



# La Lettre d'information

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

(CRESCENDO)

N°14  
Décembre 2024



# Sommaire

Sommaire

Editorial	4
Prix	5
Réunions scientifiques	7
RCP	8
PNDS et recommandations de prise en charge	10
Projets Nx ETP : points sur	12
Enseignement Formation : Zoom sur	15
Recherche	16
Protocoles de recherche clinique en cours	31
Nos Référents en Éducation Thérapeutique	38
Les Associations de Patients	41
Comité de rédaction	41



# Editorial

# Editorial

Cher.e.s collègues, Cher.e.s ami.e.s,

En cette fin d'année, nous avons le plaisir de vous adresser la traditionnelle lettre annuelle du centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement, rassemblant les principales réalisations de 2024.

Tout particulièrement :

- Un nouveau prix du Young Investigator de l'ESPE cette année, le 3ème en 3 ans pour notre centre ! décerné au Dr Athanasia Stoupa et le prix Robert Blizzard de l'Human Growth Foundation au Pr Irène Netchine
- La participation à des PNDS, consensus nationaux ou internationaux
- Des programmes ETP de plus en plus nombreux
- Des enseignements spécialisés, en particulier le DIU Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique Niveau 1 et Niveau 2 depuis cette année

- Toujours plus de recherches innovantes dans toutes les thématiques du centre
- et une mise à l'honneur de tou-te-s nos référent.e-s en éducation thérapeutique, indispensables à l'accompagnement des patient.e-s et de leurs familles.

Nous vous en souhaitons bonne lecture et vous adressons tous nos vœux pour de belles fêtes de fin d'année, et une merveilleuse année 2025 avec toujours plus d'échanges et de réussites dans tous vos/nos projets !

*Toute l'équipe de CRESCENDO*

# Prix

## Les équipes du CRESCENDO à l'honneur

### Prix du "Young Investigator" pour le Docteur Athanasia Stoupa (APHP, Université Paris cité, hôpital Necker Enfants Malades)

Après avoir complété ses études médicales à Athènes et son internat en Pédiatrie à Bruxelles, le Dr Athanasia Stoupa a poursuivi sa formation à Paris dans le service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatriques, et le Centre Régional de Dépistage Néonatal d'Ile de France, dirigés par le Pr Michel Polak à l'Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades.

Elle est titulaire d'un Master en Génétique et d'une thèse d'université obtenue à l'Université Paris Descartes, réalisés à l'Institut Imagine et à l'Institut Cochin à Paris. Ses travaux de recherche consistent en l'élucidation moléculaire des maladies thyroïdiennes de l'enfant et notamment de l'hypothyroïdie congénitale.

Son profil de "physician-scientist" lui permet aussi de s'impliquer dans le dépistage néonatal des maladies, au-delà des maladies endocriniennes tout en continuant de mener une recherche expérimentale fructueuse sur la nature multifactorielle (en lien avec la génétique et les polluants environnementaux) de l'hypothyroïdie congénitale, maladie phare du dépistage néonatal.

Le Young Investigator Award lui a été remis par le Pr Martine Cools de Gent, Belgique, lors du congrès international de l'ESPE à Liverpool en novembre 2024.



*Dr Athanasia STOUPA*

## Prix Robert Blizzard pour le Pr Irène Netchine

Mme le Pr Irène Netchine a reçu le prix Robert Blizzard, de la Human Growth Foundation (<https://www.hgfound.org/robert-blizzard-md-honorees>), en mai 2024, à Chicago, USA.

Ce prix, décerné après avis du comité scientifique de cette fondation, est en l'honneur du Dr Robert Blizzard, endocrinologue pédiatre américain (1924-2018), pionnier dans l'utilisation de l'hormone de croissance et le développement de l'endocrinologie pédiatrique.



*Dr Irène NETCHINE*

## ESPE Research Unit Grant

**2024-2026:| Silver Russell Syndrome and metabolic function: building the knowledge for transition and care into adulthood/ Syndrome de Silver Russell et fonction métabolique : développer les connaissances pour la transition et le suivi à l'âge adulte.**

Irene Netchine (France), Giusepa Patty (Italy), Justin Davies (United Kingdom), Jovanna Dahlgren (Sweden), Susan O'Connell (Ireland), Anita Hokken Koelega (Netherlands), Gerhard Binder (Germany)

Ce projet, très important pour la transition et la prise en charge des patients ayant un syndrome de Silver Russell à l'âge adulte, nécessite une collaboration européenne pour colliger les données d'un nombre suffisant

de patients. Un financement avait déjà été obtenu en 2018 mais l'étude n'avait pu être menée à bien en raison de la difficulté d'obtenir un comité d'éthique pour une telle étude à l'échelon européen. Nous avons déposé ce projet à nouveau en 2024 et avons obtenu le financement.

Les démarches éthiques sont en cours dans chaque pays et également à l'échelon français pour la base de données européennes (qui sera hébergée par la fondation IHU-ICAN).

L'autorisation éthique pour l'étude française a été obtenue, et ce projet va pouvoir démarrer début 2025, en collaboration avec le centre pédiatrique de Trousseau pour les adolescents et le centre adulte de Saint Antoine (Dr Donadille et Pr Christin Maitre).

# Réunions Scientifiques

## Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique et Développement

Le "Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique et Développement" s'est tenu les 15 et 16 janvier 2024 à l'Auditorium de Sorbonne Université, à Paris, réunissant des experts pour partager les avancées récentes dans le domaine.

L'événement a abordé des thèmes variés, notamment les progrès dans le dosage de l'IGF-1, les liens entre génétique et déficit hypophysaire, et les approches innovantes pour traiter l'hyperplasie congénitale des surrénales.

Des discussions ont également porté sur la taille des pygmées, les gènes impliqués dans le développement surrénalien, les maladies rares, les problématiques gynécologiques associées, et de nouvelles thérapies pour le rachitisme hypophosphatémique.

Des avancées sur le diabète de type 1, les traitements thyroïdiens améliorés, et la chirurgie robotique ont été partagées, tandis que des cas cliniques ont permis d'illustrer des concepts clés en endocrinologie pédiatrique.

[Voir le programme détaillé du Séminaire](#)

Le prochain séminaire est programmé pour les 13 et 14 janvier 2025 au même lieu. Les inscriptions sont ouvertes pour une participation en présentiel.

Pour plus d'informations et pour vous inscrire, veuillez [consulter le programme détaillé](#).

## 8<sup>ème</sup> Colloque Recherche FIRENDO

Le 8<sup>ème</sup> Colloque Recherche FIRENDO, intitulé "Comprendre et Soutenir : Répercussions Psychosociales des Maladies Rares Endocriniennes", s'est tenu le mardi 3 décembre 2024, à l'Hôpital Cochin. Il s'est concentré sur

les impacts psychosociaux des maladies rares endocriniennes. La matinée a abordé le vécu des patients, l'annonce du diagnostic, et les avancées en métabolomique médicale. L'après-midi a été consacrée aux projets de recherche FIRENDO, incluant les syndromes de résistance aux glucocorticoïdes, les déficits en 11 $\beta$ -hydroxylase et le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale. [Voir le programme complet du Colloque](#)

## Craniopharyngiome

Cette RCP régionale a été mise en place en novembre 2021 à l'hôpital Robert Debré et a lieu une fois par trimestre. Participation à des réunions trimestrielles sur les projets de recherche autour du craniopharyngiome, coordonné par le service de Neurochirurgie de l'hôpital Necker – Enfants Malades (Pr. Beccaria). Services participants : Oncologie pédiatrique de l'Institut Curie et de Gustave Roussy, Radiothérapie de l'Institut Curie et de Gustave Roussy, Anatomopathologie de l'hôpital Sainte-Anne, Service d'Exploration du Sommeil de l'hôpital Necker – Enfants Malades, Equipe de recherche CNRS "Signalisation et Progression Tumorale" à l'Institut Curie, Service d'Endocrinologie Pédiatrique de l'hôpital Necker enfants Malades (Dr Kariyawasam).

## Conférence Plénière du Pr Irène Netchine à la société américaine d'Endocrinologie pédiatrique (PES)

Conférence Plénière du Pr Irène Netchine à la société américaine d'Endocrinologie pédiatrique (PES), Mai 2024, Chicago, Etats-Unis "International Plenary 2: Growing up Differently: Imprinting Disorders and Their Challenges," (Grandir différemment : Les pathologies d'empreinte et leurs défis).

# RCP

# RCP

## RCP CRESCENDO 3<sup>ème</sup> jeudi du mois

Les équipes du CRESCENDO organisent, chaque mois, des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), désormais programmées le troisième jeudi du mois. Ces réunions sont dédiées à l'examen des maladies endocriniennes affectant la croissance et le développement, qu'elles concernent des patients pédiatriques ou adultes.

Ces rencontres offrent une occasion privilégiée pour les spécialistes d'échanger leurs expertises sur des cas complexes, nécessitant des avis concertés. Par ailleurs, en début de certaines séances, des dossiers spécifiques peuvent être présentés pour évaluer l'éligibilité de patients à un accès précoce au setmélanotide (Imcivree). Ce traitement de pointe, conçu pour cibler l'axe hypothalamique de régulation de l'appétit, représente une avancée majeure pour les patients souffrant d'obésité hypothalamique lésionnelle, notamment lorsqu'elle est liée à des lésions hypothalamiques causées par des tumeurs cérébrales, telles que les craniopharyngiomes. Ces discussions permettent d'explorer des options de prise en charge adaptées aux besoins individuels des patients.

Pour consulter les dates des RCP ou obtenir plus d'informations, nous vous invitons à visiter le [site officiel du CRESCENDO](#).

Voir le [Calendrier des RCP CRESCENDO et IMCIVREE 2025](#)

## RCP France Médecine génomique 2<sup>ème</sup> mardi du mois (RCP commune Sequoia et Auragen)

RCP France Médecine génomique sur insuffisance ovarienne primaire (IOP), variations sévères de la différenciation génitale d'origine gonadique ou hypothalamo-hypophysaire, puberté précoce centrale : Depuis cinq ans, les équipes de FIREENDO organisent, chaque deuxième mardi du mois, des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) communes aux plateformes SeqOIA et AURAGEN, dédiées à l'insuffisance ovarienne primaire (IOP), aux variations sévères de la différenciation génitale d'origine gonadique ou hypothalamo-hypophysaire, et à la puberté précoce centrale.

Ces réunions permettent d'examiner en détail chaque dossier afin de valider l'opportunité d'une analyse complète du génome. Les prélèvements sont généralement effectués en trio, incluant le patient et ses deux parents.

Toutes les dates, les fiches à compléter, le mode d'emploi de cette RCP France Médecine Génomique, ainsi que le mémo prescripteur, sont disponibles sur le [site internet de la filière FIREENDO](#).

## RCP "Turner et grossesse" Trimestrielle

Cette RCP a lieu le mardi à 17h, elle est organisée par l'équipe de l'hôpital St Antoine depuis 2019. Ces réunions permettent de discuter tous les cas de patientes ayant un syndrome de Turner et un désir de grossesse.

Les participants sont des endocrinologues, gynécologues-obstétriciens, 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 caryotype, du diamètre aortique, du bilan hépatique, de la présence d'une hypertension artérielle et du terrain métabolique.

Les dates des prochaines séances de RCP pour l'année 2024-2025 sont indiquées sur [le site internet de la filière FIRENDO](#) et celui du [centre CRESCENDO](#).

## RCP Préservation de la Fertilité chez l'Enfant Trimestrielle

Mise en place en novembre 2021 à l'hôpital Robert-Debré, cette RCP régionale se tient une fois par trimestre.

