La Lettre d'information

du Centre de Référence
des Maladies Endocriniennes Rares
de la Croissance
et du Développement

(CRESCENDO)

N°13
Décembre 2023

Endo-ERN

European Reference Networks

maladies rares

Sommaire

Editorial — 4

Prix ESPE 2023 — 5

Réunions Scientifiques et RCP — 6

PNDS et recommandations de prise en charge — 7

Education Thérapeutique — 8

Enseignement, Formation : Zoom sur — 9

Publications — 10

Recherches en cours — 22

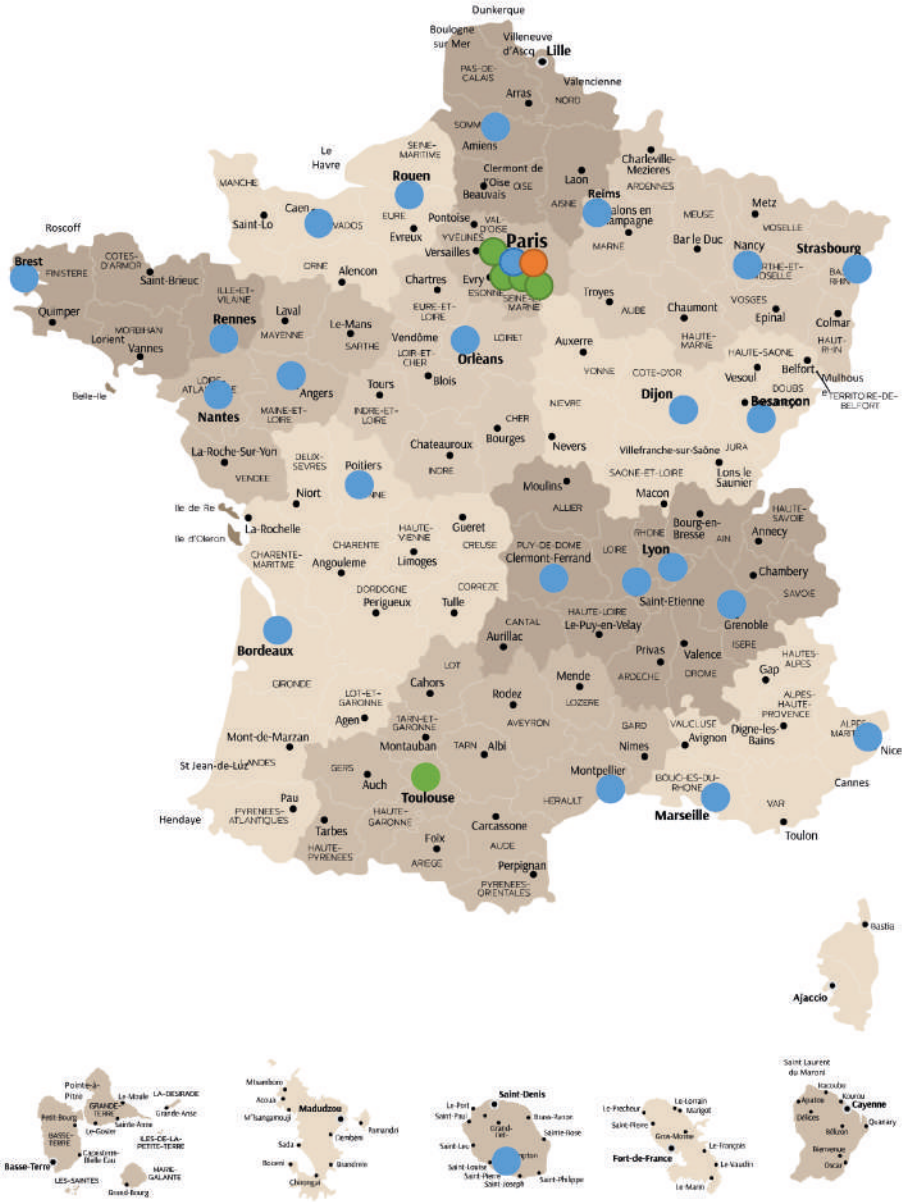
Nos Chargé.e.s de mission — 28

Les Associations de Patients — 29

Centres des Maladies Endocriniennes Rares
de la Croissance et du Développement CRESCENDO

Filière : FIRENDO

- Coordonnateur
- Constitutif
- Compétences



Editorial

Cher.e.s collègues, Cher.e.s ami.e.s,

En cette fin d'année, nous avons le plaisir de vous adresser la lettre annuelle de notre centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement, dont vous trouverez les principales réalisations de 2023.

Nous avons eu le plaisir de voir notre centre relabellisé pour 5 ans en 2023 avec quelques nouveautés :

- La modification de l'acronyme de notre centre : CMERCD devient CRESCENDO
- L'intégration de nouveaux centres spécialisés et l'ouverture à de nouvelles pathologies affectant la croissance et le développement : création du centre constitutif de Toulouse animé par le Pr Thomas Edouard, spécialisé dans le syndrome de Noonan, les syndromes d'hypercroissance, avec le Pr Guillaume Canaud, rattaché au centre constitutif de Necker, ainsi que les centres de compétence d'Orléans, de Bordeaux, de Lyon et de Poitiers qui nous ont rejoints. Nous nous réjouissons de leur arrivée et de leur participation.
- Le Pr Juliane Léger qui a permis la création de ce centre en 2005 et l'a animé avec enthousiasme, créativité et énergie depuis 18 ans, en avait transmis la coordination après accord collégial, au Pr Jean-Claude Carel en avril 2023.

  Le remaniement ministériel de juillet 2023 en a décidé autrement (nomination du Pr Carel en tant que conseiller ministériel), et, après accord de l'ensemble des centres constitutifs, il a été proposé au Pr Laetitia Martinerie d'en reprendre la coordination. Elle a accepté de relever ce défi, et tâchera de poursuivre tout ce qui a été mis en place, en développant toujours plus avant les collaborations entre nos centres constitutifs et centres de compétence, ainsi qu'avec les autres centres de références de la filière Firendo !

En attendant, toute l'équipe "pédiatrique et adulte" de CRESCENDO est heureuse de vous souhaiter de belles fêtes de fin d'année et une merveilleuse année 2024, pleine de santé et de douceur, riche d'échanges et concrétisations de tous vos/nos projets,

Bonne lecture, bien amicalement,

Toute l'équipe de CRESCENDO réunie

Prix ESPE 2023

Les équipes du CRESCENDO à l'honneur

Prix du "Young Investigator" à la ESPE (La Haye, 2023) pour le Dr Eloise Giabicani (AP-HP, Université Paris cité, Hôpital Trousseau)

Dr Eloise GIABICANI a reçu le prix du young investigator award pour récompenser son implication et son travail sur l'axe IGFI- IGFI-R –IGF2 pour la compréhension des mécanismes moléculaires du RCIU.

Ainsi dans un article qui décrit 35 patients avec mutation du récepteur IGFI publié dans J Med Genet. 2020 Mar (PMID: 31586944), elle propose un score clinique pour permettre de mieux repérer ces patients.

Après avoir décrit une cohorte de 28 enfants avec un syndrome de temple, elle rapporte comment l'augmentation de l'IMC chez ces enfants à risque métabolique participe à les faire entrer en puberté précoce. En savoir +

Une description du sommeil des enfants avec un syndrome de Silver Russell indique qu'il faut effectuer une polysomnographie chez ces enfants et être attentif au risque d'apnée du sommeil pendant le traitement par hormone de croissance. En savoir +

Son étude observationnelle chez 71 patients avec un Syndrome de Silver Russell (SRS) montre le bénéfice de la GH en terme de taille finale mais également d'IMC. En savoir +

Enfin elle a participé et aidé activement à l'organisation des consensus sur le syndrome de Silver Russell et pathologies de l'empreinte avec atteintes multilocis.

