuivent. *PI : C. Stordeur.*

Syndrome de Turner

◆ Évaluation du risque de gonadoblastome chez les patientes ayant un syndrome de Turner avec fragment de chromosome Y

L'Étude réalisée dans les centres de maladies rares CRMERCD (10 centres, n=70 cas), coordonné par l'équipe St Antoine (Pr Christin-Maitre). *European Journal of Endocrinology 2022, sous presse.*

◆ Etude des patientes présentées en RCP « Turner et grossesse » (Equipe St Antoine, Pr Christin-Maitre).

Cette étude des cas présentés en RCP « Turner et grossesse » est en cours d'analyse. Une analyse intermédiaire de 62 cas a fait l'objet d'une communication affichée aux journées Klotz en juin 2022.

◆ **Évaluation du bilan hépatique chez les patientes avec un syndrome de Turner**

(Equipe St Antoine, Pr Christin-Maitre). Cette étude est en cours de publication (cohorte n= 325).

◆ **Suivi longitudinal du diamètre aortique chez des patientes ayant un syndrome de Turner**

Une étude multicentrique est en projet (Equipe St Antoine, Pitié, Pitié, Pitié).

◆ **Etude de la qualité de vie sexuelle des patientes avec un syndrome de Turner (SEXATURN, NCT05223621)**

Sexuality and Sexual Quality of Life in Adult Patients With Turner Syndrome (TS) Compared With Patients With Primary Ovarian Insufficiency Different From TS. (Equipe St Antoine). L'étude vient de débiter les inclusions.

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ **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 et dont l'Investigateur principal est le Pr Anne Bachelot.

◆ **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, et Dr Zeina Chakhtoura est l'investigateur principale). (en cours de rédaction).

Formes rares de puberté précoce

◆ **Étude 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.

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ **Protocole NaCAH**

L'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme sévère avec perte de sel représente un défi thérapeutique, notamment pour le maintien de la balance hydrosodée en période néonatale. Nous proposons d'évaluer plus précisément les mécanismes de cette perte de sel et les moyens thérapeutiques pour y pallier à l'aide de la quantification des différentes hormones stéroïdiennes (précurseurs et hormones de substitution, avec en particulier le dosage de la Fludrocortisone) par technique de LC-MSMS (chromatographie liquide 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, 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). Les inclusions (30 patient.e.s) se sont terminées en mai 2021, le suivi des patient.e.s s'est poursuivi durant 6 mois. Les analyses biologiques et hormonales sont en cours de finalisation.

Investigateur principal : Pr Laetitia Martinerie, Hôpital Universitaire Robert Debré.

◆ **Protocole Neurocrine Biosciences (mise en place en mai 2022)**

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du Crinecerfont (NBI-74788) chez les enfants (2-17 ans) atteints d'hyperplasie surrénale congénitale classique, suivie d'un traitement en étude ouverte. Phase 3. NCT04490915 (*Equipes participantes, Robert Debré, Bicêtre, Necker ; Investigateur coordonateur pour la France : Laetitia Martinerie*).

◆ **Protocole Neurocrine Biosciences (mise en place en octobre 2021)**

Etude 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 de forme classique, suivie d'un traitement en étude ouverte. Phase 3. NCT04490915.

(Investigateur principal, Pr P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

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

Les enfants atteints d'insuffisance surrénalienne congénitale primaire ou secondaire sont à risque d'hypoglycémies, indépendamment d'un traitement par hydrocortisone adapté, pouvant entraîner des complications neurologiques potentiellement graves. La prévalence des hypoglycémies est sous-estimée car souvent asymptomatiques 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 et soutenue par l'Association Surrénales, 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. Neuf patients ayant une hyperplasie congénitale des surrénales de forme classique âgés de 6 mois à 6 ans ont été inclus durant la période d'inclusion, s'étendant de juillet 2020 et Juillet 2022. Au vu des résultats préliminaires de l'étude et la difficulté d'inclure les enfants, il a été décidé de mettre en place une étude ancillaire où une seule période de 14 jours de mesure en continue de la glycémie est réalisée avec un capteur freestyle pro. Ainsi, entre septembre 2022 et décembre 2022, 6 enfants seront inclus, pour renforcer les résultats de l'étude initiale et ainsi analyser le profil glycémique d'une quinzaine d'enfants porteurs d'une hyperplasie congénitale des surrénales.

