

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



N°5
Décembre 2015

Sommaire

Editorial	Page 1
Réunions Scientifiques et enseignements	Page 2
PNDS et recommandations de prise en charge	Page 2
Protocoles d'Annonce diagnostique	Page 3
Cohortes de Patients (Programme CEMARA)	Page 3
Publications du CRMERC	Page 4
Protocoles de recherche clinique en cours	Page 8
Les Associations de Patients	Page 13

Editorial

Chers Collègues, Chers Amis, Chers Vous Tous,

Comme les années précédentes, nous avons résumé dans cette lettre quelques activités du CRMERC.

Grâce à sa spécificité multisite, un de nos objectifs est de mieux structurer la transition enfant-adulte pour tous les patients atteints de maladie rare apparue dans l'enfance et les actions que nous organisons en commun vont dans ce sens.

Les serveurs de nos CR et Sociétés savantes jouent un rôle majeur dans la diffusion des informations. Les informations destinées aux personnels de santé, aux patients et à leur entourage, disponibles sur le site du CRMERC <http://crmerc.aphp.fr/> sont mises à jours régulièrement. Le site Endocrinologie développement de l'enfant <http://www.endocrinologie-enfant.net/> contribue à la formation et l'enseignement des médecins spécialistes et généralistes en France et dans les pays Francophones. Enfin, l'année 2015 s'achève avec l'ouverture du site FIRENDO <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/> qui devrait être le serveur majeur d'informations pour les MR endocriniennes.

Le modèle Français d'organisation du système de soin des maladies rares fondé sur un réseau complet de centres experts nationaux et régionaux en lien avec les Associations de patients avec pour notre spécialité La Filière santé FIRENDO des maladies rares endocriniennes fondée y a 2 ans, est actuellement pris en exemple dans plusieurs pays Européens. Des réseaux Européens sont actuellement en cours de discussion.

Nous espérons que les informations de cette lettre vous seront utiles.

En cette fin d'année, toute l'équipe du CRMERC se joint à nous pour vous souhaiter une très belle année 2016 pour vous et vos proches.

Juliane Léger, Michel Polak, Irène Netchine, Jean Claude Carel, Sophie Christin Maitre,
Philippe Chanson, Philippe Touraine et toute l'équipe du CRMERC

The screenshot displays the homepage of the [endocrinologie-enfant.net](http://www.endocrinologie-enfant.net) website. The header includes the site name and a search bar. Navigation tabs at the top include Accueil, Séminaires, Cas cliniques, Yearbook of pediatric endocrinology, Liens, Articles à lire, Comité rédactionnel, and Mise à jour. The main content area is divided into several sections: 'ARTICLES À LIRE' featuring a review on C-peptide, 'CAS CLINIQUES RÉCENTS' with a case on precocious puberty, 'GYNÉCOLOGIE' with a case on systemic disease and contraception, 'HYPOTHYROIDISME' with a case on severe hypothyroidism after surgery, 'SÉMINAIRES TRÈS CONSULTÉS' listing the impact of long-term antithyroid drug treatment, 'NOUVEAUX ASPECTS DE LA PHYSIOLOGIE CORTICOSURRÉNALE', 'CHIRURGIE BARIATRIQUE CHEZ L'ADOLESCENT', 'NOUVELLES PERSPECTIVES' on congenital adrenal hyperplasia and thyroid disease, and 'ÉVÉNEMENTS' listing seminars and training opportunities at the Institut Pasteur, ESPE Maghreb School, and the DIU of transition endocrinology.

Les dates des réunions « **Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique de janvier** », <http://endocrinologie-enfant.net/> « **Endocrinologie Moléculaire** », « **Anomalies des organes génitaux** », « **Journées des associations de patients** », sont disponibles sur le site <http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/>

Elles sont organisées par le CRMERC ou en association avec d'autres centres de référence ou compétence et/ou avec les associations de patients. Le système de visio-conférence est favorisé pour les réunions autour de dossiers cliniques.

La Formation qualifiante en Endocrinologie Pédiatrique

est proposée au sein des UFR de Médecine Paris Diderot et Descartes depuis 2 ans. Elle comprend 3 fois 2 jours d'enseignement pendant l'année universitaire. Elle permet à 25 pédiatres par an d'approfondir leur formation en endocrinologie pédiatrique et de favoriser une prise en charge de proximité en relation avec les centres spécialisés

(contact : laetitia.martinerie@aphp.fr ou jacques.beltrand@aphp.fr).

La prochaine réunion de la Société Européenne d'Endocrinologie pédiatrique ESPE 2016

se déroulera à Paris en septembre prochain. Une participation Française exceptionnelle est attendue !



PNDS et recommandations de prise en charge

Hypogonadisme hypogonadotrope

Des recommandations pour la prise en charge des patients ont été publiées en 2015. Elles sont issues de la réunion de consensus COST coordonné par le Pr Nelly Pitteloud (Lausanne).

<http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2014/05/consensus-Europ%C3%A9en-hypogonadisme-hypogonadotrope.2015.112.pdf>

Syndrome de Silver Russell

Une réunion de consensus international s'est réunie à Barcelone après le congrès de l'ESPE, regroupant 42 membres (généralistes cliniciens, moléculaires, endocrinologues pédiatres, nutritionnistes) de 16 pays, des représentants des sociétés nord-américaine, sud-américaine, européenne et asiatique d'endocrinologie pédiatrique, et 6 représentants des associations de parents (US, UK, Belgique, France, Allemagne, Italie). A l'issue de cette réunion, 71 propositions ont été votées concernant le diagnostic clinique, le diagnostic moléculaire et la prise en charge thérapeutique des patients atteints de syndrome de Silver Russell. Ces recommandations internationales sont en cours de soumission pour publication. Ce consensus a été organisé par le réseau européen COST sur les pathologies d'empreinte (<http://www.imprinting-disorders.eu>), avec le soutien de l'ESPE et des sociétés savantes d'endocrinologie pédiatrique nord américaine, sud américaine et asiatique. Le CRMERC y a participé activement (Coordination : I. Netchine et participation active de F. Brioude et E. Giabicani).

Insuffisance surrénale

Des recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance surrénale (primaire et corticotrope) ont été présentées lors de la SFE en octobre 2015 par un groupe de travail d'endocrinologues adultes et pédiatres. La rédaction de ces recommandations est en cours.

Projets : Les PNDS à venir seront discutés et réalisés en collaboration avec la Filière FIRENDO.

Un des objectifs de la filière FIRENDO est de produire environ 3 PNDS/18 mois. Sophie Christin-Maitre et Philippe Touraine au nom du CR Maladies Endocriniennes de la Croissance ont proposé d'animer l'élaboration d'un PNDS sur l'Insuffisance Ovarienne Prématuroe. Les autres propositions sur la filière concernent actuellement la maladie d'Addison, Acromégalie, DSD, Anomalies des récepteurs aux hormones thyroïdiennes.