Son objectif principal est d'examiner les cas d'enfants et d'adolescents pour lesquels une préservation de la fertilité, bien que non urgente, pourrait être envisagée. L'objectif est de définir le moment le plus approprié pour proposer ces techniques, tout en veillant à minimiser l'impact intrusif pour les patients.

Cette concertation multidisciplinaire réunit des équipes expertes dans divers domaines : gynécologie infantile,

endocrinologie pédiatrique, chirurgie viscérale, médecine de l'adolescent (toutes basées à Robert-Debré), ainsi que les CECOS des hôpitaux Jean Verdier et Saint-Louis et une équipe de médecine de l'adolescent à l'hôpital Jean Verdier.

Pour plus d'informations :  
[clemence.delcour@aphp.fr](mailto:clemence.delcour@aphp.fr)

## RCP Variation du développement génital Bimensuelle

Depuis avril 2023, une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale bimensuelle dédiée aux Variations du Développement Génital (VDG) a été instaurée, avec une coordination alternée entre les trois centres de référence de la filière FIRENDO : Dev-Gen, CRESCENDO et PGR. Cette initiative fait suite à l'arrêté du 15 novembre 2022, qui fixe les règles de bonnes pratiques pour la prise en charge des enfants présentant des VDG. [Voir le site internet LÉGIFRANCE](#)

Conformément à cet arrêté, tout enfant présentant une variation marquée du développement génital doit bénéficier d'un bilan réalisé par une équipe médicale experte, au sein d'un centre de référence ou de compétences.

La RCP nationale VDG offre un cadre collégial pour discuter des dossiers des enfants concernés, en particulier pour les décisions de prise en charge médicale et/ou chirurgicale.

Cette approche vise à assurer une prise en charge concertée et adaptée, en accord avec les recommandations officielles.

Pour plus d'informations sur les modalités de soumission des dossiers et le [calendrier des RCP](#), veuillez consulter le site de la filière [FIRENDO](#) ou le site [CRESCENDO](#).

# PNDS et Recommandations de prise en charge

## Diagnosis and management of children and adult craniopharyngiomas : a French Endocrine Society/French Society for Paediatric Endocrinology & Diabetes Consensus Statement

Les craniopharyngiomes sont des tumeurs hypothalamo-hypophysaires rares rencontrées chez les jeunes enfants, les adolescents, les adultes et leur prise en charge multidisciplinaire nécessite des pratiques cohérentes pour les praticiens, les patients et les familles.

La Société Française d'Endocrinologie et la Société Française d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatrique ont mobilisé et coordonné des endocrinologues adultes et pédiatriques, des neurochirurgiens, des pathologistes, des radiothérapeutes ainsi que des psychologues, des diététiciens et une association de patients, pour rédiger un document de référence sur cette pathologie sévère.

La prise en charge des craniopharyngiomes reste complexe en raison de leur nature agressive, de leur comportement invasif et de leur propension à la récurrence, nécessitant une approche thérapeutique séquentielle et mesurée et un suivi dans des centres experts. Bien que les taux de survie des patients soient élevés, les conséquences de la tumeur et de son traitement peuvent entraîner de graves comorbidités et une altération de la qualité de vie, en particulier chez les patients présentant un syndrome

hypothalamique lésionnel. Des avancées récentes ont permis d'associer aux deux types de tumeurs décrites - papillaire et adamantinomeuse - des signatures moléculaires distinctes, des mécanismes physiopathologiques spécifiques et, ipso facto, des approches thérapeutiques distinctes, y compris des médicaments innovants pour l'hyperphagie, qui continueront d'évoluer.

Cette déclaration de consensus couvre toutes les étapes de la prise en charge des patients atteints de craniopharyngiome, du diagnostic aux stratégies thérapeutiques, en passant par le suivi à long terme.

Avec la participation du CRMR CRESCENDO à la publication du consensus Français SFE/SFEDP (Dr Samara-Boustani, Pr Tauber, Pr Bachelot, Dr Courtillot, Pr Christin-Maitre).

Cuny T et al. Ann Endocrinol. 2024 ;  
[PMID 39002896](#)

## Recommandations internationales de prise en charge des filles et des femmes avec un syndrome de Turner

Le syndrome de Turner (ST) touche 50 femmes sur 100 000. Ce syndrome affecte plusieurs organes à tous les stades de la vie, ce qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Les recommandations publiées en juin 2024 prolongent celles publiées en 2007. Elles intègrent des avancées importantes dans les domaines du diagnostic et de la génétique.

Elles abordent le traitement par œstrogènes, les différentes problématiques de fertilité, des comorbidités à l'âge adulte.

Ces nouvelles recommandations mentionnent la nécessité de prise en charge de la neurocognition et de la neuropsychologie.

Plusieurs réunions de travail préparatoires ont eu lieu entre 2021-2022, incluant des médecins venant de tous les continents.

Une réunion de consensus a eu lieu en présentiel à la faculté d'Aarhus, au Danemark, en juin 2023. Les différents groupes de travail se sont répartis les différentes thématiques :

(1) le diagnostic et la génétique (2) la croissance (3) la puberté et le traitement aux œstrogènes (4) la santé cardiovasculaire, (5) la transition (6) l'évaluation, le suivi et le conseil en matière de fertilité, (7) la surveillance de la santé pour les comorbidités tout au long de la vie, (8) la neurocognition et ses implications pour la santé mentale et le bien-être.

Chaque groupe de travail a proposé des recommandations, qui ont été discutées par l'ensemble des groupes. Ces recommandations représentent un travail majeur, car le texte finalisé fait 100 pages et intègre 907 références bibliographiques. Une version réduite a été créée pour les patients ou les familles de patientes. Sa traduction en français est en cours.

Avec la participation du Pr Christin-Maitre.

Gravholt CH et al. European Journal of Endocrinology. 2024 ; [PMID 38748847](#)

précise de cette maladie génétique rare, caractérisée par un défaut d'action des hormones thyroïdiennes sur leur récepteur bêta (TR $\beta$ ). Ce syndrome, une maladie autosomique dominante, est dû dans 85 % des cas à une mutation monoallélique du gène THRB. Il se manifeste par des taux élevés d'hormones thyroïdiennes (T3, T4) malgré des niveaux normaux ou légèrement élevés de TSH.

Le diagnostic repose sur des tests biologiques, notamment le profil hormonal thyroïdien, et la recherche de mutations génétiques du gène THRB. Des marqueurs biologiques comme le cholestérol LDL et les triglycérides peuvent être modifiés, bien que ces anomalies ne soient pas toujours spécifiques.

Le syndrome est rare, avec une prévalence estimée entre 1/40 000 et 1/19 000 naissances selon des études internationales. La prise en charge, multidisciplinaire, mobilise des endocrinologues, des spécialistes en génétique et des biologistes.

L'objectif est de surveiller les complications métaboliques associées et d'adapter le suivi en fonction des phénotypes des patients.

Avec la participation du Dr Oliver-Petit.

[En savoir +](#)

## **PNDIS "Syndrome de Résistance aux Hormones Thyroïdiennes par variant pathogène de THRB"**

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDIS) concernant le Syndrome de Résistance aux Hormones Thyroïdiennes par variant pathogène de THRB propose une prise en charge

# Projets Nx ETP : Points sur

## Programme ETP ISA-PED "Isa, je fais quoi ?"

Créé en 2022 et édité en 2023, le programme ISA Ped accompagne les enfants atteints d'insuffisance surrénalienne aiguë et leurs familles, en associant éducation thérapeutique et outils ludiques.

Conçu par le Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de l'Hôpital Robert Debré, il vise à renforcer l'autonomie dans la gestion de cette pathologie complexe.

Les outils principaux incluent :

1. **Frise horaire** : gestion des traitements au quotidien, adaptation des doses d'Hydrocortisone® en cas de symptômes ou de fièvre.
2. **Échelle des états** : aide visuelle pour reconnaître et réagir aux signaux de manque de cortisol, comme la fatigue ou les vomissements
3. **Cartes "Conduites à tenir"** : apprentissage des bonnes pratiques face aux situations critiques (vomissements répétés, oubli de traitement, etc.).
4. **Jeu de cartes et mimes "Isa, je fais quoi ?"** : évaluation interactive des connaissances et des compétences d'adaptation, avec une dimension ludique.

Ce programme innovant, soutenu par des supports éducatifs illustrés, favorise une prise en charge sécurisée et adaptée des enfants et une meilleure compréhension de la maladie par les familles.



## 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 notamment à 2 temps du parcours de soins :

Les premières années de vie et avant l'adolescence (8-11 ans). Les séances sont individuelles et collectives.

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.

Les premières séances démarrent en décembre 2024.

### **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 reconnaître 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.

### **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**

Le programme (ETP) destiné aux personnes atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) a été élaboré par l'équipe d'Endocrinologie et de Médecine de la Reproduction de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

En 2022, un avenant spécifique portant sur la vie sexuelle et affective des femmes porteuses de HCS a été autorisé par l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Ce programme vise à accompagner les patientes dans la gestion de leur condition au quotidien, en abordant des aspects essentiels de leur santé sexuelle et affective.

### **Le programme ETP "Parcours d'éducation thérapeutique des enfants traités par hormone de croissance et de leur parents"**

Programme coordonné par le Pr Michel Polak, Hôpital Necker.

Le programme accompagne les parents et les enfants traités par hormone de croissance, notamment à la mise en route du traitement, mais aussi lors de séances d'éducation de reprise selon les besoins de chacun. Les séances sont individuelles.

Ces séances permettent notamment aux familles d'acquérir les compétences d'auto-soins et d'adaptation pour gérer ce traitement sur le long terme.

### **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. Ce programme, réalisé au sein de l'hôpital Saint-Antoine, à Paris, est autorisé par l'ARS depuis 2014. Après un diagnostic éducatif pour aider à définir les objectifs personnalisés de chaque femme, cet ETP se structure en 4 ateliers thématiques : mon corps, ma féminité, mon équilibre alimentaire, vivre avec ma maladie. Le nombre de femmes à chaque séance est entre 3 à 6, ce qui permet de nombreux échanges. [Voir la vidéo](#)

### Programme ETP IOP

Mis en place en 2022 par l'équipe du Pr Anne Bachelot à la Pitié-Salpêtrière et validé par l'ARS (programme n°6728387), se déroule en Hôpital de Jour. Structuré en quatre séances, il inclut des ateliers de groupe visant à aider les patientes à mieux comprendre leur maladie, leurs traitements et à aborder leur projet de maternité. Ce programme est actuellement en cours.

### 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"

# Enseignement Formation : Zoom sur

## Diplôme Inter Universitaire (DIU) de Gynécologie de l'enfance et adolescente, Sorbonne Université (Pr Christin-Maitre)

Le DIU de Gynécologie de l'Enfance et de l'Adolescence, dirigé par le Pr Sophie Christin-Maitre, forme les médecins à la prise en charge gynécologique des jeunes patientes. Destinée aux généralistes, gynécologues, endocrinologues, pédiatres et chirurgiens, la formation combine 60 heures d'enseignement théorique et un stage pratique. Les cours couvrent la puberté, les anomalies menstruelles, les malformations génitales et d'autres pathologies spécifiques.