Elle est coauteur d'articles de revue sur les pathologies liées à des anomalies de la croissance fœtale et pathologies d'empreinte. En savoir +

A l'unité de recherche de Saint Antoine, elle a développé à partir de cellules de la pulpe dentaire ou de globules blancs circulants, prélevés chez des patients avec un syndrome de Silver Russell, un modèle de cellules souches qui lui permet de développer un modèle de chondrocytes et un modèle d'adipocytes. Ces modèles pourront permettre de décrire la régulation épigénétique sur le cartilage et le métabolisme et tester des pistes thérapeutiques. En savoir +

Dr Eloise GIABICANI (ESPE - La Haye, 2023)

Réunions Scientifiques et RCP

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 2023.

Le prochain séminaire aura lieu les 15 et 16 janvier 2024 à l'auditorium Jussieu.

En savoir +

Le Colloque Recherche FIRENDO - 7ème édition - "**Modèles Expérimentaux : Nouveaux horizons pour les maladies rares endocriniennes**" a eu lieu le mardi 5 décembre 2023 à la Faculté de Médecine – Site Cochin, Paris.

En savoir +

RCP

RCP CRESCENDO 1er jeudi du mois

Les équipes du CRESCENDO 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 CRESCENDO. En savoir +

RCP France Médecine génomique

(RCP commune Sequoia et Auragen) Firendo sur Insuffisance ovarienne primaire (IOP), Variations sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique ou hypothalamo-hypophysaire, puberté précoce centrale.

Elles ont lieu le 2e mardi de chaque mois, depuis 4 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 FIRENDO. En savoir +

La RCP "Turner et grossesse"

Cette RCP a lieu de façon trimestrielle le mardi 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. En savoir +

Les dates des prochaines séances de CP pour l'année 2023-2024 sont indiquées sur le site. En savoir +

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).

En savoir plus :
clemence.delcour@aphp.fr

RCP Variation du développement génital

RCP VDG nationale bimensuelle et dont la coordination tourne entre les 3 centres de référence FIRENDO : Dev-Gen, CRESCENDO et PGR depuis avril 2023.

Cette RCP conjointe, a été mise en place dans les suites de la publication de l'arrêté de bonnes pratiques quant à la prise en charge des enfants avec une variation du développement génital, le 14 novembre 2022.

Tous les dossiers des enfants ayant une variation du développement génital doivent y être discutés notamment en ce qui concerne les décisions de prise en charge médicale et/ou chirurgicale.

PNDS et recommandations de prise en charge

PNDS sur la prise en charge des patientes avec un syndrome de PERRAULT, avec participation du Pr Christin-Maitre pour la filière FIRENDO

En savoir +

Le Pr Christin-maitre (hôpital St Antoine) a participé à la prochaine **réactualisation internationale des recommandations sur la prise en charge du syndrome de Turner** dans le groupe de travail à l'âge adulte (présentation finale à Aarhus, au Danemark en juin 2023).

Education Thérapeutique
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 : En période néonatale, 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.

Programme ETP hyperplasie congénitale des surrénales et autres insuffisances surrénales de l'enfant et de l'adolescent (IDE d'Armand Trousseau et Dr Muriel Houang)

Programme labellisé par l'ARS en décembre 2010. Séances individuelles adaptées à l'âge des enfants, on cherche à évaluer le niveau de compréhension de la maladie. On identifie les ressources du patient et le vécu de sa maladie chronique. Peut-il reconnaitre les situations de décompensation, a-t-il une capacité d'adaptation aux situations à risque et adaptation du traitement.

Questions réponses sous forme d'incollables, Cartes quelles sont les situations de stress. Reconstitution d'une ampoule d'hydrocortisone supervisée.

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). Cet ETP se structure en ateliers thématiques : cœur, féminité, diététique, vivre avec la maladie et un atelier "objectif bien-être" animé par une patiente partenaire depuis 2023.

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

Elaboré 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

Elaboré 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."

Enseignement, Formation : Zoom sur

La grande aventure des maladies rares - APHP Sorbonne Université Plateforme d'expertise des maladies rares.

Voir la vidéo sur YouTube

La formation qualifiante aux bases de l'**endocrinologie et diabétologie pédiatrique** évolue. Les enseignements ont été regroupés avec ceux du nouveau **DIU d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique Niveau 1** créé en 2023. Cette première année, 46 étudiant.e.s dont 10 dans le cadre de la formation qualifiante, ont débuté cet enseignement.

Publications

Les principales thématiques publiées récemment sont résumées ci-dessous :

Insuffisance somatotrope, croissance et traitements par hormone de croissance

Identifying patient-related predictors of permanent growth hormone deficiency

Identification des facteurs prédictifs du déficit permanent en hormone de croissance.

Le déficit isolé en hormone de croissance (GHD) diagnostiqué dans l'enfance peut persister à l'âge adulte. Il est donc nécessaire de réévaluer la sécrétion de GH au moment de la transition pour décider de la poursuite du traitement par GH. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs de la persistance du GHD à l'âge adulte. 101 patients avec un GHD diagnostiqué dans l'enfance et qui ont été réévalués par un test de stimulation en fin de croissance ont été inclus dans cette étude rétrospective monocentrique.

L'âge au début du traitement par GH était de 8.1 ± 0.4 ans, la taille à -2.25 ± 0.8 DS, et l'IMC à -0.27 ± 0.1 SDS. Les 29 (28.7%) patients avec un GHD persistant avaient, comparativement à ceux avec un GHD transitoire, au diagnostic, une taille (-2.57 ± 0.1 DS vs. -2.11 ± 0.1 DS, p<0.001) et une moyenne de pics de GH sous stimulation (8.4 ± 1.0 vs.13.2 ± 0.5 mIU/L, p<0.001) inférieures ; et au moment de la réévaluation en fin de croissance, un taux d'IGF1 plus bas (232 ± 19.9 vs. 331 ± 9.1 ng/mL, p<0.001) et un IMC plus haut (-0.15 ± 0.27 vs. -0.73 ± 0.13, p<0.005). L'analyse multivariée montre que le meilleur modèle prédictif d'un GHD persistant inclut la taille et l'IMC (DS), les pics de GH sous stimulation et les anomalies morphologiques hypothalamo-hypophysaires à l'IRM cérébrale. Après ajustement à l'IMC, un patient avec une taille au diagnostic <-3 DS a 7.7 fois plus de risque d'avoir un GHD persistant (95% IC 1.4-43.1, p=0.02). La présence d'une anomalie de la région hypophysaire à l'IRM est le facteur prédictif le plus important (risque augmenté d'un facteur de 7.2 (95% CI 2.7-19.8) et de 10.6 (1.8 - 61.3) après analyse multivariée et ajustement au pics de GH et à la taille au diagnostic).

En conclusion, une taille inférieure à -3 DS au diagnostic et la présence d'anomalies morphologiques de la région hypothalamo-hypophysaire doivent faire fortement suspecter un GHD persistant.

Mericq V et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2023 (PMID: 37881494).

En savoir +

Factors Associated With Response to Growth Hormone in Pediatric Growth Disorders: Results of a 5-year Registry Analysis

Facteurs associés à la réponse au traitement par hormone de croissance dans les troubles de croissance pédiatriques : Résultats d'une analyse de registre de 5 ans.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la croissance et d'identifier les facteurs associés à la réponse à long terme d'un traitement par hormone de croissance (GH).

Les données des patients pédiatriques atteints de déficit en GH (GHD) (n = 12 683),

de syndrome de Turner (ST) (n = 1307), de syndrome de Noonan (SN) (n = 203) et de Syndrome de Prader Willi (SPW) (n = 102) obtenues au début du traitement de GH (base de référence) et annuellement pendant 5 ans dans le programme ANSWER et NordiNet® IOS ont été analysées rétrospectivement.

La DS de taille a augmenté au fil du temps pendant le traitement par GH dans toutes les cohortes. Les facteurs ayant des effets significativement positifs sur le gain en DS de taille étaient un âge plus jeune, une DS de taille plus faible au début du traitement par GH (toutes les cohortes) et une dose plus élevée de GH (GHD et TS seulement). Le sexe n'avait aucun effet dans aucune cohorte. L'analyse de modélisation a montré que la différence en DS de taille était plus élevée au cours de la première année et qu'elle était atténuée au cours des années suivantes jusqu'à la cinquième année. Les valeurs moyennes estimées du delta de DS au cours de la cinquième année et par cohorte, étaient de 1,702 (femmes) et de 1,586 (hommes) dans le GHD, de 1,033 dans le ST, de 1,153 dans le SN et de 1,392 dans le SPW.