Deux nouveaux protocoles d'annonce diagnostique ont été rajoutés aux précédents, pour le Syndrome de Mac Cune Albright : <http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2014/05/Annonce-Diagnostique-McCune-Albright.pdf> (en collaboration avec le CR dysplasie osseuse) et le Syndrome de Résistance complète aux androgènes (en collaboration avec le CR Anomalies du développement sexuel).

<http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2014/05/Annonce-diagnostique-Syindr.-Insensibilit%C3%A9-totale-aux-Androg%C3%A8nes.pdf>

Ils sont disponibles pour les maladies suivantes :

***Insuffisance antéhypophysaire, hypogonadisme hypogonadotrope, craniopharyngiome
maladie de Basedow à début pédiatrique, syndrome de Turner en pédiatrie et en adulte
insuffisance ovarienne prématurée, hyperplasie congénitale en pédiatrie et en adulte***

<http://crmerc.aphp.fr/documents-par-pathologie-professionnel/>

Constitution des cohortes de patients Programme CEMARA



L'objectif est de collecter des données épidémiologiques sur les maladies rares endocriniennes. Le réseau CEMARA a permis le recensement en France actuellement d'environ 15 000 patients dont les MR sont rattachées au CR Maladies Endocriniennes de la Croissance et du réseau des CC en Endocrinologie Pédiatrique et Adulte. Les résultats présentés jusqu'à fin 2014 ont été communiqués par le centre CeMaRa, chaque site du CR et CC participants recevant un bilan (individuel et global) semestriel (charte de participation).

Ces données devraient s'enrichir prochainement avec la mise en place de la Filière FIRENDO qui va permettre de faciliter le recueil de toutes les maladies rares endocriniennes sur toute la France.

Les chargées de mission de la filière FIRENDO ont pris contact avec les différents services des centres de référence et compétence pour aider à la saisie.

Les files actives cumulées par pathologie des maladies endocriniennes de la croissance sont détaillées ci-dessous.

	CR : 6 sites Files Actives cumulées fin 2014	Réseau CC + CR Files Actives cumulées fin 2014
Insuffisance hypophysaire non acquise <i>Posthypophyse ectopique</i>	1883 322	3008 418
Craniopharyngiome	349	523
Hypogonadisme hypogonadotrope congénital	958	1050
Syndrome de Silver Russell	187	218
Syndrome de Wiedemann Beckwith	163	176
Syndrome de Turner	946	2057
Insuffisance ovarienne prématurée	1290	1312
Hypothyroïdie congénitale	1316	2010
Maladie de Basedow (à début pédiatrique)	301	399
Puberté précoce périphérique (McCune Albright, testotoxicose)	91	124
Hyperplasie congénitales des surrénales <i>Forme Classique 21 OH</i> <i>Forme non Classique 21 OH</i> <i>Forme Non 21 OH</i>	1049 466 502 81	1484 794 597 93
Autres anomalies du développement sexuel	983	1148
TOTAL	10046	13540

les principales thématiques publiées par le CRMERC sont résumées ci-dessous

Croissance, Insuffisance somatotrope et traitements par hormone de croissance

◆ Utilisation des courbes de l'OMS comme référence de croissance en France ?

Cette étude collaborative de l'équipe de recherche sur les déterminants de santé et du développement de l'enfant sous la direction de Barbara Heude (UMR 1153), a comparé les courbes de croissance d'enfants (n = 27250) nés en France entre 1981 et 2007 et inclus dans plusieurs études épidémiologiques (n = 14) dans des régions différentes avec d'une part les courbes de référence publiées en 1979 en France et établies à partir de l'étude de 558 enfants nés dans la région parisienne au milieu des années 1950 et suivis longitudinalement et d'autre part les courbes établies par l'OMS à partir d'enfants nés dans différents pays. En dehors des 6 premiers mois de vie, la population des enfants nés entre 1981 et 2007 présentait en moyenne une taille de 0,5 DS supérieure à la taille des standards précédents en France et avec des Z scores comparables aux courbes de l'OMS. Des études complémentaires restent nécessaires afin d'évaluer l'impact de l'utilisation de nouveaux standards en France en pratique clinique (Scherdel. P et al. PLoS one 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25761138>

◆ Les visites médicales scolaires sont elles un bon moyen pour dépister les anomalies de croissance et l'obésité de l'enfant ?

Le but de cette étude est d'évaluer la prévalence des anomalies de la croissance et de l'obésité chez les enfants en âge scolaire et de déterminer l'efficacité de la détection de ces troubles lors des visites médicales au sein des établissements scolaires. Les données de croissance et d'IMC de 2887 enfants dans 75 écoles de Paris entre 2008 et 2009 ont été recueillies. La vitesse de croissance staturale était anormale chez 198 enfants. Les tailles et poids étaient supérieurs aux références des courbes françaises (+0.9±1.2 DS et +1±1.7 DS, respectivement). 20,9% des enfants avaient un IMC > +2 DS. La visite médicale systématique dans les établissements scolaires semble être un bon moyen de dépister les anomalies de la croissance staturo-pondérale mais les modalités de ce dépistage restent à définir. Ces résultats posent également la question de l'adéquation des références auxologiques utilisées en France (Stoupa. A et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030786>

◆ Description de la cohorte SAGhE

Cette publication résume les différentes cohortes Européennes constitutives de l'étude SAGhE de patients ayant été traités par l'hormone de croissance synthétique pendant l'enfance (Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe). Cette étude permet de décrire le rationnel de l'étude, la méthodologie de constitution des différentes cohortes au sein des 8 pays Européens qui ont été réunis ainsi que les limites et les forces de l'étude. La cohorte comprend 24 232 patients. L'objectif est d'analyser sur le long terme les risques éventuels de survenue de cancer et la mortalité des patients. Elle constitue à ce jour la cohorte la plus importante sur l'étude du suivi à long terme de cette population (Swerdlow AJ et al. Horm Res Paediatr 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26227295>

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ Recommandations d'expert sur l'hypogonadisme hypogonadotrophique

Cet article rapporte le consensus établi par un panel d'experts européens sur la physiopathologie des hypogonadismes hypogonadotrophiques avec ou sans anosmie, la présentation clinique, le diagnostic biologique et génétique ainsi que le traitement en fonction des objectifs thérapeutiques (Bohems. U et al. Nature Reviews Endocrinology 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194704>

◆ Revue sur le traitement de l'infertilité masculine

Cet article est une revue sur la physiologie de la spermatogénèse, les différentes modalités de prise en charge de l'hypogonadisme hypogonadotrope, du syndrome de Klinefelter chez l'homme (Bernard. V et al. Ann Endo 2014).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617918>

◆ Hypo hypo congénital avec malformations mains pieds :

(Villanueva. C et al. Genet Med 2015)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394172>