## DIU – Endocrinologie et Métabolismes de la Transition

**OBJECTIFS**  
Réévaluation du diagnostic et des problèmes spécifiques lors du passage de l'enfance à la vie adulte : compliance et adaptation thérapeutique, sexualité, fertilité. Discuter politiques d'encadrement et de préparation au transfert du patient. Impliquer des associations de malades et le personnel paramédical. Intégrer dans la réflexion les centres de référence des maladies endocriniennes rares.  
Responsable : Pr Philippe Touraine  
Responsable pédagogique :  
Pr Michel Polak (Paris Cité)  
Code Faculté de Santé : 1X051X  
Université partenaire : Université Paris Cité  
Inscription administrative si candidature acceptée :

Faculté de Santé Sorbonne  
Université Les Cordeliers  
15 rue de l'école de médecine  
Esc.. H – RDC – 75006 Paris  
medecine-dfs-scol3@sorbonneuniversite.fr

## DIU Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique Niveau 1 et Formation Qualifiante aux Bases de l'Endocrinologie et de la Diabétologie Pédiatrique

Formations coordonnées par le Pr Laëticia Martinerie à l'Université Paris Cité, qui proposent un programme intensif de 123 heures, réparti en 4 sessions de 3 jours, pour former les professionnels à la prise en charge des pathologies fréquentes endocriniennes et métaboliques pédiatriques. Les cours, couvrant des thèmes comme la croissance, la puberté, le diabète et l'obésité, se déroulent à Paris. La validation nécessite la participation à des congrès et la réussite d'évaluations écrites et orales.

## DIU Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique Niveau 2

Formation coordonnée par le Dr Frederic Brioude à Sorbonne Université, qui proposent un programme, réparti en 4 sessions de 3-4 jours, pour former les professionnels à la prise en charge des pathologies rares endocriniennes et métaboliques pédiatriques. Les cours, couvrant des thèmes comme la croissance, la puberté, le diabète et l'obésité, se déroulent à Paris. La validation nécessite la participation à des congrès et la réussite d'évaluations écrites et orales, ainsi que la réalisation et la soutenance d'un mémoire.

## Les principales thématiques publiées récemment sont résumées ci-dessous :

### INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

#### Insuffisance antéhypophysaire congénitale

##### Gonadotropic status in adult women with pituitary stalk interruption syndrome

Cette étude a été coordonnée par le service d'Endocrinologie de l'hôpital Ambroise Paré. Objectif : Le syndrome d'interruption de la tige hypophysaire (PSIS) est une cause rare d'hypopituitarisme congénital. Il existe peu de données sur l'état gonadotrope et la fertilité des femmes adultes atteintes de ce syndrome. L'étude multicentrique française décrit le développement pubertaire, l'évolution de la fonction gonadotrope et de la fertilité chez des femmes adultes avec un PSIS. Méthodes : description de la fonction gonadotrope chez 56 femmes adultes avec PSIS depuis la puberté, comparaison des taux de naissances vivantes par femme atteinte de PSIS avec des témoins appariés selon l'âge dans la grande cohorte épidémiologique française (CONSTANCES). Enfin, évaluation de la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), la pression artérielle, des paramètres métaboliques et leur statut socio-économique.

Résultats: Parmi les 56 femmes atteintes de PSIS, 36 n'ont pas présenté de puberté spontanée. Parmi elles, 13 ont bénéficié d'une stimulation ovarienne, ce qui a permis à 7 femmes d'avoir un total de 11 enfants. Dans le sous-groupe avec puberté spontanée (n = 20), 4 ont eu un total de 8 grossesses, tandis que 6 ont développé un déficit gonadotrope secondaire. Les femmes atteintes de PSIS ont eu moins d'enfants que les témoins

(0,33 contre 0,63,  $P = 0,04$ ). La taille finale médiane des femmes avec PSIS était plus basse que dans la population contrôle (160,5 vs 165,0 cm,  $P < .0001$ ). La pression artérielle moyenne était plus basse chez les femmes atteintes de PSIS que chez les témoins ( $111,3/65,9 \pm 11,2/8,1$  vs  $118,7/72,1 \pm 10,1/7,7$  mmHg,  $P < .001$ ). Il n'y avait pas de différence significative dans les paramètres métaboliques, notamment l'IMC et le profil lipidique. Le statut professionnel/académique n'était pas différent dans les deux groupes, mais moins de femmes avec PSIS étaient en couple (42 % contre 57,6 % chez les témoins,  $P = 0,02$ ).

La prise en charge de la fertilité chez les patientes avec PSIS doit donc être optimisée. Les patientes doivent être informées de la possibilité d'un déficit gonadotrope secondaire par rapport au diagnostic.

Terray A et al. Eur J Endocrinol. 2024 ; PMID 38857190

#### Position statement on the diagnosis and management of congenital pituitary deficiency in adults: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP)

La présente étude porte sur le déficit hypophysaire congénital chez l'adulte, du diagnostic au suivi, en incluant des situations particulières comme la grossesse ou la personne âgée. La présentation clinique est très variable, allant d'un déficit isolé à des déficits multiples, pouvant s'inscrire ou non dans une forme syndromique. Le diagnostic repose sur une combinaison de facteurs

cliniques, biologiques (évaluation de tous les axes hormonaux), radiologiques (IRM cérébrale et hypothalamo-hypophysaire) et génétiques. Le traitement consiste en une hormonothérapie substitutive, adaptée en fonction de la période de vie et des déficits. Les comorbidités, le risque de complications et de décompensation aiguë, ainsi que l'impact sur la fertilité et la qualité de vie nécessitent tous des soins multidisciplinaires adaptés et une surveillance à long terme.

Castets S et al. Ann Endocrinol (Paris). 2024 ; PMID 38452869

### **Diagnosis and management of congenital hypopituitarism in children**

L'hypopituitarisme (ou insuffisance hypophysaire) est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 1/16 000 et 1/26 000 individus. Elle se caractérise par une production insuffisante d'une ou plusieurs hormones de l'hypophyse antérieure (hormone de croissance [GH], thyrostimuline [TSH], corticotrophine [ACTH], hormone lutéinisante [LH], hormone folliculo-stimulante [FSH], prolactine), associée ou non à un diabète insipide (déficit en hormone antidiurétique [ADH]). Chez l'adulte, l'hypopituitarisme est le plus souvent une maladie acquise (tumeurs, irradiations), tandis que chez l'enfant, il s'agit majoritairement d'une affection congénitale due à un développement anormal de l'hypophyse.

Les symptômes cliniques varient considérablement, allant de déficits isolés à des déficits combinés, et entre des formes syndromiques et non syndromiques. Les premiers signes sont souvent non spécifiques, mais ne doivent pas être négligés. Le diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques, biologiques (exploration de tous les axes hormonaux), radiologiques (imagerie par résonance magnétique [IRM] cérébrale avec coupes fines centrées sur la région hypothalamo-hypophysaire) et génétiques (séquençage de nouvelle génération des gènes impliqués dans

le développement hypophysaire, hybridation génomique comparative sur puce, et/ou analyse génomique).

Une IRM cérébrale précoce est cruciale chez le nouveau-né ou en cas de déficit hormonal sévère pour établir un diagnostic différentiel et orienter les investigations syndromiques. Cet article présente des recommandations pour le traitement hormonal substitutif de chacun des axes déficients. Un suivi à vie avec un endocrinologue est nécessaire, y compris à l'âge adulte, avec une prise en charge multidisciplinaire pour les patients présentant des formes syndromiques ou des comorbidités. Les objectifs du traitement incluent l'atténuation des symptômes, la prévention des comorbidités et des complications aiguës, ainsi qu'une intégration sociale et éducative optimale.

Castets S et al. Arch Pediatr. 2024 ; PMID 38538470

### **Long-acting growth hormone in the management of GHD in France**

L'hormone de croissance à longue durée d'action dans la prise en charge des enfants avec déficit en hormone de croissance en France.

Environ 10 000 enfants atteints de déficit en hormone de croissance (GHD) en France, sont traités par des injections quotidiennes d'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH). Bien que ce traitement ait depuis longtemps prouvé son efficacité pour restaurer la croissance et le métabolisme durant l'enfance, les injections quotidiennes de rhGH présentent quelques limites, comme les difficultés en termes d'observance du traitement, qui peuvent compromettre la croissance pendant l'enfance mais aussi le métabolisme à l'âge adulte. Outre le fardeau de la maladie et les obstacles à l'observance, les obligations liées à l'injection quotidienne ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients et de leurs familles. L'hypothèse selon laquelle des injections à intervalles d'une semaine, voire d'un mois, pourraient

améliorer l'observance, réduire les arrêts de traitement et optimiser la qualité de vie et l'efficacité thérapeutique a conduit à l'émergence de nouvelles hormones de croissance à longue durée d'action (LAGH). L'arrivée récente des LAGH (somatogon MA) sur le marché européen et français sera probablement suivie d'une forte demande de la part des familles concernées et pourra soulever des questions sur leur efficacité, leur sécurité et leur utilisation pratique. De nombreux points pratiques et relatifs à la pratique sont nécessaires pour guider les médecins prescripteurs alors que de nombreuses questions restent en suspens (critères d'efficacité ou d'inefficacité du traitement, efficacité à long terme, etc.) Ces questions ne pourront être abordées à l'avenir que par la constitution de registres et la réalisation d'études à long terme dans le monde réel.

Linglart A et al. Arch Ped. 2024 ;  
PMID 39030125

## Craniopharyngiome

### Prognostic Impact of Hypothalamic Perforation in Adult Patients With Craniopharyngioma : A Cohort Study

L'évolution du craniopharyngiome est liée à son extension locorégionale, qui impacte la résection et le risque de complications chirurgicales. Pour maximiser la résection et minimiser les complications, la localisation du tractus optique, l'extension du lobe temporal et l'atteinte hypothalamique sont des facteurs essentiels pour la prise en charge chirurgicale.

Les craniopharyngiomes situés sous l'hypothalamus ou le perforant peuvent être traités en toute sécurité par chirurgie transsphénoïdale. Pour les craniopharyngiomes supra-hypothalamiques, les résultats postopératoires sont moins favorables et la documentation d'une mutation BRAF peut améliorer les résultats, si un traitement ciblé était suffisamment efficace pour remplacer la résection chirurgicale.

Gaillard S et al. Clin Endocrinol Metab. 2024 ;  
PMID 38287910

### Impact of exenatide on weight loss and eating behavior in adults with craniopharyngioma-related obesity: the CRANIOEXE randomized placebo-controlled trial

Un problème majeur dans la prise en charge de l'obésité liée au craniopharyngiome (CRO) est l'inefficacité des approches thérapeutiques actuelles. Associé à des interventions intensives sur le mode de vie, un traitement de 26 semaines par l'exénatide ne s'est pas révélé supérieur au placebo pour traiter l'obésité liée au craniopharyngiome.

Gatta-Cherifi B et al. Eur J Endocrinol. 2024 ;  
PMID 38450721

### Long-term weight gain in children with craniopharyngioma

Gain pondéral au long cours des enfants suivis pour craniopharyngiome

Le gain pondéral excessif est une des majeures complications des craniopharyngiomes de l'enfance.

Cette étude rétrospective sur une cohorte d'enfants pris en charge pour craniopharyngiome à l'hôpital Necker a pour premier objectif de décrire leur évolution pondérale, et pour second objectif d'identifier les facteurs de risque de prise pondérale excessive et l'association avec d'autres atteintes hypothalamiques (liées à la tumeur ou à son traitement).