Conclusion : le traitement par GH à long terme dans le GHD, le ST, le SN, le SPW augmente de manière significative la taille en DS. Le gain est plus important avec de plus forte dose de GH et un début précoce du traitement.

Ross J et al. J Endocr Soc. 2023 (PMID : 36936713).

En savoir +

Treatment burden, adherence, and quality of life in children with daily GH treatment in France

Charge du traitement, observance et qualité de vie chez les enfants traités quotidiennement par GH en France.

L'objectif de cette étude française, non interventionnelle, multicentrique et transversale (QOLITHOR) est de décrire la charge induite par les injections quotidiennes de GH, l'observance et la qualité de vie des enfants âgés de 3 à 17 ans traités par GH et leur corrélation avec la durée du traitement.

Cette étude se base sur des questionnaires validés : score moyen d'interférence sur la vie globale, (Score de 100= interférence importante), observance et qualité de vie (Score 100= meilleure qualité).

Parmi les 275/277 enfants inclus, 166 (60,4 %) avaient un déficit en hormone de croissance (GHD). Dans le groupe GHD, l'âge moyen était de 11,7 ± 3,2 ans ; la durée médiane du traitement était de 3,3 ans (de 1,8 à 6,4). Le score total moyen d'interférence sur la vie était de 27,7 ± 20,7 (IC à 95 % (24,2 ; 31,2)), avec une corrélation non significative avec la durée du traitement. L'observance du traitement était bonne (95,0 % des enfants ont déclaré avoir reçu plus de 80 % des injections prévues au cours du dernier mois) ; elle diminuait légèrement avec la durée du traitement (p = 0,0364). La QV globale des enfants était bonne (81,5 ± 16,6 et 77,6 ± 18,7 selon les enfants et les parents, respectivement), mais les sous-scores relevant des domaines de l'adaptation et de l'impact du traitement étaient inférieurs à 50. Des résultats similaires ont été observés chez tous les patients indépendamment de la cause nécessitant le traitement par GH.

Conclusion : Cette étude en vie réelle sur une cohorte française d'enfants traités par GH confirme la lourdeur du traitement par injections quotidiennes de GH, comme cela a déjà été rapporté.

Coutant R et al. Endocr Connect 2023 (PMID 36866786).

En savoir +

Frequency and predictive factors of hypoglycemia in patients treated with rhIGF-1: Data from the Eu-IGFD Registry

Fréquence et facteurs prédictifs des hypoglycémies chez les patients traités par rhIGF-1 : Données du registre Eu-IGFD.

La base de données du European Increlex® Growth Forum (Eu-IGFD) est un registre de surveillance continue (NCT00903110) établi

pour recueillir les données à long terme sur l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de l'IGF1 recombinant (rhIGF-1, mecasermine, Increlex®) pour traiter les enfants/adolescents ayant un déficit sévère primaire en IGF1 (SPIGFD). Cette analyse des données Eu-IGFD vise à identifier la fréquence et les facteurs prédictifs de survenue des hypoglycémies, comme événement indésirable (EI), chez les enfants traités par rhIGF-1. Les données ont été collectées de décembre 2008 à mai 2021.

306 patients ont été inscrits au registre ; dont 84,6 % avec un diagnostic de SPIGFD. Les patients qui ont présenté une hypoglycémie (EI) (n = 80), comparativement à ceux qui n'en avaient pas (n = 224), avaient un âge moyen inférieur au début du traitement (8,7 ans contre 9,8 ans), un diagnostic plus fréquent de syndrome de Laron (27,5 % contre 10,3 %) et des antécédents d'hypoglycémie (18,8 % contre 4,5 %). Les antécédents d'hypoglycémie (RC 0,25; IC à 95 % : [0,11; 0,61]; p = 0,002) et le diagnostic de syndrome de Laron (RC 0,36; IC à 95 % : [0,18; 0,72]; p = 0,004) étaient des facteurs prédictifs de survenue d'hypoglycémie durant le traitement par rhIGF1. Le nombre total d'hypoglycémie par patient par année de traitement était de 0,11 et le nombre total d'hypoglycémie grave par patient par année de traitement était de 0,01.

Conclusion : sous rhIGF1, les hypoglycémies sont plus fréquentes chez les patients ayant un antécédent d'hypoglycémie et/ou porteur d'un syndrome de Laron et nécessitent donc une surveillance accrue de leurs profils glycémiques sous traitement.

Bang P et al. JCEM 2023 (PMID : 37579214).

En savoir +

Hypogonadisme hypogonadotrope

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

Étude épidémiologique analytique rétrospective multicentrique comparant deux traitements, pompe vs injection, entre 2004 et 2019. Objectif : Les nouveau-nés atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) présentent une activation postnatale altérée de l'axe gonadotrope. Un traitement substitutif par gonadotrophines recombinantes peut être proposé pour imiter la mini-puberté physiologique masculine au cours des premiers mois de la vie. Le but de cette étude était de comparer l'efficacité clinique et biologique de deux modalités de traitement d'administration de gonadotrophines pendant la mini-puberté chez les nouveau-nés HHC.

Les paramètres cliniques (taille du pénis, taille des testicules, descente testiculaire) et biologiques (concentrations sériques de testostérone, d'hormone anti-Müllérienne (AMH) et d'Inhibine B) ont été comparés entre les deux groupes par analyses multivariées.

Trente-cinq patients ont été inclus. Une augmentation significativement plus élevée de la longueur du pénis et du taux de testostérone a été observée dans le groupe injection par rapport au groupe pompe (+0,16 ± 0,02 mm vs +0,10 ± 0,02 mm par jour, P = 0,002 ; et +0,04 ± 0,007 ng/mL vs + 0,01 ± 0,008 ng/mL par jour, P = 0,001). Dans les deux groupes, des augmentations significatives de la longueur et de la largeur du pénis, des taux de testostérone, d'AMH et d'Inhibine B ont été observées, ainsi qu'une amélioration de la descente testiculaire.

L'administration postnatale précoce de gonadotrophines recombinantes chez les garçons HHC est efficace pour stimuler la croissance du pénis, la prolifération des cellules de Sertoli et la descente testiculaire, avec les deux modalités de traitement.

Cette étude a permis de mettre en place un nouveau protocole de traitement, en cours d'évaluation.

Avril T et al. Endocr Connect. 2023 (PMID: 36724045).

En savoir +

Craniopharyngiome, Insuffisance hypophysaire multiple

GH and childhood-onset craniopharyngioma: When to initiate GH replacement therapy?

Hormone de croissance (GH) et craniopharyngiome (CP) : Quand débuter le traitement par GH.

Le traitement par GH est indiqué, chez les enfants avec CP, en cas de déficit en hormone de croissance. L'objectif de cette étude rétrospective observationnelle et monocentrique est d'évaluer l'effet du délai entre la fin des traitements du CP et le début du traitement par GH sur le taux de récidives.

71 patients avec un CP diagnostiqué dans l'enfance et traités par GH ont été inclus. 27 enfants ont été traités plus de 12 mois après la fin des traitements du CP (groupe >12 mois), 44 avant 12 mois (groupe <12 mois) et 29 entre 6 et 12 mois (groupe 6-12 mois).

La survie sans récidive ou progression tumorale à 2 et 5 ans est de 81.5% (95% CI, 61.1 91.9) et 69.4% (95% CI, 47.9-83.4) dans le groupe > 12 mois, 72.2% (95% CI, 56.3-83.1) and 69.8% (95% CI, 53.8-81.2) dans le groupe <12 mois et (72.4%; 95% CI, 52.4-85.1) dans le groupe 6-12 mois. Ce taux de survie n'est pas significativement différent entre les groupes. L'analyse uni ou multivariée ne retrouve pas d'association entre le délai entre la fin des traitements du CP et l'instauration de la GH et le risque de progression ou de récidive du CP.