◆ Syndrome de Kallman et trouble de l'olfaction

Le syndrome de Kallman (KS) associe un hypogonadisme hypogonadotrophique et un trouble de l'olfaction (hypo ou anosmie), congénitaux. Cette étude a évalué à l'aide de questionnaires l'olfaction, le goût et un éventuel retentissement sur la qualité de vie de 30 patients KS, 12 patients avec un hypogonadisme normosmique, 24 patients avec une anosmie acquise et 58 contrôles normaux. Ces scores étaient significativement plus altérés chez les patients ayant une anosmie acquise que congénitale (Maione. L et al. Endocrine 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209039>

◆ Stéroïdes sexuels chez les patients hypogonadiques

L'objectif de cette étude était de comparer les concentrations de stéroïdes sexuels et leurs précurseurs en spectrométrie de masse chez 16 hommes avec un hypogonadisme (HHC) hypo ou normosmique non traités, 23 hommes avec un panhypopituitarisme (HypoPit) non substitué par la testostérone et 42 hommes normaux. Les hommes avec un HypoPit ont un déficit en stéroïdes sexuels plus sévère que les patients ayant un HHC (Giton et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393641>

Craniopharyngiome

◆ Craniopharyngiome - revue

Dans cette revue est présentée la prise en charge des patients ayant un craniopharyngiome, du diagnostic au traitement. Pour mémoire deux types histologiques sont distingués : le premier adamantinien chez l'enfant et papillaire chez l'adulte. Récemment des mutations CTNNB1 codant pour

la β -caténine ont été identifiées majoritairement dans le type adamantinien et des mutations BRAF dans le type papillaire, pouvant préjuger de nouvelles avancées thérapeutiques (Hage. M et al. Annales d'endocrinologie 2014). [Craniopharyngiome -revue : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617922#](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617922#)

Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Wiedemann Beckwith

◆ Mutations de CDKN1C: une cause de syndrome de Beckwith–Wiedemann familial : caractérisation Clinique et fonctionnelle

Dans cet article, l'équipe de Trousseau avec la collaboration des pédiatres et généticiens de toute la France a pu rapporter la plus grande série de patients avec syndrome de Beckwith Wiedemann et mutation du gène CDKN1C. Ce travail a permis d'établir des recommandations pour les indications de l'analyse de ce gène en cas de suspicion de Beckwith Wiedemann sans anomalie de méthylation (formes familiales, ou dans les cas sporadiques en cas d'anomalie de paroi abdominale et/ou fente palatine)(Brioude. F et al. Human Mutation 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077438>

◆ Diagnostic prenatal des syndromes de Beckwith – Wiedemann et de Silver – Russell: complexité du diagnostic et du conseil génétique

Dans cette publication, les membres du réseau européen COST sur les maladies liées à l'empreinte parentale ont revu 160 analyses anténatales réalisées pour suspicion de syndrome de Beckwith Wiedemann et Silver Russell. Ce travail a permis d'établir des recommandations sur les indications et la méthodologie d'un diagnostic prénatal, en soulevant notamment les difficultés liées au mosaïcisme habituel dans ces deux syndromes, et la possibilité de résultat « faux négatif » en prénatal (Eggermann. T et al. Eur J Hum Genet 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508573>

◆ Syndromes liés à des anomalies de gènes soumis à empreinte : des anomalies moléculaires en commun

Cet article de revue des membres du réseau COST sur les maladies liées à l'empreinte parentale, fait le point sur les caractéristiques cliniques et moléculaires des différents syndromes liés à l'empreinte et expliquent certains traits cliniques en commun de ces différents syndromes par des mécanismes moléculaires proches et par la possibilité d'atteinte simultanée de plusieurs régions soumises à empreinte chez les mêmes patients (Eggermann. T et al. Clin Epigenet 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583054>

◆ Première étude prospective validant un score clinique de syndrome de Silver Russell

Une étude prospective a permis de redéfinir le score clinique de Syndrome de Silver Russell (SSR) et propose de retenir le diagnostic clinique de ce syndrome lorsque au moins 4 des 6 critères suivants sont présents : 1) Etre né petit pour l'âge gestationnel (poids et ou taille <- 2SDS), 2) Relative macrocéphalie à la naissance (différence d'au moins 1,5 SDS entre le poids et ou la taille de naissance, 3) Front proéminent dans les premières années de vie, 4) Retard statural post-natal, 5) Difficultés alimentaires dans les premières années de vie et/ou IMC < -2SDS vers l'âge de 2 ans, 6) Asymétrie corporelle. Ce score a été choisi lors de la réunion de consensus sur le SSR réunie récemment et va guider l'orientation des explorations moléculaires en cas de suspicion de SSR (Azzi. S et al. J Med Genet 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25951829>

◆ Correction germinale d'une épimutation de la région 11p15 pour un patient ayant un syndrome de Silver

Cet article montre pour la première fois qu'un jeune homme ayant un SSR par épimutation de la région 11p15, a une méthylation normale de cette région dans l'ADN extrait de spermatozoïdes. Il s'agit bien sûr d'une seule observation qui nécessitera des études complémentaires chez d'autres patients, mais cela est une donnée rassurante pour ce patient, sur le risque de transmission de cette anomalie épigénétique aux enfants des patients SSR (Bruno. C et al. Hum Mol Genet 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736213>

◆ Prevalence et prise en charge des manifestations digestives des patients avec syndrome de Silver Russell

Les problèmes gastro-intestinaux sont fréquents dans le SSR. Cette étude rétrospective montre des signes digestifs ou de malnutrition dans plus de 70 % des patients. Un reflux gastro-oesophagien sévère a été diagnostiqué pour 55 % des patients, ce qui entraîne souvent des vomissements persistants après l'âge d'un an. Le reflux peut être également asymptomatique, sans vomissement exteriorisé. La constipation est aussi commune (20 %) et doit être prise en charge .

Le gain de poids insuffisant de ces patients est probablement due à une combinaison de facteurs conduisant à la dénutrition, notamment les difficultés d'alimentation (avec l'absence de sensation de faim et le faible apport calorique en résultant), des problèmes gastro-intestinaux et des troubles de l'oralité. Plus tard dans l'enfance, le poids tend à se normaliser ou même à trop augmenter (Marsaud. C et al. Arch Dis Child 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700540>

◆ **Une étude exhaustive de la méthylation de la région 11p15 pour des patients ayant un syndrome de Silver Russell montre un patron de méthylation inégal.**

Les anomalies de méthylation identifiées au locus 11p15 ICR1 pour les patients SSR ne sont pas homogènes sur l'ensemble du centre d'empreinte. Ceci a des conséquences en terme de diagnostic moléculaire et le choix des régions à analyser et indique que toutes les régions du centre d'empreinte n'ont pas le même rôle par rapport à la mise en place et au maintien de la méthylation différentielle de cette région (Azzi. S et al. J Med Genet 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395389>

Hypothyroïdie congénitale

◆ **Déroulement et issue des grossesses des femmes avec hypothyroïdie congénitale (HC)**

L'étude de suivi à long terme des patients (n = 1202) nés lors des 10 premières années du dépistage néonatal (étude PHRC) avait déjà permis de décrire l'état de santé des jeunes adultes avec HC en France (J Léger et al. JCEM 2011 ; A Azar-Kolakez et al JCEM 2013; L Lichtenberger-Geslin et al. JCEM 2014), de montrer que la fertilité était quasi normale chez les patients avec HC et qu'elle était en partie liée à la sévérité de l'HC chez les femmes (Hassani Y et al. J Clin Endocrinol Metab 2012).