Cent huit patients pris en charge pour un craniopharyngiome entre 1990 et 2019 ont été inclus dans l'étude, avec une moyenne de suivi de 10.4 ans. L'augmentation moyenne de l'indice de masse corporelle (IMC) est de 2.11 DS pour l'ensemble de la cohorte, de 1.21 ( $p < 0.001$ ) dans le groupe sans atteinte hypothalamique par la tumeur et 1.95 DS dans le groupe traité par une chirurgie épargnant l'hypothalamus. L'absence d'atteinte de l'hypothalamus par la tumeur ou son traitement était significativement associée à un gain de poids moins important ( $(P = .046$  et  $P < .01$ , respectivement). Après ajustement, les facteurs associés à un gain d'IMC de

plus de 2 DS était le sexe féminin ( $p= 0.023$ ), l'atteinte hypothalamique par la tumeur ( $p= 0.04$ ) et un IMC de base plus important ( $p<0.01$ ).

En conclusion, cette étude montre une prise pondérale significative chez la majorité des enfants pris en charge pour un craniopharyngiome, même ceux sans atteinte hypothalamique par la tumeur ou la chirurgie. Cependant l'intégrité de l'hypothalamus est associée à un gain pondéral moins important. Malgré des stratégies thérapeutiques épargnant l'hypothalamus, l'augmentation de l'IMC chez les enfants avec craniopharyngiomes reste une complication importante, nécessitant de nouvelles approches thérapeutiques.

Rovani S et al. Eur J Endocrinol. 2024 ; PMID 38662730

## Hypogonadisme hypogonadotrope

### Hormone Therapy During Infancy or Early Childhood for Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism, Klinefelter or Turner Syndrome: Has the Time Come?

De nouvelles approches thérapeutiques ont été proposées au cours de ces dernières années, dans la gestion des patients ne produisant pas de stéroïdes sexuels. L'utilisation des gonadotrophines pour mimer la minipuberté dans l'hypogonadisme hypogonadotrope ou des stéroïdes sexuels chez les patients atteints du syndrome de Klinefelter ou de Turner en dehors de la puberté semblent prometteuses.

Bien que de nombreuses études aient montré des résultats encourageants, la plupart manquent encore de données à long terme nécessaires pour évaluer pleinement l'efficacité et la sécurité de ces traitements, qui restent hors indication. Par conséquent, des recherches supplémentaires, incluant de larges cohortes prospectives et des essais cliniques avec un suivi prolongé, sont indispensables avant que ces approches puissent être envisagées comme des traitements standardisés.

En attendant, il est essentiel d'informer les familles de ces possibilités. Si ces traitements sont envisagés, les patients devraient être dirigés vers des centres de référence spécialisés, où ils pourraient bénéficier de ces options dans le cadre d'essais cliniques.

Fiot E et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2024 ; PMID 38677872

### Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy: comparison of efficacy between functional hypothalamic amenorrhea and congenital hypogonadotropic hypogonadism

Cette étude a comparé le taux de grossesse entre les patientes présentant une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) et les patientes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) traitées par administration pulsatile de gonadolibérine (GnRH). Le niveau de base de FSH est plus faible chez les patientes atteintes de HHC que chez les patientes atteintes de AHF. Plus la FSH est basse, plus la probabilité de grossesse chez les patientes atteintes de HHC est faible. Ces patientes nécessitent également une administration de GnRH plus longue. Cependant, le taux de grossesse est comparable entre les deux groupes.

Everaere H et al. Fertil Steril. 2024 ; PMID 39233038

## THYROÏDE

### Insuffisance thyroïdienne congénitale

#### Severe neurodevelopmental phenotype, diagnostic, and treatment challenges in patients with SECISBP2 deficiency

Défis diagnostiques et thérapeutiques chez les patients présentant un déficit en SECISBP2 avec un phénotype neurodéveloppemental sévère.

Les anomalies du gène codant pour la protéine permettant l'insertion d'une

sélénocystéine lors de la transcription d'une protéine, SECISBP2 (SECIS-Binding Proteine 2), entraînent une altération globale de la synthèse des sélénoprotéines qui se manifeste par un syndrome complexe (neurodéveloppement et croissance) avec une altération particulière du métabolisme des hormone thyroïdiennes (augmentation isolée des taux de T4I). Les connaissances sur cette anomalie multi systémique restent limitées.

Les membres atteints de 6 familles présentant un retard de croissance ont été explorés sur le plan biologique et génétique

Quatre sujets avaient un profil neurodéveloppemental complexe, notamment une absence de langage, des caractéristiques autistiques et des crises d'épilepsie.

L'évaluation neurologique pédiatrique a motivé la réalisation d'investigations génétiques qui ont permis d'identifier des variants de SECISBP2 avant de connaître le profil thyroïdien dans 2 cas. Le traitement par hormones thyroïdiennes a permis d'améliorer le développement moteur, mais les troubles de la parole et les déficiences intellectuelles ont persisté. Cette anomalie pose de grands défis diagnostiques et thérapeutiques aux cliniciens, comme l'illustre un cas chez qui le diagnostic a été fait après 20 ans d'évolution parce que le gène SECISBP2 n'était pas inclus dans le panel génétique du retard du développement neurologique, et que son statut thyroïdien complexe a conduit à un traitement antithyroïdien à la place.

Ce syndrome met en évidence le rôle des sélénoprotéines chez l'humain. Les graves déficiences neurodéveloppementales observées chez quatre patients présentant un déficit en SECISBP2 mettent en évidence un phénotype supplémentaire dans ce trouble multisystémique. Un diagnostic et un traitement précoces sont nécessaires, et une évaluation à long terme permettra de déterminer le spectre complet des manifestations et l'impact de la thérapie.

Stoupa A et al. Genet Med. 2024 ;  
[PMID 39315526](#)

## SYNDROME DE TURNER

### **Bone mineral density: Comparison between women under hormone replacement therapy with Turner syndrome or idiopathic premature ovarian insufficiency**

Le syndrome de Turner (ST) est caractérisé par une petite taille et une insuffisance ovarienne prématurée (IOP). La principale complication à long terme de l'IOP est l'ostéoporose, qui peut être prévenue par un traitement hormonal substitutif (THS). Les patientes suivies pour un TS dans cette étude avaient au départ une DMO inférieure à celle des patientes suivies pour une IOP idiopathique, tant au niveau rachidien que fémoral. Au fil du temps, sous THS, un gain significatif de DMO vertébrale a été observé chez les patientes atteints de ST, par rapport à une perte de DMO chez les patientes présentant une IOP idiopathique. L'hypothèse émise est qu'une initiation plus précoce et une durée plus longue du THS joue un rôle important pour expliquer ces résultats.

Nelis C et al. Ann Endocrinol (Paris). 2024 ;  
[PMID 39111694](#)

## INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉMATURÉE

### **Revisiting GDF9 variants in primary ovarian insufficiency: A shift from dominant to recessive pathogenicity?**

L'insuffisance ovarienne primaire (IOP) touche environ 2 à 4 % des femmes avant l'âge de 40 ans. Les facteurs génétiques jouent un rôle important. Le gène GDF9 a été identifié comme un contributeur génétique important. Cependant, la pathogénicité et la pénétrance des variants de GDF9 restent incertaines. Cette étude épidémiologique suggère que la grande majorité des variants faux-sens hétérozygotes pourraient être considérés comme des variants de signification incertaine et que le variant homozygote avec perte de fonction pourrait être considéré comme un variant pathogène. L'identification d'un

nouveau cas d'une patiente homozygote avec une mère hétérozygote porteuse du même variant avec une fonction ovarienne normale suggère fortement que l'IOP liée à un variant de GDF9 est un trouble autosomique récessif.

Jordan P et al. Gene. 2024 ; PMID 38942181

### **Shifting the landscape: Dominant C-terminal rare missense FOXL2 variants in non-syndromic primary ovarian failure etiology**

Les variants germinaux pathogènes du gène FOXL2 sont associés au syndrome de blépharophimosis, de ptose et d'épicanthus inversus (BPES) chez l'homme, une maladie autosomique dominante. Deux formes de BPES ont émergé : (i) le type I (BPES-I), caractérisé par des signes oculaires et une insuffisance ovarienne primaire (IOP), et (ii) le type II (BPES-II) sans association systémique. Cette étude vise à comparer la distribution des variants de FOXL2 dans les IOP et les diminutions de la réserve ovarienne (DRO) idiopathiques et les deux types de BPES, et à déterminer l'implication de FOXL2 dans les formes non syndromiques de IOP/DRO. Les résultats suggèrent fortement que cinq variants faux-sens rares, principalement situés dans la région C-terminale de FOXL2, sont des facteurs à haut risque de IOP/DOR non syndromiques, bien que l'implication du gène FOXL2 représente environ 0,54 % des cas de IOP/DOR non syndromiques. Ces résultats soutiennent la mise en œuvre d'un dépistage génétique de routine pour les patients atteints de IOP/DOR en milieu clinique.

Jordan P et al. Clin Genet. 2024 ; PMID 38558253

### **Ovarian reserve in patients with FMR1 gene premutation and the role of fertility preservation**

Les femmes présentant une prémutation du gène FMR1 peuvent présenter une réserve ovarienne réduite, voire une insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Cette étude montre l'importance d'une préservation

précoce de la fertilité après le diagnostic de prémutation FMR1 chez la femme, en raison d'une détérioration précoce de la réserve ovarienne. Le conseil génétique est indispensable chez ces patientes, car les grossesses spontanées ne sont pas rares, même en cas d'altération de la réserve ovarienne, et peuvent conduire à la naissance d'enfants atteints d'un syndrome de l'X fragile.

Le Poulennec T et al. Ann Endocrinol (Paris). 2024 ; PMID 38702011

### **Premature ovarian insufficiency**

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une cause d'infertilité et de dysfonctionnement endocrinien chez la femme, définie par une perte d'activité ovarienne normale et prévisible avant l'âge de 40 ans. L'IOP est cliniquement caractérisée par une aménorrhée (primaire ou secondaire) avec des taux circulants élevés d'hormone folliculo-stimulante. Cette condition peut survenir en raison d'interventions médicales telles que la chirurgie ovarienne ou le traitement d'un cancer, de maladies métaboliques et lysosomales, d'infections, d'anomalies chromosomiques et de maladies auto-immunes. Au moins 1 femme sur 100 est concernée par l'IOP, dont 1 sur 1 000 avant l'âge de 30 ans. Des preuves substantielles suggèrent une base génétique à l'IOP. Au cours des 10 dernières années, d'énormes progrès ont été réalisés dans la connaissance des gènes impliqués dans les IOP même si la cause de l'IOP reste encore inconnue chez la plupart des patientes.

Touraine P et al. Nat Rev Dis Primers. 2024 ; PMID 39266563

### **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 prématurée (IOP) avec une pénétrance incomplète. Dans cette étude,

la taille des répétitions CGG a été étudiée parmi 1 095 femmes présentant une réserve ovarienne diminuée ou une IOP.

Les résultats suggèrent que le risque d'IOP est le plus élevé dans la plage médiane des répétitions CGG. D'autres études 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. 2024 ; PMID 37987117

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

L'étude de l'ensemble de la région codante du gène NOBOX par séquençage de nouvelle génération dans une cohorte de 810 patientes atteintes d'IOP 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. 2024 ; PMID 37921973

### **Biallelic FANCA variants detected in sisters with isolated premature ovarian insufficiency**

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une forme courante d'infertilité féminine affectant jusqu'à 4 % des femmes et est caractérisée par une aménorrhée avec des gonadotrophines élevées, avant l'âge de 40 ans. Les ovocytes nécessitent une cassure et une réparation contrôlées de l'ADN pour la recombinaison homologue et le maintien de leur intégrité. La perturbation biallélique du gène de réparation des dommages à l'ADN

(FANCA) est une cause fréquente de l'anémie de Fanconi, un syndrome caractérisé par une insuffisance médullaire, une prédisposition au cancer, des anomalies physiques et des IOP. Il existe un débat en cours sur le rôle des variants hétérozygotes de FANCA dans la pathogenèse des IOP, avec des preuves insuffisantes pour un lien de causalité.