Cette étude suggère, qu'en cas de nécessité, le traitement par GH dans les déficits en GH par CP peut être instauré dès 6 mois après la fin des traitements du CP.

Nguyen Quoc A et al. JCEM 2023 (PMID : 36794424).

En savoir +

Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedemann

Executive functioning in adolescents and adults with Silver-Russell syndrome

Fonctionnement exécutif chez les adolescents et les adultes atteints du syndrome de Silver-Russell.

Le syndrome de Silver-Russell (SRS) est un trouble rare de l'empreinte caractérisé par un retard de croissance prénatal et postnatal. Les deux causes principales du SRS sont la perte de méthylation sur le chromosome 11p15 (11p15 LOM) et la disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (UPD (7) mat). Les connaissances sur le profil neuropsychologique du SRS restent rares et incomplètes même si plusieurs difficultés liées à l'attention et à l'apprentissage ont été rapportées à la fois dans la littérature et par des patients atteints de SRS. Ces difficultés pourraient être le résultat de troubles dans différents domaines cognitifs, mais aussi d'un dysfonctionnement exécutif. Néanmoins, les fonctions exécutives n'ont jamais été étudiées, alors qu'elles jouent un rôle essentiel dans le développement psychologique et qu'elles sont largement impliquées dans la vie quotidienne. L'étude a exploré le fonctionnement exécutif d'individus atteints de SRS en raison d'une UPD (7) mat ou d'une LOM 11p15. Une batterie de tâches exécutives évaluant la flexibilité cognitive, le contrôle inhibiteur et la mémoire de travail, ainsi qu'une tâche évaluant l'attention soutenue, ont été administrées à 19 personnes atteintes de SRS (13-39 ans) et à 19 témoins sains. Les familles des participants ont également rempli le Behavior Rating Inventory of Executive Function. Les résultats ont montré que les participants atteints de SRS avaient des performances similaires (z-scores) à celles de nos témoins, dans un contexte d'efficience intellectuelle normale. Les comparaisons de groupes avec statistiques bayésiennes ont montré une seule différence entre le groupe LOM 11p15 et le groupe contrôle : le temps de réalisation de la partie A du Trail Making Test semblait plus long dans le groupe 11p15 LOM que dans le groupe témoin. Cependant, au niveau clinique, plusieurs participants atteints de SRS présentaient des scores cliniquement significatifs pour diverses mesures de FE.

Ainsi, le phénotype cognitif du SRS ne semble pas être caractérisé par un dysfonctionnement exécutif, mais les individus atteints de SRS pourraient être à haut risque de développer un dysfonctionnement exécutif ou un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité.
Ces résultats donnent un nouvel éclairage sur le profil neuropsychologique des personnes atteintes de SRS.

Burgevin M et al. PLoS One 2023 (PMID : 36662731).

En savoir +

Les maladies avec anomalies de l'empreinte

Imprinting disorders

Les troubles de l'empreinte (ImpDis) sont des affections congénitales caractérisées par des perturbations de l'empreinte génomique. Les ImpDis individuels les plus courants sont le syndrome de Prader-Willi, le syndrome d'Angelman et le syndrome de Beckwith-Wiedemann. Les ImpDis individuels présentent des caractéristiques cliniques similaires, telles que des troubles de la croissance et un retard de développement, mais les troubles sont hétérogènes et les principales manifestations cliniques sont souvent non spécifiques, ce qui rend le diagnostic difficile. Quatre types de défauts génomiques et d'empreinte (ImpDef) affectant les régions différentiellement méthylées (RDM) peuvent provoquer les ImpDis. Ces défauts affectent l'expression monoallélique et spécifique au parent d'origine des gènes imprimés. La régulation au sein des DMRs ainsi que leurs conséquences fonctionnelles sont pour la plupart inconnues, mais des interactions fonctionnelles entre les gènes imprimés et les voies fonctionnelles ont été identifiées, donnant un aperçu de la physiopathologie des ImpDefs. Le traitement des ImpDis est symptomatique. Les thérapies ciblées font défaut en raison de la rareté de ces troubles ; cependant, des traitements personnalisés sont en cours de développement.

Comprendre les mécanismes sous-jacents des ImpDis et améliorer le diagnostic et le traitement de ces troubles nécessitent une approche multidisciplinaire avec la contribution des représentants des patients.

Eggermann T, et al. Nat Rev Dis Primers 2023. Review (PMID: 37386011).

En savoir +

Hypothyroïdie congénitale

Borealin/CDCA8 deficiency alters thyroid development and results in papillary tumor-like structures

Le déficit en Borealin/CDCA8 altère le développement de la thyroïde et induit la formation de structures similaires aux tumeurs papillaires.

Les mutations de BOREALIN/CDCA8 sont associées à la survenue d'hypothyroïdie congénitale et de dysgénésie thyroïdienne. Elles sont responsables d'une diminution de l'adhésion et de la migration des thyrocytes. Cependant le rôle spécifique de Borealin dans la thyroïde reste encore peu connu.

Cette étude porte sur la caractérisation du développement et de la fonction de la thyroïde chez des souris avec déficit en Borealin (Borealin +/-) en utilisant des données histologiques, l'analyse de transcriptome et la PCR quantitative.

Le développement thyroïdien de ces souris est altéré avec un bourgeon thyroïdien hyperplasique à J9.5 embryonnaire puis une thyroïde hypoplasique à partir de J11.5 embryonnaire. Les souris adultes Borealin +/- ont un goitre et un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes. Les thyroïdes des souris plus âgées présentent des follicules désorganisés et des structures ressemblant à celles des lésions tumorales papillaires dues à l'activation de la voie ERK et à une forte augmentation des gènes Braf-like comme décrits dans les carcinomes papillaires de la thyroïde (The Cancer Genome Atlas). Par ailleurs les thyroïdes Borealin +/- ont des structures

et des transcriptomes similaires à ceux retrouvés dans les carcinomes papillaires thyroïdiens de patients porteurs de mutations de BOREALIN, suggérant un possible rôle de susceptibilité tumorale.

En conclusion, ces données permettent de démontrer le rôle de Borealin dans les différentes étapes du développement de la thyroïde au cours de la vie, et dans la survenue de dysgénésie thyroïdienne et d'hypothyroïdie congénitale. Ces résultats suggèrent qu'il serait nécessaire de surveiller la survenue de cancer de la thyroïde chez les patients ayant une mutation de BOREALIN.

Dider-Mathon H et al. Front Endocrinol (lausanne) 2023 (PMID : 37964961).

En savoir +

Resolved Severe Primary Hypothyroidism in Sensenbrenner Syndrome Post Hepatorenal Transplantation: A Case Report

Résolution d'une hypothyroïdie primaire sévère dans le syndrome de Sensenbrenner après transplantation hépatique.

Le syndrome de Sensenbrenner, ou dysplasie cranioectodermique (OMIM #218330), est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive avec moins de 70 cas rapportés dans le monde. Il se caractérise par des anomalies squelettiques congénitales et ectodermiques associées à une dysmorphie, une néphronophtise, une fibrose hépatique et des anomalies oculaires. Aucun cas d'hypothyroïdie primaire n'a été précédemment décrit dans ce syndrome.

Il est rapporté dans cet article le cas d'une fille de 6 ans ayant une insuffisance hépatique progressive et une insuffisance rénale terminale secondaire au syndrome de Sensenbrenner, associé à une hypothyroïdie primaire sévère, résolutive après une greffe hépatorénale.

Conclusion : Pour la première fois dans la littérature, il est rapporté un cas de syndrome de Sensenbrenner associé à une hypothyroïdie totalement résolutive après une greffe hépatorénale. Une cohorte plus importante est nécessaire pour confirmer ou non une telle association. Ce cas souligne l'importance de la surveillance de la fonction thyroïdienne chez tout patient présentant une insuffisance rénale et hépatique avant et après une greffe hépatorénale.