L'étude à long terme de cette même cohorte a permis l'analyse du déroulement et de l'issue des premières grossesses (n = 381) des femmes nées avec HC, et ceci de manière rétrospective (n = 207) et prospective (n = 174). Les relations avec la sévérité initiale de la maladie et la qualité du traitement avant et pendant la grossesse ont été analysées. Le déroulement de ces grossesses était associé à un risque plus élevé d'HTA, prématurité, césarienne, déclenchement du travail. Un déséquilibre thérapeutique a été montré dans 40% des cas au cours du 1er ou 2ème trimestre de la grossesse et dans 27% des cas lors du 3ème trimestre. La présence de TSH insuffisamment contrôlé (TSH ≥ 10 mUI/l) durant les 3 à 6 premiers mois de la grossesse était associée à un risque beaucoup plus important de prématurité et de macrosomie fœtale. Cette étude a permis aussi de montrer l'augmentation nécessaire des doses de L-Thyroxine et des besoins variant le plus souvent entre 125 et 200 μ g par jour pendant la grossesse. Comme cela avait été montré dans les hypothyroïdies acquises, le rôle fondamental de l'équilibre thérapeutique pendant la grossesse sur le déroulement et l'issue de celle-ci est souligné dans cette étude observationnelle (Léger.J et al. J Clin Endocrinol Metab 2015.). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25423569>

◆ **Etat de santé des jeunes adultes avec hypothyroïdie congénitale**

Cet article de revue reprend les données actuelles des études sur l'impact de l'hypothyroïdie congénitale sur l'état de santé des jeunes adultes (J. Léger. J Clin Endocrinol Metab 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225479>

◆ **Evolution du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale en France entre 2002 et 2012**

Cette étude réalisée avec L'InVs (Institut de Veille Sanitaire) a permis de montrer qu'environ 37% des patients dépistés avec HC pendant cette période présentaient une glande en place (GEP). Les nouveau-nés porteurs d'une HC avec dysgénésie étaient majoritairement de sexe féminin (71%), nés avec un terme et un poids de naissance (PN) similaires à ceux de la population générale des nouveau-nés, alors que les nouveau-nés avec une HC avec GEP avaient un sex-ratio équilibré et

avaient plus fréquemment un petit poids de naissance (14,1% avec PN < 2 500 g ou 5,5% avec PN < -2 DS) et une naissance prématurée (14,2%) que la population générale des nouveau-nés des Enquêtes nationales périnatales en France. De 2002 à 2012, une augmentation annuelle moyenne d'incidence de 7,7% (p < 0,0001) a été observée chez les HC avec GEP, alors que les taux chez les HC avec dysgénésies étaient stables (p = 0,4). Des études complémentaires sont en cours pour mieux décrire et comprendre l'augmentation de l'incidence de HC observée dans de nombreux pays (Barry. Y et al. Bull Epidemiol Hebd 2015). http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_2.html

◆ **Histoire naturelle et prise en charge des patients avec hypothyroïdie congénitale avec glande en place**

Cette étude réalisée au sein de la Fédération Parisienne du dépistage néonatal a permis de décrire l'évolution des patients dépistés avec HC et glande en place en Ile de France entre 2005 et 2008 et de montrer que plus de la moitié d'entre eux avait présenté une forme transitoire d'HC. En effet, 20 enfants ont pu arrêter le traitement par L thyroxine à un âge médian de 23,5 mois (6-66 mois), dont 18 (56,2%) sont restés sans traitement après une durée médiane de 15,3 mois. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patients avec HC transitoire et HC permanente en terme de bilan initial (TSH, T4I), poids de naissance et statut iodé. Ces résultats permettent à nouveau de souligner l'importance de la réévaluation de la fonction thyroïdienne au cours de la petite enfance chez ces patients (Castanet. M. et al. Horm Res Paediatr 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25634148>

◆ **Données moléculaires sur le rôle possible de Kir4.1 and Kir5.1 dans la synthèse des hormones thyroïdiennes**

Les gènes Kir jouent un rôle dans la sécrétion hormonale et la dépolarisation cellulaire dans de nombreux tissus. Cette étude a pour objectif de déterminer l'expression des gènes Kir4.1, Kir4.2 et Kir5.1 dans la thyroïde en développement de souris et de confirmer le rôle du canal potassique dans la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

L'analyse par PCR quantitative montre une expression croissante de l'ARNm de Kir4.1, Kir4.2 et Kir5.1 dans la thyroïde fœtale de souris en développement évoquant le rôle possible des canaux potassiques dans la morphogénèse et la différenciation de la thyroïde (Ramos.HE et al. Horm Res Paediatr. 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612510>

◆ **Syndrome de Down et hypothyroïdie non auto immune du nourrisson et de l'enfant**

Le syndrome de Down ou la trisomie 21 est caractérisé par une forte prévalence de dysfonction thyroïdienne durant l'enfance. Ce papier reprend les anomalies de la fonction thyroïdienne en dehors des atteintes auto immunes (hypothyroïdie congénitale, hypothyroïdie subclinique, hypothyroïdie acquise) (Kariyawasam. D et al. Horm Res Paediatr. 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25592247>

◆ **Souris transgénique DYRK1A BAC: un nouveau modèle de dysgénésie thyroïdienne du syndrome de Down.**

La plus fréquente des anomalies thyroïdiennes de la trisomie 21 est une élévation modérée de la TSH avec une T4L normale ou modérément basse. La souris transgénique Dyrk1A possède 3 copies du gène Dyrk1A. L'objectif de cette étude était de savoir si cette souris transgénique est un modèle de souris adéquat pour l'étude de la dysgénésie thyroïdienne de la trisomie 21. Les données comparatives entre la souris transgénique et la souris normale ont montré une taille des lobes de thyroïde fœtale à E15.5 des souris transgéniques Dyrk1A (+/++) multipliée par 2 par rapport aux souris normales

alors que la zone exprimant la thyroglobuline est diminuée d'un tiers par rapport aux souris non mutées. L'expression des gènes Nkx2-1, Pax8 et Foxe1 est augmentée dans les thyroïdes des fœtus de souris transgéniques. Les souris jeunes adultes transgéniques ont un taux de T4I significativement inférieure aux souris normales. Leurs thyroïdes présentent de larges zones de désorganisation structurale. Les souris Dyrk1A (+/++) semblent être un bon modèle d'étude de la dysgénésie thyroïdienne de la trisomie 21 (Kariyawasam. D et al. Endocrinology. 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25490145>