◆ **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 006 (poursuite dans le cadre d'une étude ouverte, au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière) clôturé en juin 2022**

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.

(Investigateur principal, Pr P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

◆ **Protocole DIUR 015 mis en place en juin 2022 et en cours**

Étude d'innocuité à long terme de Chronocort dans le traitement de participants atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales.

Cette étude de phase III est une étude d'extension en ouvert qui sera menée sur environ 36 sites expérimentaux dans

3 pays. L'étude évaluera l'innocuité et la tolérance à long terme de Chronocort chez les participants âgés de 16 ans et plus lorsqu'il est utilisé comme traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). NCT05299554. (Investigateur principal, Pr P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

◆ **Protocole DIUR 014 mise en place le 20 octobre 2022**

Comparaison du traitement substitutif Chronocort par rapport à l'hydrocortisone standard chez les participants âgés de 16 ans et plus atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (CONnECT).

L'étude comparera l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de Chronocort deux fois par jour avec une thérapie de remplacement de l'hydrocortisone à libération immédiate (IRHC) (Cortef®) deux fois par jour sur une période de traitement randomisée allant jusqu'à 52 semaines chez des participants âgés de 16 ans et plus atteints d'une maladie congénitale classique connue. Hyperplasie surrénale (HCS) due à un déficit en 21 hydroxylase. L'évaluation primaire de l'efficacité se base sur l'analyse biochimique. L'évaluation secondaire dépend des valeurs biochimiques en fonction de la dose et seront évaluées après 52 semaines de traitement randomisé. NCT05063994 (Investigateur principal, Pr P Touraine, Hôpital La Pitié Salpêtrière)

◆ **Etude Miniprem**

◆ **Dosage des stéroïdes surrénaliens par LC-MSMS sur buvard dans le cadre du dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales** : étude pilote, multicentrique, prospective. CRC

Porteur de projet Dr Frédéric Brioude, Hôpital Trousseau.

———— **Atypie du développement des organes génitaux et des gonades**

◆ **Un panel des gènes impliqués dans les variations du développement génital** 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 génital.

◆ **Etude VAR-GEN** : Etude nationale rétrospective et observationnelle ayant pour objectif d'évaluer les pratiques chez les patients présentant une atypie du développement des organes génitaux. Cette étude sera réalisée grâce aux données de la BMDMR et PMSI avec la collaboration des CRMRs Firendo.

———— **Amélioration des Pratiques**

◆ **Etude sensiGR**

Analyse des polymorphismes du récepteur glucocorticoïde et de ses gènes cibles dans la variabilité de réponse de l'axe corticotrope après une corticothérapie prolongée (étude sur une cohorte de patients traité pour un syndrome de West).

Investigateur principal : Pr Laetitia Martinier. Étude monocentrique à l'Hôpital Robert Debré.

◆ **Méditation de pleine conscience : adhésion des enfants ayant une maladie chronique ?**

Faire entrer la méditation dans le parcours de soin...

Porteur de projet Pr Irène Netchine, projet interne DMU ORIGYN, Sorbonne Université.

◆ **Dosage des stéroïdes surrénaliens par LC-MSMS sur buvard dans le cadre du dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales** : Étude pilote, multicentrique, prospective. CRC

Porteur de projet Dr Frédéric Brioude, Hôpital Trousseau.

Les Associations de patients

Informations et dates des prochaines réunions sur les sites des associations

Association Grandir

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

Association Craniopharyngiome

www.craniopharyngiome-solidarite.org

Assymcal

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

Association Sylver Russel PAG France

<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

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

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

Comité de rédaction

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