K. Al Noaim et al. Horm Res Paediatr 2023 (PMID : 36513041).

En savoir +

The Severity of Congenital Hypothyroidism With Gland-In-Situ Predicts Molecular Yield by Targeted Next-Generation Sequencing

L'hypothyroïdie congénitale avec glande in situ est généralement attribuée à des mutations des gènes impliqués dans la production des hormones thyroïdiennes. Le rendement diagnostique du séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) est de 42 % des cas, augmentant jusqu'à 70 % lorsque la TSHsc était ≥ 80 mUI/L ou que le FT4dg était ≤ 5 pmol/L.

Levaillant L et al. J Clin Endocrinol Metab 2023 (PMID: 36884306).

En savoir +

Syndrome de Turner

Focus on Liver Function Abnormalities in Patients With Turner Syndrome: Risk Factors and Evaluation of Fibrosis Risk

Focus sur les anomalies de la fonction hépatique chez les patientes atteintes du syndrome de Turner : Facteurs de risque et évaluation du risque de fibrose

Des anomalies de la fonction hépatique ont été décrites chez les patientes avec le syndrome de Turner (ST).
Bien qu'un risque élevé de cirrhose ait été signalé dans des études avec petits effectifs, il est nécessaire d'évaluer la gravité des lésions hépatiques dans une plus vaste cohorte de patients adultes atteints du syndrome de Turner.

Objectif : Évaluer les types d'anomalies hépatiques et leur prévalence respective, rechercher leurs facteurs de risque et tester la gravité de l'atteinte hépatique à l'aide d'un marqueur de fibrose non invasif, le score FIB-4. Méthodes : étude transversale monocentrique. Les données ont été recueillies lors d'une visite à l'hôpital de jour. Les principaux critères d'évaluation étaient les enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, phosphatase alcaline), le score FIB-4, l'échographie hépatique, l'élastographie et les biopsies hépatiques, lorsqu'elles étaient disponibles. Résultats : 264 patientes avec ST ont été évaluées à un âge moyen de 31,15 ± 11,48 ans. La prévalence globale des anomalies hépatiques était de 42,8 %. Les facteurs de risque étaient l'âge, l'indice de masse corporelle, la résistance à l'insuline et la présence d'un isochromosome X (Xq). Le score FIB-4 moyen de l'ensemble de la cohorte était de 0,67 ± 0,41. Moins de 10 % des patients risquaient de développer une fibrose. Une cirrhose a été observée dans 2/19 biopsies du foie. Il n'y avait pas de différence significative dans la prévalence des anomalies hépatiques entre les patientes préménopausées ayant un cycle naturel et celles recevant un traitement hormonal substitutif (P = .063). Une analyse multivariée ajustée à l'âge n'a pas montré de corrélation statistiquement significative entre le traitement hormonal substitutif et les anomalies du foie (p=.12).

Conclusion : Les patientes avec ST ont une prévalence élevée de LFA. Cependant, 10 % d'entre eux ont un risque élevé de développer une fibrose. Le score FIB-4 est utile et devrait faire partie de la stratégie de dépistage de routine. Des études longitudinales et de meilleures interactions avec les hépatologues devraient améliorer notre connaissance des maladies du foie chez les patientes avec un ST.

Bourcigaux N et al. J Clin Endocrinol Metab 2023 (PMID: 36896592).

En savoir +

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

NOBOX gene variants in premature ovarian insufficiency: ethnicity-dependent insights

Variants du gène NOBOX chez les patientes avec insuffisance ovarienne prématurée et considérations ethno-dépendantes.

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) touche environ 1 % des femmes avant l'âge de 40 ans. La contribution génétique est une composante importante de la POI. Le gène NOBOX a été considéré comme l'une des principales causes génétiques de l'IOP. Cependant, la pathogénicité et la pénétrance des variants du gène NOBOX ne sont pas claires. Méthodes : Etude de l'ensemble de la région codante du gène NOBOX par séquençage de nouvelle génération dans une cohorte de 810 patients atteints de POI, et comparaison de la fréquence de chaque variant NOBOX identifié à la population générale en tenant compte de l'appartenance ethnique de chaque individu. Résultats: Le criblage de l'ensemble de la région codante du gène NOBOX a permis d'identifier 35 variants différents, dont 5 variants perte de fonction. Au total, 171 patients atteints d' IOP (25%) portaient au moins un variant de NOBOX. En ce qui concerne les variants faux-sens, surreprésentation significative des variants les plus fréquents chez 810 patientes IOP par rapport à la population générale, à l'exception de p.(Arg117Trp). Mais en tenant compte de l'origine ethnique, pas de différence significative d'OR pour p.(Arg44Leu) et p.(Arg117Trp) dans le sous-groupe africain et pour p.(Asp452Asn) dans le sous-groupe européen.

Conclusion : Cette étude de population suggère que le variant p.(Arg44Leu) pourrait être considéré comme un variant bénin et que les variants p.(Asp452Asn) et p.(Arg117Trp) pourraient être considérés comme des variants pathogènes à risque modéré avec une pénétrance et/ou une expressivité probablement partielle et très faible. En revanche, les variants p.(Gly91Trp)

et p.(Gly152Arg) pourraient être considérés comme des variants pathogènes ayant un impact fonctionnel modéré.

Jordan P et al. J Assist Reprod Genet 2023 (PMID: 37921973).

En savoir +

Stratification of the risk of ovarian dysfunction by studying the complexity of intermediate and premutation alleles of the FMR1 gene

Les femmes porteuses de prémutation FMR1 risquent de développer une insuffisance ovarienne (IOP) prématurée/primaire avec une pénétrance incomplète. Dans cette étude, nous avons déterminé la taille des répétitions CGG parmi 1 095 femmes présentant une réserve ovarienne diminuée (DOR) / IOP et caractérisé la sous-structure CGG/AGG chez 44 femmes portant un nombre d'expansion de répétition FMR1 anormal, par rapport à un groupe de 25 femmes enceintes portant une taille de répétition anormale de FMR1 CGG. Les scores de complexité allélique du gène FMR1 ont été calculés et comparés entre les deux groupes. Dans la cohorte DOR/POI, 2,1 % des femmes présentaient une taille de répétition intermédiaire et 1,9 % une prémutation. Nos résultats suggèrent que le risque de IOP est le plus élevé dans la plage médiane des répétitions CGG. Nous avons observé que le score allélique est significativement plus élevé chez les femmes IOP que dans le groupe des femmes enceintes (valeur p = 0,02). Nous suggérons qu'un score allélique élevé dû à plus de 2 interspersions d'AGG dans le contexte d'un nombre intermédiaire de répétitions pourrait favoriser l'IOP. Des études plus vastes sont encore nécessaires pour évaluer la pertinence de ce nouvel outil pour la détermination du risque individuel de développer une IOP chez les femmes présentant un nombre anormal de répétitions CGG.

Quilichini J et al. Am J Med Genet A 2023 (PMID : 37987117).

En savoir +

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

Combining metabolomics and machine learning models as a tool to distinguish non-classic 21-hydroxylase deficiency from polycystic ovary syndrome without adrenocorticotropic hormone testing

Une combinaison de modèles de signature métabolomique et d'apprentissage automatique (ML) peut-elle distinguer le déficit non classique en 21-hydroxylase (NC21OHD) du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) sans test à l'ACTH ?

Une méthodologie de prélèvement unique peut être une alternative au test dynamique à l'ACTH afin d'exclure le diagnostic de NC21OHD en présence d'une hyperandrogénie clinique à tout moment du cycle menstruel. La présentation clinique des patients atteints de NC21OHD est similaire à celle d'autres troubles liés à un excès d'androgènes. Actuellement, la stimulation par la cosyntropine reste le diagnostic de référence du NC21OHD.

Conception, taille et durée de l'étude : L'étude a été conçue selon un recrutement bicentrique : 19 femmes atteintes de NC21OHD et 19 témoins utilisés pour développer le modèle ; un ensemble de tests comprenait 17 NC21OHD, 72 contrôles et 266 patients atteints du PCOS utilisés pour évaluer les performances de la stratégie diagnostique grâce à une approche ML.