Maladie de Basedow à début pédiatrique

◆ **L'hyperthyroïdie prédominant sur la T3 dans la maladie de Basedow (T3-P-GD)**

est rare et avait jusqu'à présent était décrite essentiellement chez l'adulte. Cette étude observationnelle menée au CHU Robert Debré à Paris a permis de montrer que cette forme particulière de la maladie concernait 13% des patients en pédiatrie. Ces patients présentent une forme plus sévère de la maladie avec des taux plus élevés de TRAK au moment du diagnostic. Ils nécessitent des doses nettement plus élevées d'antithyroïdiens de synthèse pendant plusieurs mois voire années. L'évolution à long terme est peu connue en particulier sur les chances d'obtenir une rémission à l'arrêt du traitement médical. Des études sur le long terme restent donc nécessaires. L'intérêt des dosages de T3 libre chez les patients qui gardent des concentrations sériques indétectables de TSH, est souligné par cette étude (Harvengt .J et al. Eur J Endocrinol. 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25766047>

Syndrome de Turner, Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ **Insuffisance ovarienne et gène NOBOX**

L'insuffisance ovarienne (IOP) affecte 1% des femmes avant l'âge de 40 ans, 80% des IOP sont dites idiopathiques. Newborn ovary homeobox (NOBOX) est un facteur de transcription exprimé dans les cellules germinales et les cellules de la granulosa, jouant un rôle clé dans la folliculogénèse précoce. Les souris mutées pour ce gène sont stériles et présentent une absence de transition des follicules primordiaux en secondaires. Dans cette étude, une mutation du gène NOBOX a été retrouvée chez 12 patientes (5.6%), âgées en moyenne de 26 ans (15-40), en dehors de 2 patientes, toutes ont présenté une aménorrhée secondaire (Bouilly et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514101#>

Formes rares de puberté précoce

◆ **Gène MKRN3**

Des mutations inactivatrices du gène MKRN3 ont été récemment rapportées dans des cas de puberté précoce familiale. L'étude réalisée à l'hôpital Robert Debré au sein du laboratoire du Pr Nicolas de Roux en collaboration avec les services cliniques a permis de préciser la fréquence des mutations dans les formes familiales (46%), de décrire 5 nouvelles mutations et de préciser le phénotype des patientes atteintes dont l'âge au début de la puberté est significativement plus jeune que les patientes non mutées. Il paraît justifié de rechercher une mutation de MKRN3 dans les pubertés précoces familiales avec transmission paternelle ou s'il existe au moins 2 cas familiaux de PPC (Simon. D et al. Eur J Endocrinol. 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26431553>

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ **Etat de santé à l'âge adulte**

Etude menée chez 104 patients atteints d'Hyperplasie Congénitale diagnostiquée pendant l'enfance. 71 femmes et 33 hommes ont été analysés pour étudier comme objectif primaire les facteurs cliniques, hormonaux et génétiques de la pathologie et secondairement l'influence de ces facteurs sur l'état de santé du patient (Bachelot. A et al. Eur J Endocrinol 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25947139>

◆ **Devenir à l'âge adulte des hommes avec HCS**

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie rare. Son incidence estimée est 1/12000 à 1/40000 naissances.

Peu d'études ont évalué le devenir à l'âge adulte des hommes atteints de cette maladie. Cette étude est le résultat d'un PHRC national mené par les Dr Bouvattier et Young. Ont été inclus 219 hommes âgés de 18-70 ans avec dans 74% forme avec perte de sel et 26% avec forme virilisante pure. La taille finale de ces patients était inférieure de 7.8 cm par rapport à la population générale. Des inclusions testiculaires étaient présentes chez 34% des patients (n=164). Une azoospermie ou une oligospermie étaient présentes chez 42% des patients et 70% des patients avec inclusions (Bouvattier et al. J Clin Endocrinol Metab 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25822101#>

◆ Une grossesse obtenue après un traitement par du Mitotane

Les hommes avec un bloc en 21 hydroxylase à révélation précoce, sont à risque d'infertilité, notamment en cas d'inclusions surrénaliennes intra-testiculaires (TART). Le Mitotane est un traitement adrénolytique largement utilisé dans le traitement du cancer de la surrénale. Dans cette lettre est rapportée l'utilisation du Mitotane avec succès, chez un patient présentant une azoospermie et des TARTs. Le Mitotane en détruisant les TARTs a permis d'obtenir des spermatozoïdes puis, après transfert d'embryons, un garçon (Bry-gauillard. H et al. N Eng J Med 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25409392#>

◆ Imagerie des inclusions surrénaliennes intratesticulaires

Les inclusions surrénaliennes intra-testiculaires sont un facteur de risque d'infertilité chez les hommes avec un bloc en 21 hydroxylase à révélation précoce. Elles doivent être dépistées dès la puberté par l'examen clinique et par l'échographie testiculaire systématique, très sensible. Comme tout tissu surrénalien actif, les inclusions testiculaires peuvent être visualisées avec une scintigraphie au noriodo-cholestérol et chez certains patients par un TEP-

flurodeoxyglucose (Bernard. V et al. J clin Endocrinol Metab 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121463>

◆ Réponse anormale du cortisol à la stimulation par le tetracosactide (Synacthen®) dans la forme non classique de l'hyperplasie congénitale des surrénales : de l'exception à la règle ?

Cette étude avait pour but d'évaluer la réponse au Synacthène® des patients avec une forme non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS FNC). Elle compare les résultats de test au Synacthène® de 35 patients HCS FNC à 47 patients ayant consulté pour une pubarche précoce sans HCS. Le taux de cortisol de base était significativement supérieur dans le groupe des patients HCS FNC alors que celui à 60 minutes après Synacthène® était significativement inférieur. Soixante pour cent des patients avec HCS avaient un pic de cortisolémie inférieure à 18µg/l versus 2.1% dans le groupe contrôle. Aucun épisode d'insuffisance surrénalienne aiguë n'a été décrit parmi les patients HCS FNC mais 2 patients se plaignant d'asthénie se sont améliorés sous traitement par hydrocortisone (Stoupa. A et al. Horm Res Paediatr. 2015).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25677445>

Anomalies du développement sexuel

◆ Les dysrupteurs endocriniens et la fonction de reproduction

Mise en place d'un réseau multidisciplinaire Européen sous l'égide de l'Institut de Veille Sanitaire Français (Le Moal. J et al. Eur J Public Health 2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26330492>

◆ Résistance aux œstrogènes due à une nouvelle mutation homozygote d'ESR1

A ce jour, deux cas de résistance aux œstrogènes ont été rapportés dans la littérature : le premier chez un homme en 1994, le deuxième chez une femme en 2014. Nous rapportons deux sœurs de 24 et 19 ans issues d'une famille consanguine en Algérie. Elles ont consulté pour impubérisme : les taux plasmatiques d'oestradiol ont été retrouvés très élevés, révélant une résistance aux œstrogènes, en regard d'une LH à 24.1 et FSH à 13.3 UI. L'analyse du récepteur aux œstrogènes ESR1 a confirmé une mutation au sein du 5e exon, qui entraîne au niveau protéinique une altération majeure de la liaison du récepteur à son ligand, l'oestradiol. L'étude fonctionnelle de la protéine porteuse de la mutation a retrouvé une affinité 100 fois plus faible du récepteur pour son ligand. Cette étude caractérise la première mutation familiale perte de fonction de ESR1 (Communication orale, SFE, Angers 2015 : V.Bernard, Pr Sophie Christin-Maitre). http://www.congres-sfe.com/abstract_display!fr!!!!d87beae0-4558-1033-a713-1ad2d3a7cc08

Protocoles de recherche clinique en cours

Insuffisance somatotrope, croissance et traitement par GH

◆ Les nouvelles formulations de GH par libération prolongée : Forme Retard

Plusieurs laboratoires développent actuellement des formulations GH par libération prolongée.