Cette étude a identifié des variants bialléliques de FANCA chez des sœurs françaises présentant un IOP, y compris un nouveau variant faux-sens de signification incertaine et une délétion probablement pathogène. Les études fonctionnelles n'ont indiqué aucun effet perceptible sur la sensibilité aux dommages de l'ADN dans les lymphoblastes des patientes. Ces nouveaux variants de FANCA apportent une preuve supplémentaire que la perte hétérozygote d'un allèle est insuffisante pour provoquer une sensibilité aux dommages à l'ADN et une IOP. Il est possible les délétions intragéniques, relativement courantes dans FANCA puissent passer inaperçues sans analyse minutieuse.

Tucker EJ et al. Clin Genet. 2024 ; PMID 38779778

### **A Human Homozygous HELQ Missense Variant Does Not Cause Premature Ovarian Insufficiency in a Mouse Model**

La perturbation de la méiose et des gènes de réparation de l'ADN est associée à des troubles de la fertilité féminine comme l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Dans cette étude, il a été identifié un variant faux-sens homozygote dans le gène HELQ (c.596 A>C; p.Gln199Pro) grâce au séquençage complet de l'exome chez une patiente ayant une IOP. HELQ est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN et joue un rôle crucial dans la réparation des liaisons croisées de l'ADN. Elle a été associée au maintien des cellules germinales, à la fertilité et à la suppression des tumeurs chez la souris. Pour explorer l'association potentielle du variant HELQ avec l'IOP, CRISPR/Cas9 a été utilisé pour créer un modèle de souris

knock-in hébergeant l'équivalent du variant HELQ humain identifié chez la patiente ayant une IOP. Ces souris n'ont montré aucun phénotype perceptible, avec des niveaux de fertilité, des caractéristiques histologiques et un développement folliculaire similaires à ceux des souris de type sauvage. Malgré l'absence d'effets observables chez la souris, le rôle potentiel de HELQ dans la fertilité humaine, notamment dans le contexte d'IOP, ne doit pas être écarté. Des études plus vastes englobant diverses populations ethniques et des approches fonctionnelles alternatives seront nécessaires pour examiner plus en détail le rôle de HELQ dans l'IOP.

Bakhshalizadeh S et al. Genes (Basel). 2024 ; PMID 38540391

## HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES

### Phase 3 Trial of Crinicerfont in Pediatric Congenital Adrenal Hyperplasia and Phase 3 Trial of Crinicerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia

L'équilibre thérapeutique dans l'hyperplasie congénitale des surrénales avec les molécules actuellement disponibles est difficile à obtenir. Les conséquences principales chez les enfants sont une prise de poids et une altération de la croissance avec réduction de taille adulte finale. Chez l'adulte le syndrome métabolique et les troubles de la fertilité sont au premier plan.

De nouvelles thérapeutiques permettant d'optimiser cet équilibre thérapeutique sont donc nécessaires. Celles ciblant directement la stimulation des surrénales et la production des androgènes surrénaliens sont les plus attendues.

Le CRF contrôle la sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes hypophysaires et a d'autres actions dans le système nerveux central et certains organes périphériques.

Deux récepteurs du CRF (CRF-R1 et CRF-R2) relaient les différentes actions du CRF. C'est le

CRF-R1 qui est impliqué dans le contrôle de la sécrétion d'ACTH.

La recherche pharmaceutique a abouti à la production d'antagonistes non peptidiques du CRF en cours d'investigation clinique.

Dans une étude de phase 2, le crinécérfont antagoniste oral du CRF-R1, permet de réduire la production d'ACTH, de 17 OH-progestérone et androstènedione de plus de 60 % chez les adultes atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase.

L'étude de phase 3 a confirmé cette baisse des androgènes, et a permis de réduire de 27 % (placebo 10 %) la dose quotidienne de glucocorticoïdes nécessaires au contrôle de la sécrétion d'androgènes à 24 semaines de traitement chez l'adulte.

L'étude de phase 3 chez l'enfant avait pour objectif principal une diminution des concentrations d'androstènedione après 4 semaines de traitement. L'objectif secondaire était le pourcentage de diminution des besoins en glucocorticoïdes, tout en maintenant un bon contrôle des androgènes plasmatiques, au bout des 28 semaines.

A la 4ème semaine de l'étude, le taux d'androstènedione était considérablement réduit dans le groupe crinécérfont (-1.97 ng/mL) alors qu'il avait augmenté dans le groupe placebo (+0.71 ng/mL).

À la semaine 28 de l'étude, la dose moyenne de glucocorticoïdes avait pu être significativement diminuée de 18%, tout en maintenant le contrôle des androgènes, dans le groupe traité alors qu'il avait augmenté de 5,6 % avec le groupe placebo.

Les principaux effets secondaires qui ont été notés durant l'étude étaient céphalées, fièvre et vomissements, sans différence significative entre les deux groupes.

La poursuite des deux essais de phase 3 et les résultats en termes de perte de poids, qualité de vie et reprise d'une vitesse de croissance optimale pour les enfants sont attendus avec impatience.

Restera à étudier les effets au long cours, sur le poids, la minéralisation osseuse, les inclusions testiculaires et l'impact psycho-comportemental.

Au final, ce traitement représente une vraie avancée thérapeutique pour les patients atteints d'HCS.

Sarafoglou K et al. N Engl J Med. 2024 ; PMID 38828945

Auchus RJ et al. N Engl J Med. 2024 ; PMID 38828955

### **Consensus statement by the French Society of Endocrinology (SFE) and French Society of Pediatric Endocrinology & Diabetology (SFEDP) for the diagnosis of Cushing's syndrome: Genetics of Cushing's syndrome**

Le syndrome de Cushing est causé par une surproduction de cortisol, entraînant une exposition anormale et prolongée à cette hormone. La cause la plus fréquente est la maladie de Cushing, tandis que les étiologies d'origine surrénalienne sont plus rares. Les connaissances sur la génétique du syndrome de Cushing, et en particulier sur les causes surrénaliennes, ont considérablement progressé au cours des 10 dernières années, notamment grâce aux avancées techniques dans le séquençage à haut débit.

Cette étude, menée par un groupe d'experts de la Société Française d'Endocrinologie et de la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, a analysé la littérature concernant les altérations génétiques germinales prédisposant au développement du syndrome de Cushing. Cette analyse a permis d'élaborer un consensus sur le dépistage génétique de la maladie de Cushing et du syndrome de Cushing d'origine surrénalienne.

L Martinerie et al. Ann Endocrinol (Paris). 2024 ; PMID 38253221

### **A novel mutation in the NR3C1 gene associated with reversible glucocorticoid resistance**

Objectif : La résistance aux glucocorticoïdes est une maladie endocrinienne rare causée par des variants du gène NR3C1, qui code pour le récepteur des glucocorticoïdes (GR). Nous avons identifié un nouveau variant hétérozygote (GRR569Q) chez un patient présentant un syndrome inhabituel de résistance réversible aux glucocorticoïdes.

Méthodes : Nous avons réalisé une caractérisation fonctionnelle ex vivo du variant sur des fibroblastes du patient et in vitro via une transfection transitoire dans des cellules HEK 293T indifférenciées, afin d'évaluer l'activité transcriptionnelle, l'affinité et la translocation nucléaire. L'impact du variant sur la structure tertiaire du domaine de liaison au ligand a été étudié par modélisation 3D.

Résultats : Le patient présentait initialement un adénome surrénalien avec une sécrétion autonome modérée de cortisol et des niveaux indétectables d'ACTH (hormone corticotrope). Six mois après la chirurgie, les investigations biologiques ont montré une élévation du cortisol et de l'ACTH (cortisol libre urinaire : 114 µg/24 h ; ACTH : 10,9 pmol/L) sans symptômes cliniques, évoquant un syndrome de résistance aux glucocorticoïdes. La caractérisation fonctionnelle du GRR569Q a montré une diminution de l'expression des gènes cibles (en réponse à 100 nM de cortisol : SGK1 contrôle +97 % vs patient +20 %,  $P < 0,0001$ ) et une translocation nucléaire altérée dans les fibroblastes du patient par rapport au contrôle. Des observations similaires ont été faites dans les cellules transfectées transitoirement, mais des concentrations plus élevées de cortisol ont permis de surmonter la résistance aux glucocorticoïdes. Le GRR569Q a montré une affinité réduite pour le ligand (Kd GRWT : 1,73 nM vs GRR569Q : 4,61 nM). La modélisation de la structure tertiaire suggère une perte de liaisons hydrogène entre H3 et la boucle H1-H3.

Conclusion : Il s'agit de la première description d'un syndrome de résistance réversible aux glucocorticoïdes avec un rétrocontrôle négatif effectif sur les cellules corticotropes, lié à une augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol due au développement d'une sécrétion autonome modérée de cortisol.

Laulhé M et al. Eur J Endocrinol. 2024 ; PMID 38584335

### **Characterization of a novel variant in the NR3C1 gene: differentiating glucocorticoid resistance from Cushing Syndrome**

Introduction : Le syndrome de résistance primaire généralisée aux glucocorticoïdes (SRGG) est une maladie endocrinienne rare causée par des variants perte de fonction du gène NR3C1 codant pour le récepteur des glucocorticoïdes. Nous décrivons un nouveau variant faux sens hétérozygote (NM\_000176.3, c.1330T>G, p.Phe444Val) dans le domaine de liaison à l'ADN.

Cas clinique : Des concentrations élevées de cortisol libre dans les urines ont été détectées chez un homme de 59 ans avant une chirurgie bariatrique (IMC 39,9 kg/m<sup>2</sup>). Son hypertension artérielle, apparue précocément était bien contrôlée. Le test de suppression à la dexaméthasone à faible dose était pathologique, mais les taux d'ACTH et de cortisol salivaire à minuit étaient normaux. Le patient a été initialement orienté vers une chirurgie transphénoïdale pour un diagnostic présumé de maladie de Cushing. Il s'est présenté dans le service à l'âge de 68 ans, lorsque le diagnostic clinique de SRGG a été établi.

Méthodes : La caractérisation fonctionnelle du variant a été réalisée ex vivo par des essais de transfection transitoire dans des cellules HEK 293T afin d'évaluer l'activité transcriptionnelle et la translocation nucléaire.

Résultats : Le variant a montré un manque d'activité transcriptionnelle (GRWT : 91,5 [80,5 ; 101,2] vs. GRF444V : 1,0 [1,0 ; 1,0]) malgré une translocation nucléaire efficace en réponse à la dexaméthasone, ce qui suggère

un défaut de liaison à l'ADN du variant. Ces résultats sont discutés à la lumière des cas de SGRR précédemment rapportés.

Conclusion : Nous avons décrit une nouvelle mutation hétérozygote du gène NR3C1 associée à un SRGG primaire. Ce cas souligne l'importance de la sensibilisation aux caractéristiques cliniques et de laboratoire de cette maladie rare, afin de permettre un diagnostic précoce et d'éviter des procédures diagnostiques et thérapeutiques inutiles et potentiellement dangereuses.