Quinze stéroïdes ont été mesurés dans le sérum par chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC-MS/MS). Cet ensemble de 15 stéroïdes (définis comme "stéroïdome") utilisé pour cartographier la voie de biosynthèse des stéroïdes a servi de base à nos modèles.

Principaux résultats et rôle du hasard : À partir d'un échantillon unique, une modélisation impliquant une cartographie des voies métaboliques par le profilage de 15 stéroïdes circulants a permis d'identifier parfaitement NC21OHD à partir d'une population confondante de PCOS. Le modèle construit

utilisant les empreintes digitales de stéroïdes acquises par LC-MS/MS de base a exclu avec succès les 17 NC21OHD (sensibilité et spécificité de 100 %) des 266 PCOS provenant d'une cohorte de tests externes composée à l'origine de 549 femmes, sans utilisation de tests ACTH. Le moment du prélèvement sanguin pendant la phase du cycle menstruel n'a pas eu d'impact sur l'efficacité de notre modèle.

Les principales limites étaient l'utilisation d'une cohorte restreinte et entièrement prospective ainsi qu'un problème analytique, car tous les laboratoires ne sont pas équipés de spectromètres de masse capables de mesurer en routine ce panel de 15 stéroïdes. De plus, la robustesse de notre modèle doit être établie par une étude prospective plus large pour une validation définitive en pratique clinique.

Cet outil permet de proposer une nouvelle sémiologie pour la prise en charge de l'hyperandrogénie. Le modèle présente de meilleures performances diagnostiques par rapport à la stratégie de référence actuelle. La prise en charge des patients peut être facilitée en limitant le recours aux tests ACTH. Enfin, le processus de modélisation permet une classification des contributions des stéroïdes pour rationaliser l'approche des biomarqueurs et mettre en évidence certains mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Bachelot G et al. Hum Reprod 2023 (PMID: 36427016).

En savoir +

Glucose pattern in children with classical congenital adrenal hyperplasia: evidence from continuous glucose monitoring.

Profil glycémique chez les enfants atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales de forme classique : intérêt de la surveillance continue de la glycémie

Le risque de survenue d'hypoglycémies durant les infections intercurrentes chez les enfants ayant une hyperplasie congénitale de surrénales (HCS) de forme classique (FC) est bien établi. Cependant peu de données existent sur la prévalence des hypoglycémies asymptomatique et le profil glycémique de ces patients. Cette étude prospective monocentrique a pour objectif d'explorer le profil glycémique journalier des enfants avec HCS de FC.

11 patients avec une HCS de FC prouvées génétiquement ont été inclus (6 filles, âgés de 3.1 ans [1.4, 5.1]). Tous étaient traités par Hydrocortisone et Fludrocortisone. Les patients ont eu 2 fois 14 jours d'enregistrement en continue de leur glycémie interstitielle (CGM) et 7 d'entre eux un cycle hormonal de 24h (dosage toutes les 4h de Cortisol, ACTH). Les données ont été analysées selon 3 périodes journalières (7h à 16h, 16h à 22h et 22h à 7h) correspondant à la prise d'Hydrocortisone.

Le pourcentage de temps passé avec une glycémie < 70 mg/dl est plus important durant les périodes 22h- 7h et 7h-16h que 16h-22h (17% [7, 54] and 15% [6.8, 24] vs 2% [1.1, 16.7] [P = .006 and P = .003]). Les hypoglycémies nocturnes étaient le plus souvent <0.65 mg/dl (10.9% [4.1, 34]). Le profil glycémique était parallèle au nadir de la cortisolémie à 7h (10.3±4.4 µg/dL). Un pourcentage élevé de temps passé en hypoglycémie était associé aux taux les plus bas de cortisolémie à 7h et 22h (P < .001 and P = .005).

En conclusion, cette étude a permis de montrer que le profil glycémique des patients avec HCS FC était perturbé avec des taux glycémiques évoluant de manière parallèle aux taux de cortisolémie.

Galderisi A et al. EJE 2023 (PMID : 37952170).

En savoir +

Modified-release hydrocortisone is associated with lower plasma renin activity in patients with salt-wasting congenital adrenal hyperplasia

Les patients atteints d'hyperplasie surrénalienne congénitale (CAH) avec perte de sel (SW) mal contrôlés ont souvent besoin de doses élevées de 9α-fludrocortisone car ils présentent des niveaux élevés

de 17-hydroxyprogestérone (17OHP), qui est un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (MC). Six mois de traitement par l'hydrocortisone à libération modifiée (MR-HC, Efmody) ont diminué l'activité rénine plasmatique de ces patients et augmenté les taux de sodium, indiquant une plus grande action agoniste de la dose de 9α-fludrocortisone, ce qui peut être dû à la diminution des taux de 17OHP.

Tschaidse L et al. European Journal of Endocrinology January 2023 (PMID: 36654495).

En savoir +

Family building after diagnosis of premature ovarian insufficiency: a cross-sectional survey in 324 women

Le diagnostic d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est un événement traumatisant pour de nombreuses patientes qui implique un mauvais pronostic de fertilité. Après un tel diagnostic, les grossesses spontanées sont rares. Les alternatives pour fonder une famille sont le don d'ovocytes, le don d'embryons et l'adoption. Cependant, nous disposons de peu d'informations sur le nombre de femmes atteintes d'IOP qui ont finalement fondé une famille après le diagnostic et sur l'alternative qu'elles ont choisie. Nous avons réalisé une étude transversale et descriptive.

Nous avons mené une enquête auprès de toutes les femmes ayant consulté pour IOP dans le service d'endocrinologie et médecine de la reproduction de la Pitié Salpêtrière entre le 31 mai 1991 et le 12 janvier 2021. 41% des femmes qui souhaitaient fonder une famille ont eu des enfants après le diagnostic : 53,9% par don d'ovocytes, 1 femme par don d'embryons, 5,6% après stimulation ovarienne, 13,5% par adoption et 25,8% qui ont eu une grossesse spontanée après un délai moyen de 2,5 ans. Le taux de grossesse spontanée était de 8,6% dans l'ensemble de la cohorte.

Solange Cambray et al. European Journal of Endocrinology 2023 (PMID: 36763040).

En savoir +

Variations du développement des organes génitaux et des gonades

Changes in the clinical management of 5α-reductase type 2 and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiencies in France.

Objectifs : Examiner les changements dans les pratiques diagnostiques et la prise en charge clinique des patients présentant un déficit en 5α-réductase de type 2 (SRD5A2) ou en 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3 (HSD17B3) depuis que les diagnostics moléculaires sont devenus disponibles.

Méthodes : Les données cliniques, de laboratoire et thérapeutiques ont été extraites des dossiers médicaux de 52 patients avec un diagnostic moléculaire de déficit en SRD5A2 (n = 31) ou en HSD17B3 (n = 21). Les tendances temporelles concernant l'âge au moment de l'évaluation et l'attribution initiale du sexe entre 1994 et 2020 ont été analysées qualitativement. L'âge au diagnostic moléculaire a été comparé entre deux sous-groupes de patients en fonction de leur année de naissance.

Résultats : Cinquante-huit pour cent (n = 30) des patients ont été diagnostiqués pendant la période périnatale, 33 % (n = 17) pendant la petite enfance et 9 % (n = 5) pendant l'adolescence ou l'âge adulte. Au cours de la période étudiée, l'âge des patients au moment de l'évaluation initiale et du diagnostic a nettement diminué. L'âge médian (intervalle) au moment de la confirmation du diagnostic était de 10,5 (0-53,2) ans pour les patients nés avant 2007 et de 0,4 (0-9,3) ans pour ceux nés en 2007 ou après (P = 0,029). Les tests génétiques ont identifié 27 variants différents pour le gène SRD5A2 (30 % nouveau, n = 8) et 18 pour le gène HSD17B3 (44 % nouveau, n = 8). Avant 2002, la plupart des patients étaient assignés dans le sexe féminin (95 %, n = 19), mais cette proportion a diminué pour ceux nés après 2002 (44 %, n = 14 ; P < 0,001). L'influence de

l'apparence génitale initiale sur ces décisions semble avoir diminué au cours des dernières années. Les interventions thérapeutiques différaient selon le sexe d'assignation. Dix pour cent (n = 2) des patients ont demandé une réaffectation de femme à homme à l'âge adulte.