A phase 3, multicentric study designed to evaluate the efficacy and safety of a long acting HGH product (MOD 4023) in adult subjects with growth hormone deficiency.

Etude internationale multicentrique (étude phase 3) menée dans approximativement 80 centres d'étude d'environ 20 pays, et incluant environ 189 sujets atteints d'une insuffisance somatotrope acquise à l'âge adulte ou pendant l'enfance. OPKO Biologics Ltd. mène une étude clinique d'un médicament expérimental appelé MOD-4023 (hormone de croissance à longue durée d'action) comme traitement possible du déficit en hormone de croissance par une injection hebdomadaire unique. PROTOCOLE CP 4 005 – Laboratoire OPKO.

◆ L'étude SAGhE se poursuit

Les données Européennes à long terme sont en cours d'analyse.

◆ **Traitement par hormone de croissance et concentrations sériques d'IGF-I.**

Les recommandations actuelles de surveillance du traitement par l'hormone de croissance préconisent une mesure régulière des taux d'IGF-I au cours du traitement par GH et le maintien de concentrations sériques d'IGF-I dans des zones normales pour l'âge. Néanmoins peu d'études rapportent les résultats des valeurs d'IGF-I avec les doses habituellement utilisées entre 25 et 35 µg/kg/jour chez l'enfant. Une étude observationnelle rétrospective sur une dizaine d'années est actuellement en cours à l'hôpital Robert Debré à Paris et devrait permettre de montrer ces résultats.

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

L'essai clinique, contrôlé, randomisé en double aveugle, évaluant l'efficacité d'un traitement par hGH sur la vitesse de croissance staturale durant 1 an contre un placebo, et suivie de la mise sous traitement par hGH des enfants du groupe placebo et de la poursuite du traitement par hGH dans le bras traitement pendant 1 an, est toujours en cours avec actuellement 70% des inclusions prévues (Juliane Léger, Promotion AP-HP, inclusion des patients jusqu'à fin 2016). Les résultats assez spectaculaires sur la vitesse de croissance sur 10 patients traités en ouvert de l'étude initiale de type «preuve de concept», ont été montrés récemment lors de l'ESPE et de la SFE et seront présentés lors du séminaire endocrinologie pédiatrique les 11 et 12 janvier 2016.

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ **Programme Européen de coopération sur la compréhension du contrôle neuroendocrinien de la reproduction humaine par déficit en GnRH.**

Le but de ce travail collaboratif à l'échelle européenne et coordonné par le Pr Nelly Pitteloud (Lausanne) est de mieux caractériser les corrélations phénotype/génotype des patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrophique congénital et leurs familles, d'identifier de nouveaux gènes, comprendre les mécanismes moléculaires afin de proposer des recommandations pour le conseil génétique chez ces patients et la prise en charge thérapeutique. La dernière réunion annuelle des investigateurs a eu lieu en mars 2015. La prochaine réunion du COST aura lieu à Budapest les 6-9 mars 2016. *La prochaine réunion du COST aura lieu à Budapest les 6-9 mars 2016.* <http://www.gnrhnetwork.eu/>

◆ **Etude des signatures protéiques et de la métabolique androgénique à partir du modèle des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux.**

L'HHC congénital est caractérisé par un déficit isolé et sévère en gonadotrophines et donc en hormones testiculaires. L'objectif de ce projet est d'évaluer chez des hommes HHC ayant une carence extrême en androgènes, l'effet d'une administration d'androgènes ou de gonadotrophines en identifiant des biomarqueurs protéiques spécifiques de l'action des androgènes et des xénoandrogènes. Inclusion de 40 patients sur un effectif théorique de 45 patients, (inclusions terminées). Investigateur: Jacques Young, hôpital Bicêtre (Protocole Hypo-Proteo 2010 P081212, financement ANR).

◆ **Etudes du déficit en GnRH et de l'hypogonadisme hypogonadotrophique dans l'hyperprolactinémie chez la souris et la femme.**

Validation du concept chez la femme montrant que la kisspeptine réactive l'activité gonadotrope en cas d'hyperprolactinémie. Investigateur : Jacques Young (hôpital Bicêtre), N. Binart (Unité Inserm U693)

◆ **Recherche des gènes impliqués par des approches à moyen et haut débit (CGH Array, séquençage à moyen débit (NGS) et Exome) dans les formes familiales et sporadiques d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital isolées ou syndromiques.**

Plateforme de génétique constitutionnelle de Paris GH-PARIS SUD et le centre national de génotypage (CNG, Evry). Investigateurs : Jacques Young (Hôpital Bicêtre) et Jérôme Bouligand (Laboratoire de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie) à l'hôpital Bicêtre et Gérard Tachdjian, hôpital Antoine Bécère, JF Deleuze (CNG). Implémentation de la NGS sur les hypogonadismes hypogonadotrophiques sur le site de Bicêtre avec étude de 70 gènes (Jérôme Bouligand). Etude de la prévalence de l'oligogénisme chez 600 patients avec hypogonadisme et syndrome de Kallman : Jacques Young et Jérôme Bouligand.

◆ **Evaluation des atteintes osseuses et de la microarchitecture osseuse dans les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et les syndromes de Kallmann**

Investigateur: Jacques Young (hôpital Bicêtre), inclusion de 51 patients (inclusions terminées), analyse des données en cours.

◆ **Evaluation des peptides ovariens et de la morphologie ovarienne dans hypogonadismes hypogonadotrophiques féminins**

Investigateur: Jacques Young (hôpital Bicêtre), inclusion de 70 patientes (inclusions terminées), analyse des données en cours.

Craniopharyngiome

◆ **L'étude multicentrique nationale Cranioped** inclut depuis septembre 2011 des patients atteints de craniopharyngiome diagnostiqué avant l'âge de 18 ans en France entre 1990 et 2009.