Laulhé M et al. J Clin Endocrinol Metab. 2024 ; PMID 39607699

### **Plasma 21-deoxycortisone: a sensitive additive tool in 21-hydroxylase deficiency in newborns**

Bien que la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) ait toujours été le stéroïde dosé dans le diagnostic du déficit congénital en 21-hydroxylase (CAH-21D), son métabolite C11-hydroxylé, le 21-désoxycortisol (21DF), qui est strictement d'origine surrénalienne, est testé en parallèle dans cette pathologie. Ce stéroïde (21DF) est oxydé par la 11bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 en 21-désoxycortisone (21DE). Dans le contexte des tests de confirmation CAH-21D, des facteurs de confusion (tels que l'admission en unité de soins intensifs, le stress, la prématurité, l'échantillonnage précoce et les variations du développement sexuel) peuvent interférer avec l'interprétation des biomarqueurs de référence (17OHP et 21DF). Ses concentrations tissulaires étant particulièrement élevées dans le placenta, il a été émis l'hypothèse que la quantification du 21DE en période néonatale pourrait être un biomarqueur intéressant en complément de la 17OHP et du 21DF. Pour vérifier cette hypothèse, un nouveau test a été développé, basé sur la spectrométrie de masse pour le 21DE dans le sérum et a été appliqué aux nouveau-nés dépistés pour un CAH-21D. Le 21DE semble être un nouveau biomarqueur sensible et spécifique de CAH-21D chez les nouveau-nés.

Fiet J et al. Eur J Endocrinol. 2024 ;  
PMID 39137138

### **Cardiometabolic Aspects of Congenital Adrenal Hyperplasia**

Le traitement de l'hyperplasie surrénalienne congénitale (HCS) classique vise à remplacer les hormones déficientes et à réduire l'excès d'androgènes. Cependant, même à l'ère du diagnostic précoce et de la substitution hormonale à vie, l'HCS est toujours associée à de nombreuses complications ainsi qu'à une mortalité accrue. Le but de cet article était faire une revue concernant le risque cardiométabolique chez les patients atteints d'HCS. Le risque a été comparé à celui d'autres formes d'insuffisance surrénalienne. Les articles examinés, dont la plupart ont été publiés récemment, ont fourni des résultats contradictoires, qui peuvent s'expliquer en partie par des différences dans les critères d'inclusion et le traitement, par la petite taille des échantillons et par les interactions gènes-environnement. Cependant, de nombreuses études ont montré que la présence d'HCS est associée à un risque accru de prise de poids, d'aggravation de la sensibilité à l'insuline, d'hypertension artérielle, de dysfonctionnement endothélial, de modifications athéroscléreuses précoces de la paroi vasculaire et de dysfonctionnement diastolique ventriculaire gauche.

Ces complications ont été rapportées plus systématiquement chez les patients atteints d'HCS classique que chez les patients avec une HCS non classique et étaient en partie liées à des anomalies hormonales et fonctionnelles associées à ce trouble et/ou à l'impact d'un surtraitement ou d'un sous-traitement. Une analyse des études disponibles suggère que les personnes atteintes d'HCS classique présentent un risque cardiométabolique accru.

L'excès de morbidité cardiovasculaire et métabolique est probablement multifactoriel, lié à un traitement excessif par les glucocorticoïdes, à un traitement hormonal

substitutif surrénalien imparfait, à un excès d'androgènes. Les effets cardiométaboliques des nouvelles approches thérapeutiques nécessitent de futures études ciblées.

Krysiak R et al. Endocr Rev. 2024 ; PMID 39240753

### **Comparison of modified-release hydrocortisone capsules versus prednisolone in the treatment of congenital adrenal hyperplasia**

La prednisolone et la prednisonne sont des options thérapeutiques pour les adultes atteints d'hyperplasie surrénalienne congénitale (HCS) ; cependant, il n'existe pas de comparaison randomisée entre la prednis(ol)one et l'hydrocortisone. Cette étude randomisée a comparé l'efficacité de la prednis(ol)one par rapport à l'hydrocortisone à libération modifiée (MRHC) à même dose équivalente d'hydrocortisone.

Rees DA et al. Endocr Connect. 2024 ; PMID 38934378

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

Profil glycémique chez les enfants atteints d'hyperplasie congénitale classique des surrénales : données issues de la surveillance continue du glucose

Il existe peu de données sur la prévalence de l'hypoglycémie asymptomatique et sur les profils glycémiques des enfants atteints de forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). L'objectif de cette étude observationnelle longitudinale monocentrique (service d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital Necker) était de calculer, grâce à une mesure en continu du glucose dans le tissu sous-cutané (CGM) le pourcentage de temps passé en hypoglycémie légère (<70 mg/dL), en hypoglycémie modérée (<65 mg/dL) et sévère (<54 mg/dL). Onze enfants (6 filles ; âge 3,1 ans [1,4, 5,1]) avec un diagnostic

génétiq ue d'HCS classique traités par hydrocortisone (dose moyenne de 13,7 mg/ m2/j (12,4-15) en 3 prises) et fludrocortisone ont été inclus entre janvier 2020 et Décembre 2022. Sept des 11 participants ont également été prélevés pour un cycle ACTH/ Cortisol de 24h. Les patients ont passé 9,5 % (5,3-25,5) du temps total <70mg/dL , avec 9,5 % (1,3- 21,0) et 0,2 % (0,1- 1,5) en dessous de 65mg/dL et 54 mg/dL, respectivement. Le pourcentage de temps en hypoglycémie légère était de 17,0 % [7,0- 54,0] et de 15 % [6,8- 24] pendant les tranches horaires de 22 h à 7 h et de 7 h à 16 h respectivement, alors qu'il diminuait significativement pendant la période de 16 h à 22 h (2 % [1,1, 16,7]) (p = 0,006 et p = 0,003). Durant la tranche horaire 22h-7h, la glycémie était <65 mg/dl durant les 2/3 du temps passé en hypoglycémie (10,9%), suggérant que les enfants ont passé environ 1h par nuit en hypoglycémie modérée.

Le profil de la cortisolémie des 7 patients ayant réalisés le cycle était parallèle à la courbe de glycémie avec un nadir du taux de cortisol à 7 heures du matin (0.72 µg/dl (0.45, 1.0)) et un pic d'ACTH correspondant (31.9 ng/L (5.45, 186.4)) anticipant l'hypoglycémie matinale.

L'analyse de régression a montré qu'un temps plus élevé passé en hypoglycémie légère pendant la nuit était associé à une concentration de cortisol plus faible le matin (p=0,012) après ajustement pour l'âge, l'IMC et le sexe

Dans cette étude, l'utilisation de la CGM a démontré une altération de la glycémie chez les enfants atteints de formes classiques d'HCS, avec une prévalence d'hypoglycémie légère et modérée pendant la nuit, parallèlement à une réduction du taux de la cortisolémie nocturne. Le CGM pourrait être utile dans le suivi des enfants avec HCS et aider à ajuster la dose d'HC chez les plus jeunes.

Galderisi A et al. Eur J Endocrinol. 2024 ; PMID 38668689

## VARIATIONS DU DÉVELOPPEMENT DES ORGANES GÉNITAUX ET DES GONADES

### Variations du développement génital

#### Long-term outcomes in non-CAH 46, XX DSD

Cette revue vise à fournir un aperçu des données actuelles sur le suivi à long terme des patients atteints de DSD non-CAH 46,XX, en abordant les sujets suivants : qualité de vie, identité de genre, fertilité et sexualité, effets osseux et cardiométaboliques, risque de cancer et mortalité.

Grouthier V et Bachelot A. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 ; PMID 38752171

## SYNDROMES RARES POUR TOUTES LES PATHOLOGIES

### Syndrome de Noonan

#### Novel therapeutic perspectives in Noonan syndrome and RASopathies

Nous explorons, dans cette étude, de nouvelles approches thérapeutiques pour le syndrome de Noonan et d'autres RASopathies. Ces pathologies, résultant de mutations génétiques, perturbent la voie de signalisation RAS/MAPK et entraînent des anomalies congénitales ainsi que des troubles multiorganiques.

Parmi les traitements étudiés, nous mettons en avant les inhibiteurs de MEK, tels que le tramétinib et le selumetinib. Déjà utilisés pour certaines indications oncologiques, ces molécules montrent un potentiel prometteur dans le traitement des complications cardiaques et lymphatiques liées au syndrome de Noonan. De plus, nous étudions de nouveaux inhibiteurs ciblant la protéine SHP2, un acteur clé dans la suractivation de la voie RAS/MAPK, actuellement en phase de développement.

Ces avancées ouvrent la voie à une médecine de précision, mieux adaptée aux mutations spécifiques des patients. Cependant, nous soulignons les défis liés à la complexité intrinsèque de ces voies biologiques et à la variabilité des réponses thérapeutiques, qui nécessitent la conduite d'essais cliniques rigoureux pour valider ces approches.

Saint-Laurent C et al. Eur J Pediatr. 2024 ;  
PMID 37863846

## Syndrome de Silver-Russel

### Multi-locus imprinting disturbance (MLID): interim joint statement for clinical and molecular diagnosis

Une recherche bibliographique exhaustive a été menée et a permis d'identifier plus de 100 articles, qui ont servi de base aux discussions de deux groupes de travail axés sur le diagnostic clinique (n=12 membres) et les tests moléculaires (n=19 membres). Puis lors d'une réunion en présentiel entre les experts et quatre représentants d'associations de patients, les conclusions suivantes ont été publiées :

Les maladies liées à l'empreinte parentale résultent d'une altération de l'expression des gènes dits soumis à empreinte. Ceux-ci ont la particularité d'être exprimés préférentiellement à partir d'un seul des deux allèles (soit l'allèle paternel, soit l'allèle maternel) suite à une méthylation différentielle de l'ADN.

Un sous-groupe de patients atteints de maladies liées à l'empreinte parentale présente des modifications de la méthylation de l'ADN au niveau de plusieurs régions soumises à empreinte : cette atteinte a été appelée atteinte multilocus (MLID pour multilocus imprinting disorder). La MLID est reconnue dans la plupart des maladies liées à l'empreinte parentale, mais pas dans tous, et se retrouve également chez des individus présentant des caractéristiques cliniques atypiques ; la présence d'une MLID modifie parfois, la prise en charge ou le pronostic de la personne affectée. Certains rares cas de MLID sont causés par des variants génétiques impliqués dans la mise en place ou le maintien de l'empreinte. Ces variants sont identifiés non pas chez les patients mais chez leurs mères, ce qui a des implications en terme de conseil génétique.

À la lumière des données disponibles et du consensus des experts, nous avons formulé 16 propositions et 8 recommandations à titre d'orientation provisoire pour le diagnostic clinique et moléculaire de la MLID.

Mackay DJG et al. Clin Epigenetics. 2024 ;  
PMID 39090763

## Perinatal features of children with Silver-Russell syndrome due to 11p15 loss of methylation

Un diagnostic de syndrome de Silver-Russell (SRS), responsable d'un retard de croissance fœtale, est envisagé pour les patients présentant au moins quatre critères du Netchine-Harbison clinical scoring system (NH-CSS). Certains items du NH-CSS ne sont pas évaluables avant l'âge de 2 ans. L'objectif était de déterminer les caractéristiques périnatales des enfants atteints de SRS afin de permettre un diagnostic précoce.

Nous avons comparé rétrospectivement les caractéristiques périnatales des enfants atteints de SRS avec celles des nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) en raison d'une insuffisance placentaire (PI).

Le diagnostic de SRS doit être évoqué en période néonatale pour les nouveau-nés SGA avec un retard de croissance présent dès le deuxième trimestre de la grossesse, une taille de naissance <-3 SDS et une macrocéphalie relative. Les anomalies Doppler, classiquement utilisées pour orienter la cause du SGA vers l'insuffisance placentaire, n'éliminent pas le diagnostic de SRS.