Conclusion : Cette étude a montré, au cours des deux dernières décennies, une tendance claire vers un diagnostic plus précoce et une assignation vers le sexe masculin.

Bonnet E et al. Endocr Connect 2023 (PMID: 36606580).

En savoir +

Améliorations des pratiques

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

Étude rétrospective monocentrique conduite à l'hôpital Robert Debré, au sein de plusieurs services de médecine pédiatrique, chez 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. Front Pediatr, 2022 PMID: 36589156).

En savoir +

The experience of diagnosis announcement in rare endocrine diseases: A survey of the French FIRENDO network

Cette étude a pour but de caractériser le vécu et les besoins des patients et/ou de leurs parents autour de l'annonce du diagnostic d'une maladie endocrinienne rare pour assurer une qualité de prise en charge optimale. Elle a été menée par un groupe de travail FIRENDO en collaboration avec 11 associations de patients et groupes de soutien partenaires.

Les principales recommandations issues de l'enquête sont la nécessité de plusieurs visites d'annonce, l'information sur les groupes d'accompagnement des patients et les centres de référence, en évitant impérativement les annonces impersonnelles, et l'utilité d'un document écrit d'accompagnement.

Rahabi H et al. Annales d'Endocrinologie 2023 (PMID: 37951412).

En savoir +

Acromégalie

Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP)

Prise de position sur le diagnostic et la prise en charge de l'acromégalie : Le Protocole National de Diagnostic et de Traitement.

L'acromégalie est une maladie rare avec une prévalence d'environ 60 cas par million, une légère prédominance féminine et un pic d'apparition chez l'adulte au cours de la quatrième décennie. Le diagnostic clinique est souvent retardé de plusieurs années en raison de l'apparition lente des symptômes. Il existe de multiples critères cliniques qui définissent l'acromégalie: syndrome dysmorphique d'apparition insidieuse, symptômes liés à la tumeur hypophysaire (maux de tête, troubles visuels),

signes généraux (sudation, syndrome du canal carpien, douleurs articulaires, etc.), complications de la maladie (syndrome musculo-squelettique), comorbidités cardiovasculaires, pneumologiques, dentaires, métaboliques, nodules thyroïdiens, polypes coliques, etc.) ou parfois des signes cliniques d'hypersécrétion de prolactine associée (dysfonction érectile chez l'homme ou troubles du cycle chez la femme) ou d'hypopituitarisme de masse concomitant (fatigue et autres symptômes liés aux déficits hormonaux hypophysaires). La confirmation biologique repose initialement sur un dosage d'IGF-I élevé et sur l'absence de suppression de la GH lors du test oral de tolérance au glucose ou sur une GH moyenne élevée lors de mesures répétées. Dans les cas confirmés, l'imagerie par IRM hypophysaire permet d'identifier la tumeur causale, afin de déterminer au mieux la prise en charge.

Dans une minorité de cas, l'acromégalie peut être liée à une prédisposition génétique, notamment lorsqu'elle survient à un jeune âge ou dans un contexte familial. Le traitement de première intention est le plus souvent l'ablation chirurgicale de la tumeur somatotrophe hypophysaire, soit immédiatement, soit après un traitement médical transitoire. Les traitements médicaux sont le plus souvent proposés chez des patients non contrôlés par une ablation chirurgicale.

La radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique peut être discutée au cas par cas, notamment en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du médicament. L'acromégalie doit être prise en charge par une équipe multidisciplinaire, de préférence au sein d'un centre expert tel qu'un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares de l'hypophyse.

Brue T et al. Ann Endocrinol 2023 (PMID: 37579837).

En savoir +

Recherches en cours

Syndrome de Noonan

Registre des enfants traités par Norditropine® pour un retard de croissance dû au syndrome de Noonan (SN)

Il s'agit d'un protocole d'étude PASS (Post Authorization Safety Study).

Centres participants : Necker, Robert Debré.

L'objectif principal est de décrire l'évolution à long terme de la taille des enfants traités par Norditropine® pour un retard de croissance dû au SN sur une période de 4 ans de suivi dans le cadre de la pratique courante en France. La période d'inclusion se termine le 16/03/2024.

3 groupes d'enfants peuvent être inclus dans ce registre :

- Patients incidents: ce sont des patients qui initient la Norditropine® au moment de l'inclusion et pour lequel le recueil des données sera entièrement prospectif à une fréquence semestrielle
- Patients prévalents qui ont achevé leur croissance au moment de l'inclusion et qui recevaient déjà un traitement par Norditropine®. Le recueil des données sera uniquement rétrospectif, avec un rythme de recueil semestrielle (6 mois)
- Patients prévalents n'ayant pas achevé leur croissance à l'inclusion et recevant déjà un traitement par Norditropine®. Le recueil sera à la fois rétrospectif et prospectif selon un rythme semestriel.

Les données seront collectées jusqu'en mars 2028.

Insuffisance somatotrope et traitements par hormone de croissance

Traitement innovant par hormone de croissance à longue durée d'action : Protocole REAL 4 et REAL 5 : Phase d'extension jusqu'à l'AMM en 2025. Promotion industrielle laboratoire Novonordisk.

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.

L'objectif de ses études est de 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.

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.

Les patients inclus ont déjà bénéficié de 3 ans de traitement et sont actuellement en phase d'extension jusqu'à obtention de l'AMM.

Grâce à la phase d'extension, tous les enfants de l'étude REAL5 sont passés au somapacitan à 0,24 mg/kg/semaine.

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.

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

Etude du profil métabolique des adultes porteurs du Syndrome de Silver-Russell. Cohorte européenne soutenue par l'ESPE.

Investigatrice principale Irène Netchine.

Description du phénotype des patients porteurs d'un syndrome de Silver-Russell par anomalie génétique de la voie HMGA2 – PLAG1- IGF2.

Céline Best, Frédéric Brioude et Eloïse Giabicani.

Caractérisation métabolique clinique et in vitro de patients atteints de pathologies épigénétiques rares dites liées à l'empreinte parentale.

Manon Cochet et Eloïse Giabicani.

Hypothyroïdie congénitale

Projet de mise en place d'organoïdes thyroïdiens

Nous avons mis en place au laboratoire une culture d'organoïdes thyroïdiens murins, obtenus à partir d'une dissection de thyroïdes embryonnaires au 13ème jour embryonnaire (juste après la fusion des ébauches thyroïdiennes). Nous avons donc mis en place une culture en 3D sur matrigel à partir d'un milieu de croissance après dissociation de ces thyroïdes embryonnaires.

La culture 3D peut être maintenue jusque 30 jours et un passage cellulaire a été possible sur ces cultures. La caractérisation par immunofluorescence montre la présence de thyroglobuline, ainsi que de facteurs de transcriptions importants pour le développement précoce.

Ce modèle a comme intérêt d'étudier les étapes de développement et de différenciation de la thyroïde fœtale et de manier le pool de cellules souches présent.

Dr Dulanjalee Kariyawasam, Aurore Carre, PhD ; Pr Michel POLAK. U1016 INSERM-Institut Cochin, affiliée IMAGINE, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Projet d'étude du rôle des microtubules et des tubulines sur le développement et la fonction de la thyroïde (projet ANR MITHYPLA)

Nous avions trouvé des mutations dans le gène TUBB1 chez des patients avec une hypothyroïdie congénitale. Ce gène code pour une Beta-tubuline qui s'associe avec les alpha-tubulines pour former les microtubules. Les microtubules forment le cytosquelette des cellules qui participent à plusieurs fonctions de la cellule dont la migration, le trafic intracellulaire de molécules par exemple. Notre projet MITHYPLA consiste à comprendre le rôle des microtubules et des composants des microtubules dans le développement de la thyroïde et la sécrétion des hormones thyroïdiennes. De plus, ayant trouvé d'autres mutations de TUBB1 chez des patients avec hypothyroïdie congénitale, nous allons étudier l'impact de ces mutations sur la cellule thyroïdienne.