Cette étude a pour objectifs d'évaluer l'évolutivité tumorale et la morbidité à court et moyen terme (complications visuelles, endocriniennes, cognitives, neuropsychologiques) ainsi que leurs

déterminants en fonction des stratégies thérapeutiques utilisées, ainsi que l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la morbidité à long terme, l'insertion sociale et la qualité de vie chez les patients. De nouveaux patients ont été inclus au cours de l'année 2015 avec à présent 378 patients. La relecture centralisée des IRM cérébrales est en cours et l'analyse des résultats pourra ensuite commencer (PHRC 2009. Delphine Zénaty, Hôpital Robert Debré et Stéphanie Puget, Hôpital Necker).

Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Wiedemann Beckwith

Le mécanisme de survenue de ces 2 syndromes est encore mal connu.

◆ **Evaluation du risque de pathologies liées à l'empreinte parentale après Assistance Médicale à la Procréation :**

l'objectif est de rechercher des anomalies de méthylation de loci soumis à empreinte chez des nouveaux nés issus de grossesses spontanées ou bien de grossesses obtenues après différentes techniques de PMA. PHRC 2004/2011, AOM 04 019 : EPIGEN (Yves Le Bouc, Sylvie Rossignol, Christine Gicquel).

Le PHRC «Epigen» a été coordonné par Yves Le Bouc, et deux coinvestigateurs Sylvie Rossignol et Frédéric Brioude avec la collaboration de l'URC-Est et de 6 maternités et services de Biologie de la reproduction de l'île de France + le centre Hospitalier de Dijon). Epigen a concerné l'évaluation du risque de pathologies liées à l'empreinte parentale après assistance médicale à la procréation (AMP). Les inclusions et les prélèvements (sang du cordon et placenta) ont été réalisés sur une période de 8 ans. le nombre d'inclusions s'élève à 539, réparties en trois groupes : grossesses spontanées, stimulations ovariennes et grossesses naturelles, grossesses après stimulations ovariennes et fertilisation in vitro. Les analyses de méthylation de l'ADN sont en cours pour déterminer d'éventuelles anomalies de différents loci soumis à l'empreinte et pourront ainsi permettre de confirmer ou d'infirmer l'impact de l'AMP sur la mise en place ou la maintenance de l'empreinte pouvant être à l'origine de diverses pathologies du développement.

◆ **Efficacité et tolérance d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase (Anastrozole) pour limiter l'avance de maturation osseuse des enfants ayant un syndrome de Silver Russell ou de Prader Willi.** PHRC 2010 (Dr I Netchine).

22 enfants ont été inclus dans ce PHRC, 11 traités par anastrozole et 11 par placebo.

Les derniers traitements et/ou placebo seront dispensés en janvier 2016 et la levée d'aveugle pourra être réalisée et les résultats analysés prochainement.

◆ **Dépistage anténatal d'anomalies d'empreintes impliquées dans les syndromes de Beckwith-Wiedemann et de Silver-Russell.** CRC 2011 (Pr I Netchine).

Un autre projet dont le recrutement s'achève en 2016 et qui grâce à la collecte de liquides amniotiques prélevés dans le cadre du soin courant, et non utilisés en totalité pour le diagnostic prénatal, permettra d'établir des normes et de réfléchir à l'intérêt de proposer un diagnostic anténatal pour les syndromes de Silver Russell et de Beckwith-Wiedemann.

◆ **Programme Européen**

Syndrome de Beckwith Wiedemann : une réunion de consensus international (coordination : Pr Eamonn Maher, UK et Pr Andrea Riccio, Italie, dans le cadre du réseau européen COST sur les pathologies d'empreinte (<http://www.imprinting-disorders.eu>) se tiendra en 2016 afin d'élaborer des recommandations sur le syndrome de Beckwith Wiedemann (critères diagnostiques cliniques, diagnostic moléculaire, prise en charge thérapeutique). Le CRMERC y participera activement (F. Brioude, I. Netchine, Y. Le Bouc).

Hypothyroïdie congénitale

◆ **Epidémiologie**

Une augmentation des taux d'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) a été décrite dans plusieurs pays. L'objectif est de décrire la situation en France en analysant les données du dépistage depuis le début des années 80: étude en collaboration avec L'InVS et l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Les premiers résultats confirment une augmentation de l'incidence en France avec un nombre de patients avec glande en place en augmentation progressive (en cours de publication).

◆ **Etat de santé des enfants issus de parents avec hypothyroïdie congénitale**

Des études expérimentales et des études épidémiologiques chez l'homme ont montré le rôle important du statut thyroïdien maternel pendant la grossesse sur le développement de l'enfant. Cette étude a été rendue possible grâce au suivi de la cohorte des patients dépistés lors des 10 premières années du dépistage néonatal en France et est actuellement en cours (étude PHRC, Juliane Léger).

◆ Etude HYPOTYGEN : Corrélation génotype-phénotype dans les hypothyroïdies congénitales : contribution de la génétique à la prise en charge précoce des patients.

Cette étude multicentrique nationale a inclus depuis septembre 2013 des patients diagnostiqués en France avec une hypothyroïdie congénitale (HC), non due aux troubles de l'organification de l'iode (PHRC 2012). L'objectif de l'étude est de décrire la population atteinte d'HC sur le plan phénotypique (clinique, radiologique, biologique) ainsi que sur le plan génétique, afin d'établir une corrélation phénotype-génotype et permettre un dépistage génétique précoce aux patients et leurs familles. Au total 551 patients (enfants et adultes) ont été inclus à cette étude (fin d'inclusion: mars 2015). Le recueil et l'analyse des données phénotypiques et des examens complémentaires des patients sont en cours dans les différents centres participants. Les analyses moléculaires concernant les gènes de dysgénésie thyroïdienne sont également en cours pour la majorité des prélèvements, à l'institut IMAGINE à l'hôpital Necker Enfants Malades. Investigateur Coordinateur : Michel Polak, Paris, Hôpital Necker Enfants Malades ; Responsable Scientifique : Mireille Castanet, Rouen.

◆ « Brain-Lung-Thyroid » syndrome ou « Cerveau-Poumon-Thyroïde » : Analyse phénotypique et moléculaire d'une cohorte des patients avec « Brain-Lung-Thyroid » syndrome : identification de nouveaux gènes par séquençage de l'exome.

Le « Brain-Lung-Thyroid » syndrome (BLT, OMIM#610978) est une maladie rare caractérisée par une hypothyroïdie congénitale (HC), un syndrome de détresse respiratoire infantile et une chorée héréditaire bénigne. Il est causé en général par une haploinsuffisance du gène NKX2-1, qui code pour un facteur de transcription (NKX2-1). Des cas sporadiques et une transmission autosomique dominante ont été rapportés. Cependant le phénotype et la sévérité de la maladie varient considérablement, même au sein de la même famille avec la même mutation. Nous avons rassemblé une cohorte de 47 patients avec HC et/ou symptômes pulmonaires et/ou symptômes neurologiques. Parmi cette cohorte, 11 patients ont une anomalie génique de NKX2-1. Dans ce projet, nos objectifs sont de caractériser le phénotype précis des patients ayant le syndrome BLT et de rechercher de nouveaux gènes qui pourraient être impliqués chez les patients sans anomalies de NKX2-1. L'analyse génétique se fera par séquençage de l'exome. Ce projet est financé par la Fondation des Maladies Rares pour l'analyse par exome à la plateforme de Génomique à l'Institut IMAGINE et la SFEDP (Société Française d'Endocrinologie Pédiatrique) qui a attribué une bourse de Master 2 Recherche (Dr Athanasia Stoupa, étudiante en Master 2 Génétique). Responsables du projet : Michel Polak et Aurore Carré, Paris, Institut IMAGINE, Hôpital Necker Enfants Malades.