Darneau D et al. Front Pediatr. 2024 ;  
PMID 38638586

## Silver-Russell Syndrome

Recommandations internationales sur le diagnostic moléculaire du syndrome de Silver Russell, réactualisées en 2024.

Saal HM et al. GeneReviews® [Internet]. 2024 ; PMID 20301499

## Syndromes avec Croissance excessive Syndrome de Cloves

### PIK3CA- Related Disorders : From disease mechanism to evidence-based-treatments review)

Maladies liées à PIK3CA: de la physiopathologie à des traitements ciblés

Initialement identifiées dans le cancer, les mutations de gain de fonction du gène PIK3CA sont également détectées dans

des maladies malformatives identifiées catégorisées comme des troubles liés à PIK3CA (PRD). Au cours de la dernière décennie, de nouvelles approches ont permis aux chercheurs d'élucider la physiopathologie des PRD et de découvrir de nouvelles options thérapeutiques. En quelques années seulement, grâce à des efforts importants de recherche à l'échelle mondiale, les PRD sont passées du statut de maladies incurables à celui de troubles chroniques accessibles à des thérapies ciblées. Cependant, de nouveaux défis sont apparus, tant pour les médecins que pour les chercheurs. Des zones d'incertitude subsistent dans notre compréhension des PRD, notamment en ce qui concerne la relation entre le génotype et le phénotype, les mécanismes sous-jacents au mosaïcisme et les processus impliqués dans la communication intercellulaire. Le paysage clinique et biologique des PRD étant en constante évolution, cette revue vise à résumer les connaissances actuelles concernant PIK3CA et son rôle dans les maladies humaines non malignes, depuis les mécanismes moléculaires jusqu'aux traitements fondés sur des données physiopathologiques.

Morin GM et al. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2024 ; PMID 38316164

### **PIK3CA inhibition in models of proliferative glomerulonephritis and lupus nephritis**

Inhibition de PIK3CA dans des modèles de glomérulonéphrite proliférative et de néphrite lupique

Le syndrome de Cloves, ou syndrome de surcroissance dysharmonieuse, est dû à une mutation du gène PIK3CA. Ce gène, présent dans toutes les cellules, régule la croissance et la multiplication des cellules normales. Une mutation sur ce gène entraîne un excès de prolifération de cellules et de tissus dans l'organisme. Bien identifiée dans le syndrome de Cloves, la mutation du gène PIK3CA se retrouve aussi dans d'autres pathologies.

L'histoire de cette découverte débute lorsque qu'un patient atteint du syndrome de Cloves

et suivi par le Pr G. Canaud, également néphrologue, développe une insuffisance rénale sévère secondairement à une glomérulonéphrite proliférative. En cherchant la cause de cette glomérulonéphrite, le Pr G. Canaud et son équipe mettent en évidence la présence d'une mutation du gène PIK3CA dans certaines cellules rénales du patient.

Partant de cette identification, l'équipe de recherche crée un modèle pré-clinique de souris porteuses de cette mutation PIK3CA dans certaines cellules du rein. Les chercheurs observent alors que les souris développent une glomérulonéphrite proliférative semblable à celle du patient et est améliorée par un traitement par alpelisib.

Forts de ces premiers résultats, les chercheurs poussent ensuite leurs investigations en s'intéressant à d'autres formes de glomérulonéphrites prolifératives ne portant pas de mutation génétique de PIK3CA telle qu'au cours du lupus. En utilisant des techniques de laboratoire très sophistiquées, l'équipe a pu montrer que PIK3CA était excessivement activées dans certaines cellules rénales et que ce gène jouait un rôle clé dans le développement de la glomérulonéphrite proliférative telles qu'observées au cours du lupus avec atteinte rénale. La délétion génétique de PIK3CA dans certaines cellules rénales ou son inhibition pharmacologique par de l'alpelisib permet d'améliorer la fonction rénale et les lésions de glomérulonéphrite proliférative dans ces modèles expérimentaux de glomérulonéphrite.

Cette découverte des mécanismes en jeu dans différentes formes d'une maladie rénale assez répandue, et l'utilisation potentielle d'inhibiteurs pharmacologiques de PIK3CA ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Yamaguchi J et al. J Clin Invest. 2024 ; PMID 38842935

### **Sotorasib for Vascular Malformations Associated with KRAS G12C Mutation**

Sotorasib, un traitement pour les malformations vasculaires associées à la mutation KRAS G12C

Une malformation artérioveineuse (MAV) résulte de connexions anormales entre les artères et les veines. Les MAV sont fréquemment associées à des symptômes de type douleurs, saignements, insuffisance cardiaque, déformité esthétique ou à des compressions d'organes. Ces malformations progressent en général au fil du temps. Les MAV sont dans la plupart des cas d'origine génétique, soit "germinales" donc familiales, soit sporadiques dues à une mutation génétique localisée. Dans nombre de ces derniers cas, le gène responsable est le gène KRAS, un gène impliqué dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. Il existe différents types de mutation KRAS. Pour le moment, aucun traitement médicamenteux n'est approuvé dans ces pathologies.

Le sotorasib, développé par le laboratoire Amgen, est un médicament anticancéreux utilisé pour traiter un type de cancer du poumon, le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant une mutation du gène KRAS, la mutation KRAS G12C. Le médicament cible ainsi de manière sélective la protéine KRAS p.G12C.

Les équipes du Pr Canaud ont identifié la présence d'une mutation KRAS G12C chez deux patients adultes ayant des MAV sévères et sans ressource thérapeutique. Ils ont alors décidé de créer deux modèles de souris développant des malformations vasculaires secondaires à une mutation KRAS G12C afin de mieux comprendre la physiopathologie de ces malformations. Les modèles précliniques ont en grande partie récapitulé les malformations observées chez l'homme. Grâce à ces deux modèles, ils ont ensuite testé et démontré l'efficacité du sotorasib pour prévenir le développement des malformations vasculaires et améliorer significativement la survie des souris.

Fort de ces résultats, le Pr Canaud a obtenu une autorisation d'utilisation du sotorasib par le laboratoire Amgen pour l'administrer à ces deux patients dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique.

Ce travail démontre l'intérêt d'obtenir un diagnostic moléculaire pour ce type de maladies rares et la possibilité de

repositionner des médicaments très ciblés développés pour d'autres indications, comme les chercheurs l'avaient fait précédemment pour l'alpelisib dans le syndrome de CLOVES et les syndromes apparentés.

Ces résultats devront être confirmés par des études à venir sur un nombre plus important de patients. Ces repositionnements médicamenteux ouvrent de nouveaux champs thérapeutiques, en particulier pour les MAV, pour lesquelles ces médicaments pourraient être combinés à une prise en charge chirurgicale ou en radiologie interventionnelle.

Fraissenon A et al. N Engl J Med. 2024 ; PMID 39018528

## Syndromes avec Croissance excessive Syndrome de Cloves

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

L'objectif de cette étude était de caractériser, l'expérience et les besoins des patients et/ou de leurs parents autour de l'annonce du diagnostic d'une maladie rare afin d'assurer une qualité optimale des soins. Des questionnaires ont été remplis par 391 patients et 223 parents.

Les pathologies suivantes ont été associées à au moins 30 réponses : Maladie d'Addison, formes classiques d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), syndrome de Russell-Silver, syndrome de Cushing, acromégalie et craniopharyngiome. Globalement, certaines modalités d'annonce ont été jugées favorablement par les patients : l'empathie du médecin, la disponibilité et l'utilisation de termes clairs, la présence de la famille au moment de l'annonce.

En revanche, un manque de prise en charge psychologique et de documents d'information a été signalé, ainsi que certaines procédures inadéquates comme l'annonce par courrier postal.

Rahabi H et al. Ann Endocrinol (Paris). 2024 ; PMID 37951412

# Protocoles de recherche clinique en cours

## INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE Insuffisance antéhypophysaire congénitale

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.

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.

Fin de période d'inclusion le 2 avril 2024.

## THYROÏDE Insuffisance thyroïdienne congénitale

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 souris in vivo. L'exposition au cocktail de PE entraîne un dysfonctionnement à long terme de la thyroïde, avec une forte différence entre les mâles et les femelles. Le mélange de PE chez les femelles entraîne une hyperactivation de la glande thyroïde pour compenser une diminution de la T4. L'action du mélange de PE chez les mâles a eu un impact sur le stress oxydatif. Ce travail a été présenté à l'ETA (European Thyroid Association à Athènes en septembre 2024) sous forme d'un poster.

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

### **Projet génétique et nouveaux modèles**

Dans le cadre de nos recherches sur la génétique des hypothyroïdies congénitales et de la mise en place de nouveaux modèles d'études de cette pathologie, l'équipe du Pr Michel Polak a obtenu un financement de l'Agence Nationale de la Recherche. Ce projet (THYMIGENE) permettra de trouver de nouveaux gènes ou de nouveaux facteurs génétiques de susceptibilité de l'hypothyroïdie congénitale

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

### **Projet de mise en place d'organoïdes thyroïdiens**

Nous avons au laboratoire mis en place 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 caractérisation de cette culture 3D montre une production intra-colloïdale de thyroglobuline et une organisation folliculaire avec les marqueurs spécifique et précoce des cellules thyroïdiennes folliculaires.

Bourse SFE : "Allocation de Recherche en Endocrinologie RECORDATI/SFE (pour 1 an) de 30 000 €" décernée en 2024 par la SFE pour son projet intitulé "Mise en place d'organoïdes thyroïdiens fœtaux comme modèle d'étude de l'hypothyroïdie congénitale"

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

## **Syndrome de Turner**

### **Analyse du suivi aortique des patientes enceintes avec un syndrome de Turner après don d'ovocyte**

INTRODUCTION : Les grossesses chez les femmes avec un syndrome de Turner (ST) sont à haut risque, en raison d'éventuelles pathologies cardiovasculaires et/ou hépatiques. Ainsi, une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale a été créée pour valider les projets de grossesse chez ces femmes avec des cardiologues, des gynéco-obstétriciens, et des endocrinologues. Cette RCP est coordonnée par le centre constitutif CRESCENDO de l'hôpital Saint-Antoine. Les résultats à 5 ans ont été présentés en communication orale lors du congrès de la Société Française d'Endocrinologie.

METHODE : Etude observationnelle des patientes présentées en RCP de 06/2019 à 04/2024 avec évaluation de l'issue des grossesses, la survenue d'événements obstétricaux, et du diamètre aortique.

**RESULTAT** : Cent trente-cinq patientes ont été présentées en RCP : 104/135 (77%) femmes ont reçu un avis favorable en première intention. Un avis défavorable a été donné pour un antécédent de chirurgie cardiaque (n=8), une dilatation aortique sévère (n=20) ou des anomalies hépatiques (n= 2). Un avis n'a pas été donné en raison d'un souhait d'adoption. Quarante-trois femmes ont eu 83 grossesses avec 30 (36%) fausses-couches spontanées (FCS), 1 grossesse extra-utérine, 1 mort fœtale in-utéro, 1 interruption médicale de grossesse et 43 (52%) enfants vivants. Six grossesses sont en cours. Les complications obstétricales observées sont 4 hématomes rétro-placentaire, 8 cas d'hypertension artérielle, 4 pré-éclampsies et 5 diabètes gestationnels. Le diamètre aortique est resté stable pour les 23 patientes évaluées avant et après la grossesse. Aucun évènement cardiovasculaire majeur n'a été observé.

**CONCLUSION** : Cette étude rapporte peu d'évènements graves lors des grossesses chez les femmes avec un ST, en particulier pas de dilatation aortique. Cependant, le taux de FCS est très élevé. Un suivi multidisciplinaire de ces femmes reste important.