Aurore CARRE, PhD ; Pr Michel POLAK. U1016 INSERM-Institut Cochin, affiliée IMAGINE, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.

Projet d'étude de l'impact des perturbateurs endocriniens détectés chez la femme enceinte sur le développement et la fonction de la thyroïde

En France, l'incidence des hypothyroïdies congénitales (HC) avec une glande en place (HCGP) a été multipliée par 4,4 entre 1982

et 2012. Pour les HCGP, l'augmentation de l'incidence ces 30 dernières années suggère que d'autres facteurs que la génétique, pourraient être impliqués, tels que les facteurs environnementaux comme les perturbateurs endocriniens (PE). Les PE affectent la synthèse des hormones thyroïdiennes (HT) et leur signalisation. Une étude a montré la présence de 15 produits chimiques dans le liquide amniotique de femmes enceintes américaines. La plupart de ces produits chimiques sont des perturbateurs des HT démontrés ou suspectés. Notre projet a pour but d'étudier l'impact de ce cocktail de 15 PE sur le développement et la fonction de la thyroïde grâce à un modèle de culture de thyroïdes ex vivo murines et à un modèle de souris in vivo.

Aurore CARRE, PhD ; Pr Michel POLAK. U1016 INSERM-Institut Cochin, affiliée IMAGINE, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.

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).

Syndrome de Turner

Analyse du suivi aortique des patientes enceintes avec un syndrome de Turner après don d'ovocyte (n>100 patientes).

Coordonné par l'équipe St Antoine, Pr Christin-Maitre.

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.

Coordonné par l'équipe St Antoine, Pr Christin-Maitre.

REAL 8: "A study comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® as well as evaluating long-term safety of somapacitan in a basket study design in children with short stature either born small for gestational age or with Turner Syndrome, Noonan Syndrome, or idiopathic short stature".

Etude comparant l'innocuité et l'efficacité du traitement par Somapacitan une injection par semaine au traitement usuel par Norditropin® une injection quotidienne chez des enfants avec un retard de croissance dans le cadre d'un syndrome de Turner, un syndrome de Noonan, un retard de croissance pré et post natal. Promotion industrielle laboratoire Novonordisk. Période de recrutement en cours.

L'objectif principal est de confirmer la non-infériorité du Somapacitan par rapport au Norditropin® sur la vitesse de croissance après 52 semaines de traitement dans chacune des indications.

Le recrutement des patients porteuses du syndrome de Turner est difficile, y compris à l'internationale. Fin de période d'inclusion le 2 avril 2024.

Merci de contacter le service du Pr Michel Polak à Necker si vous avez des patientes qui pourraient bénéficier de ce traitement :

- Diagnostic confirmé de syndrome de Turner par une analyse chromosomique des lymphocytes de 30 cellules (ou plus)
- Fille pré-pubère âgée de 2,5 à 10 ans à la sélection - Stade 1 de Tanner pour le développement des seins
- Retard de croissance défini par une taille < -2 DS pour l'âge chronologique

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

QTIOP : CRC 2018

Etude 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.

Investigateur principal, Pr A Bachelot, Hôpital La Pitié Salpêtrière.

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.

Investigateur principal : Dr Zeina Chakhtoura. Etude rétrospective au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière.

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 inexpliquées. 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 Neurocrine Biosciences

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. Les équipes participantes : Robert Debré, Bicêtre, Necker, Angers, Bordeaux

Investigateur coordonnateur pour la France : Pr Laetitia Martinerie, Hôpital Robert Debré.

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, 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 patients) se sont terminées en mai 2021, le suivi des patients 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.

Etude Miniprem

Évaluation de l'administration de Fludrocortisone versus placebo durant les 8 premiers jours de vie chez le nouveau-né prématuré entre 26 SA et 32 SA. Étude prospective, contrôlée, randomisée et stratifiée selon l'âge gestationnel à la naissance. Objectif inclusion de 66 nouveau-nés, suivi pendant 12 mois. Les 66 nouveau-nés ont été inclus et le suivi sur 12 mois s'est terminé en 2022. Les analyses biologiques et hormonales ont été effectuées. Les analyses statistiques sont en cours de finalisation. Investigateur principal : Pr Laetitia Martinerie, Hôpital Universitaire Robert Debré.

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 015

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

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.

Variation du développement génital

Un panel des gènes impliqués dans les variations du développement génital

Ce panel 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.

Pr Nicolas de Roux

Etude VAR-GEN

Etude nationale rétrospective et observationnelle ayant pour objectif d'évaluer les pratiques de prise en charge des patients présentant une variation du développement des organes génitaux. Cette étude sera réalisée grâce aux données de la BMDMR et du PMSI avec la collaboration des CRMRs Firendo.

Syndrome de Cushing

Protocole Recordati

Étude multicentrique, en ouvert, non comparative, de phase 2. Évaluation de la pharmacocinétique et de la tolérance de l'Osilodrostat chez les enfants et adolescents ayant un syndrome de Cushing.

Équipes participantes : Necker, Robert Debré

Investigateur coordonnateur pour la France : Pr Michel Polak, Hôpital Necker.

Amélioration des Pratiques

Etude SYNASTOPRO

Étude prospective monocentrique menée sur l'ensemble des services de médecine de l'hôpital Robert Debré prescripteurs de corticothérapies (néphrologie, hématologie, gastro-entérologie, pneumologie, médecine interne). Cette étude a pour objectif d'évaluer la prévalence de l'insuffisance corticotrope glucocorticoïde induite chez l'enfant et de déterminer si elle pourrait être dépister, ainsi que sa récupération, par un dosage unique de cortisolémie à 8h, voire de cortisol salivaire à 8h, afin d'éviter la réalisation de tests au synacthène. CRC 2023 APHP230745 SYNASTOPRO

Investigateurs principaux : Dr Caroline Storey, Dr Margaux Laulhé, Pr Laetitia Martinerie. Hôpital Robert Debré.

Registre post AMM

Base de données européenne Increlex®

L'hôpital Necker 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 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 est commercialisé depuis juin 2023 (Ngenla®).

Nos Chargé.e.s de mission

Pour finir, nous souhaitions faire un focus sur celles et ceux qui permettent à notre centre de référence de fonctionner, en œuvrant au quotidien à l'organisation des centres, des RCP, des séminaires, à la diffusion des informations, à l'exhaustivité du recueil des données dans BaMaRa et du codage d'activité, véritables chevilles ouvrières de CRESCENDO : nos chargé.e.s de mission !

Sites Pédiatriques

JEBROUNI Nuria
RDB
Hôpital Robert-Debré
75019 PARIS

MBERO Welcome
TRS
Hôpital Trousseau
75012 PARIS

SAINT LAURENT Celine
Toulouse
Hôpital des Enfants
31300 CHU TOULOUSE

VIAUD Magali
NCK
Hôpital Necker
75015 PARIS

Sites Adultes

DULON Jerome
PSL
Hôpital Pitié-Salpêtrière
75013 PARIS

TEJEDOR Isabelle
PSL
Hôpital Pitié-Salpêtrière
75013 PARIS

NEDELCU Mariana
SAT
Hôpital Saint-Antoine
75012 PARIS

Les Associations de Patients

Informations et dates
des prochaines réunions
sur les sites des associations :

Association Grandir

Association Craniopharyngiome

Assymcal

Association Sylver Russel – PAG France
(le syndrome de Silver Russell)

Association AGAT (Turner)

Association Turner et vous

Association Surrénales

Vivre sans Thyroïde

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

Noonan

Assos de Patients & Comité de rédaction

Comité de rédaction :
L'ensemble des centres constitutifs
de CRESCENDO

Endo-ERN

European Reference Networks

maladies rares

Conception graphique : StrategikWeb