L'article est en cours de rédaction, avec intégration d'un nombre plus élevé de patientes.

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

**Etude de la qualité de vie sexuelle des patientes avec un syndrome de Turner par rapport à celle de femmes ayant une IOP non liée à 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.**

Le syndrome de Turner (ST) est une maladie rare qui touche 1/2500 femmes. Il se définit par une perte complète ou partielle d'un

chromosome X associée à des signes cliniques. Les signes les plus fréquents sont une petite taille et une insuffisance ovarienne primaire (IOP). L'insuffisance ovarienne primaire est présente chez 95 % des patientes atteintes de TS. Cliniquement, les patientes présentent une aménorrhée avec des taux de FSH élevés (> 25 UI/L), avant l'âge de 40 ans. Dans la plupart des cas, les patientes reçoivent un traitement hormonal de substitution. Parmi les patientes atteintes d'IOP, le ST est présent dans moins de 10 % des cas. L'IOP peut donc survenir chez des patientes dont le caryotype est normal, donc sans ST.

Des données dans la littérature suggèrent une altération de la fonction sexuelle chez les patients atteints de ST. L'objectif principal de SEXATURN est d'évaluer la fonction sexuelle et la qualité de la sexualité chez les patients atteints de ST à l'aide d'un questionnaire, le Female Sexual Function Index 6 (FSFI-6).

L'objectif secondaire est de comparer la qualité sexuelle des patientes atteintes de ST à celle des patientes présentant une IOP non liée au ST. Le dernier objectif est d'optimiser la qualité de vie des patients atteints de ST et d'améliorer, si nécessaire, le soutien psychologique de ces patients. Un total de 306 patientes ont été incluses, 157 avec un ST et 149 avec une IOP. Il a été possible d'obtenir des questionnaires complets pour 99 femmes avec un ST et 106 femmes avec une IOP. Les résultats sont en cours d'analyse.

Cette étude a été réalisée par l'équipe de St Antoine du Pr Christin-Maitre, en particulier par le Dr Eugénie de Paillette.

## **Insuffisance ovarienne prématurée**

**QTROP : 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.

Investigateur principal, Pr A Bachelot,  
Hôpital La Pitié Salpêtrière

Ingénieur de Recherche hospitalier :  
Jérôme DULON, jerome.dulon@aphp.fr

### **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.

### **Hyperplasie congénitale des surrénales**

**Global Safety and Efficacy Registration Study of Crinicerfont in Pediatric Patients With Classic Congenital Adrenal**

### **Hyperplasia (CAHtalyt Pediatric Study) (ClinicalTrials.gov ID NCT04806451) –**

Poursuite de l'étude de Phase 3 randomisée en double aveugle sur 28 semaines et publiée (PMID: 38828945), par une étude en ouvert sur 24 semaines chez 103 enfants HCS âgés de 2 à 17 ans.

### **A Block-and-Replace Therapy With Osilodrostat and Concomitant Glucocorticoid Replacement (ClinicalTrials.gov ID NCT06430528) – Centre investigateur du projet de recherche**

Ce projet de recherche (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT06430528) est une étude clinique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'osilodrostat, un inhibiteur de la biosynthèse du cortisol (inhibiteur de CYP11B1), en association avec une thérapie de remplacement par glucocorticoïde dans le syndrome de Cushing.

L'étude internationale de Phase 2 pédiatrique avait pour objectif l'inclusion de 12 patients avec syndrome de Cushing. Les inclusions sont terminées. Les centres Necker, Robert Debré et Bicêtre participent à cette étude et ont inclus la moitié des patients de l'étude.

Cette approche thérapeutique pourrait représenter une avancée significative dans la gestion des conditions nécessitant une suppression de la production de cortisol, en offrant un contrôle hormonal précis et en minimisant les risques associés aux traitements actuels.

### **Obtention d'un contrat de recherche clinique CRC 2023 : Dr Storey investigateur principal, Pr Martinerie Responsable Scientifique, projet SYNASTOPRO sur l'insuffisance corticotrope glucocorticoïde induite (ClinicalTrials.gov ID NCT06208098)**

Le projet de recherche intitulé SYNASTOPRO (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT06208098) est une étude clinique visant à évaluer la prévalence de l'insuffisance corticotrope post corticothérapie et ses moyens de dépistage.

Les résultats attendus pourraient avoir un impact significatif sur les pratiques cliniques, en offrant des directives basées sur des preuves pour le sevrage des glucocorticoïdes, réduisant ainsi les risques associés à une insuffisance corticotrope prolongée et améliorant la qualité de vie des patients.

Investigateur principal : Dr Storey et  
Responsable scientifique : Pr Martinerie

### **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

Ingénieur de Recherche hospitalier : Jérôme Dulon, jerome.dulon@aphp.fr

### **Protocole DIUR 014 mise en place le 20 octobre 2022 et clôturé le 21 mars 2024**

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

Ingénieur de Recherche hospitalier : Jérôme Dulon, jerome.dulon@aphp.fr

### **Protocole Neurocrine Biosciences (mise en place le 06 octobre 2021 et en cours)**

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

Ingénieur de Recherche hospitalier : Jérôme Dulon, jerome.dulon@aphp.fr

### **Etude DEXAPREG (en cours)**

Conséquences obstétricales, endocriniennes et métaboliques d'un traitement anténatal par dexaméthasone chez la femme en cours de grossesse à risque d'Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS). "Dexaméthasone et grossesse : effets maternels" :

Suite à la réception de l'avis favorable du comité d'évaluation éthique de l'Inserm le 6/02/2024, toutes les conventions centres hors AP-HP sont signées.

Les patientes déjà incluses le sont en rétrospectif, les inclusions en prospectif se poursuivent.

Investigateur principal, Pr Anne Bachelot, Pitié-Salpêtrière

Attachée de Recherche Clinique : Isabelle Tejedor, isabelle.tejedor@aphp.fr

## Syndromes rares pour toutes les pathologies

### Syndrome de Noonan

#### Etude ANR RASORES (en cours)

“Approches précliniques du traitement des patients atteints de RASopathie par une approche multiomique de leur physiopathologie à partir d’une cohorte de patients décrite et annotée de manière approfondie dans un registre européen dédié” (Rasores)

Le projet de recherche ANR RASORES vise à développer des approches précliniques pour traiter les RASopathies, un groupe de maladies génétiques rares comme le syndrome de Noonan. Coordonné par le Pr Alain Verloes et impliquant des experts comme T. Edouard et A. Yart, ce projet repose sur une analyse multiomique des mécanismes physiopathologiques de ces maladies. Il s’appuie sur une cohorte européenne, richement documentée dans un registre dédié.

L’objectif est de mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et améliorer les traitements disponibles. Ce projet pourrait avoir des retombées importantes pour la prise en charge clinique des patients atteints de RASopathies.

#### Protocol BMN 111-211

A Phase 2, Randomized, Human Growth Hormone-Controlled, Multicenter, Basket Study of Vosoritide in Children With Turner Syndrome, Short Stature Homeobox-Containing Gene (SHOX) Deficiency, and Noonan Syndrome.

L’étude de phase 2 vise à évaluer l’efficacité et la sécurité de vosoritide chez les enfants atteints de Turner Syndrome, de déficit en SHOX et de syndrome de Noonan présentant une réponse insuffisante au traitement par

l’hormone de croissance humaine (hGH). L’objectif est de comparer trois doses de vosoritide à hGH en mesurant la vélocité annuelle de croissance (AGV) après 6 mois et les résultats à long terme sur la croissance. Les participants, âgés de 3 à 10 ans pour les filles et de 3 à 11 ans pour les garçons, doivent avoir un diagnostic génétique confirmé et un Z-score de taille inférieur ou égal à -2.00 SD.

Cette recherche pourrait offrir une alternative prometteuse au traitement conventionnel pour ces pathologies de croissance.

Investigateur principal, Pr Jean-Claude Carel, Hôpital Robert Debré.

#### 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 s’est terminée 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.

Centres participants : Necker, Robert Debré.

### **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®).

### **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.



# Nos référents en éducation thérapeutique

*Nous souhaitons cette année mettre à l'honneur le personnel d'éducation thérapeutique de nos centres de références et compétences, ces acteurs et actrices du soin, au plus près des patient.e.s et de leur familles, qui par leur savoir-faire, le développement d'outils d'éducation, leur écoute et leur bienveillance, permettent à chacun.e de mieux comprendre sa maladie et de mieux la vivre au quotidien.*

*Nous tenons sincèrement à les remercier toutes et tous pour leur travail et engagement !*

*Et quelques photos (non exhaustives) pour souligner le plaisir de travailler à leur côté.*



Centre de référence CRESCENDO,  
Robert Debré - Paris

Mme Lydie GAUTHERET



Centre constitutif CRESCENDO,  
CHU de Toulouse

À gauche : Mme Valérie GUITARD

À droite : Mme Christelle TRESSENS



Centre constitutif CRESCENDO,  
Hôpital Trousseau

À gauche : Laurene MIRANDA FERREIRA  
À droite : Mme Catherine DAUX



Centre constitutif CRESCENDO,  
Hôpital Saint-Antoine

À gauche : Mme Valérie LEFEVRE  
À droite : Mme Myriam FAKIR



Centre constitutif CRESCENDO, Necker

À gauche : Mme Magali Viaud  
À droite : Mme Annabelle Voltine



Centre constitutif CRESCENDO,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière

À gauche : M Jérôme DULON  
À droite : Mme Isabelle TEJEDOR



ICentre de compétence CRESCENDO,  
CHU Jean Minjot - Besançon

À gauche : Mme Frédérique GURNAUD  
À droite : Mme Christelle BOUCLANS



Centre de compétence CRESCENDO,  
CHU de Bordeaux

**Mme Nicole ROULET**



Centre de compétence CRESCENDO,  
CHU de Nantes

**Mme Claudie MASSONNEAU**



Centre de compétence CRESCENDO,  
CHU d'Angers

Dans l'ordre, de gauche à droite :

**Mme Céline BARBOT**

**Mme Valérie COGNÉE**

**Mme Nathalie BARRÉ**

Ainsi que :

**Mme Stéphanie BROGARD**

**Mme Stéphanie PETIT**



Centre de compétence CRESCENDO,  
CHU de Reims

**Mme Estelle GARNIER**

**Mme Emeline HAMPE**

# Les Associations de Patients

Assos  
de Patients

## Comité de rédaction

Comité  
de rédaction

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

[Association Grandir](#)

---

[Association Craniopharyngiome](#)

---

[Assymcal](#)

---

[Association Sylver Russel – PAG France](#)

---

[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](#)

---

[Association Syndrome CLOVES](#)

---

### Comité de rédaction :

BACHELOT Anne, BRIOUDE Frédéric,  
CANAUD Guillaume, CAREL Jean-Claude,  
CHRISTIN-MAITRE Sophie,  
COURTILLOT Carine, DE FILIPPO Jean-Paul,  
DONADILLE Bruno, DULON Jérôme,  
EDOUARD Thomas, GAUTHERET Lydie,  
GIABICANI Eloïse, HOUANG Muriel,  
JEBROUNI Nuria, LUTON Marie-Pierre,  
MARTINERIE Laëtitia, MBERO Welcome,  
NEDELCO Mariana, NETCHINE Irène,  
OLIVER-PETIT Isabelle, SAMARA-DIAB  
BOUSTANI Dinane, STOUPA,  
TEJEDOR Isabelle Athanasia, VIAUD Magali.