Syndrome de Turner

◆ Etude du phénotype en fonction des sous groupes de caryotype

La création d'une base nationale de données (Cemara) de patientes suivies à tout âge de la vie a permis de mettre en place une grande cohorte de patientes chez lesquelles un recueil des caractéristiques phénotypiques et caryotypiques a pu être réalisé (n = 1536) (responsable de l'étude : Juliane Léger). Elle a déjà permis l'analyse de la croissance ante et post natale ainsi que de la taille adulte après arrêt du traitement par hormone de croissance, en fonction de sous groupes de caryotypes (article soumis, Elodie Fiot et al). Les pathologies congénitales et acquises, évaluées à un âge médian de 18,9 (16,1-25,3) ans dans cette étude observationnelle nationale montrent aussi des différences dans le risque et le délai de survenue en fonction des sous groupes de caryotypes (résultats préliminaires présentés lors de ESPE et SFE, article en préparation, Delphine Zénaty et al., réseau Français sur le syndrome de Turner)

◆ Fertilité spontanée et résultats des grossesses chez 480 femmes avec un syndrome de Turner

La prévalence des grossesses spontanées dans le syndrome de Turner est mal connue. Cette étude a été établie à partir de la cohorte nationale coordonnée par le CRMERC, en lien avec les centres de compétence de Lyon, Marseille, Brest, Reims entre 1999 et 2014. A partir de la base de données CEMARA, 480 patientes avec un syndrome de Turner ont été incluses. Au

total, 52 grossesses spontanées ont été observées parmi 27 patientes, soit un taux de 5.6%. Les deux facteurs associés à la survenue d'une grossesse spontanée sont : la présence d'une puberté spontanée et un caryotype en mosaïque. Le délai moyen de conception est de 6 mois (0-84). Le taux de fausse-couche spontanée et les complications materno-fœtales de ces grossesses sont significativement plus élevés que dans la population française générale. Cependant, ces chiffres étaient moins élevés que lors de grossesses issues de don d'ovocyte. Parmi les 17 filles issues de ces grossesses, 2 cas de syndrome de Turner ont été dépistés. Cette étude illustre le fait que des grossesses spontanées sont possibles dans le syndrome de Turner. Elle va permettre de conseiller les patientes et leurs familles à propos de leur fertilité. Cette étude est en cours de révision dans le journal Human Reproduction. Bernard. V et al.

◆ L'étude CogniTUR vise à caractériser la cognition sociale (relations aux autres, codes sociaux) chez les jeunes filles ayant un syndrome de Turner

Il a été constaté que les patientes atteintes de syndrome de Turner avaient parfois des difficultés dans leurs relations sociales et, par exemple, étaient parfois employées à un niveau inférieur à celui de leur diplôme. Le but est d'identifier les personnes les plus à risque et de mettre en place chez elles des interventions de remédiation qui leur permettent de mieux se préparer à la vie d'adulte dans la société. (CRC, JC Carel, analyse en cours).

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ L'étude multicentrique nationale IOP FAM

PHRC national 2008 : « Analyse génétique des formes familiales d'Insuffisances Ovariennes Prématuurées » a terminé sa phase d'inclusion au terme de l'année 2014.

Cette étude a pour but d'identifier et caractériser les gènes responsables de l'insuffisance ovarienne prématurée dans sa forme familiale afin d'améliorer la prise en charge et le diagnostic de cette pathologie. Il s'agit d'un recrutement national dans différents centres de référence. Les IOP peuvent être familiales dans 10 à 30% des cas. La première étape consiste à éliminer une anomalie du caryotype, en particulier une délétion du chromosome X ou une translocation X, autosome. La deuxième étape est d'éliminer une prémutation du gène FRAXA, impliqué dans l'X fragile. Les cas familiaux ayant un caryotype normal et une absence de prémutation peuvent être inclus dans le protocole FAMOP. Les données démographiques des 113 patientes et témoins inclus ont été analysées. Les analyses génétiques sont encore en cours d'analyse à ce jour. (PHRC 2008, Pr Sophie Christin Maitre et Pr Philippe Touraine).

◆ Recherche de nouveaux gènes candidats dans l'insuffisance ovarienne par des techniques géniques et approches à moyen et haut débit

Investigateurs : N Binar (Inserm U693) et J Young (Hôpital Bicêtre)

Analyse d'exome chez 90 patientes ayant une insuffisance ovarienne. Mise au point et implémentation d'une puce-NGS à moyen débit dans l'insuffisance ovarienne

Formes Rares de Puberté Précoce, Syndrome de Mac Cune Albright

◆ Épidémiologie des pubertés précoces

En dehors des études réalisées au Danemark, l'incidence et l'évolution de l'incidence des pubertés précoces centrales sont peu connues. Une surveillance de l'incidence des pubertés précoces centrales est actuellement mis en place en France en collaboration avec l'InVS, Jean Claude Carel et Juliane Léger et en utilisant les données de l'Assurance Maladie et les données hospitalières issues du PMSI.

Une étude monocentrique réalisée à l'hôpital Robert Debré à Paris devrait aussi caractériser la fréquence des formes familiales et des modes de transmission ainsi que de l'implication du gène MKRN3. Une meilleure description des formes familiales pourrait permettre d'identifier d'autres gènes et d'améliorer ainsi notre connaissance sur les précocités pubertaires (étude en cours).

et 23 pères. Les premiers résultats retrouvent peu de retentissement chez les fillettes dans leur vie sociale ou sur leur rendement scolaire. Le développement mammaire précoce est l'élément physique le plus embarrassant rapporté par les fillettes. Elles expriment par ailleurs une appréhension du traitement éventuel. Le retentissement est plus important chez les mères, marqué par une altération de la relation mère-fille et une crainte engendrée par l'âge précoce à la ménarche. Les pères enfin sont (ou se placent) plutôt à l'écart de cette situation (Manuscrit en préparation, Dominique Simon, hôpital Robert Debré). La deuxième partie de ce travail consistera à d'analyser l'influence de différents facteurs sociologiques propres à la patiente sur l'expression de l'impact psycho-social de la puberté précoce.

◆ PuPsy

Le but de cette étude qualitative réalisée à l'hôpital Robert Debré est d'évaluer l'impact psycho-social de la puberté précoce chez des fillettes de 6 à 8 ans. L'analyse en cours porte sur les entretiens réalisés chez 27 fillettes, 27 mères

◆ Devenir à l'âge adulte en termes de fonction gonadique, fertilité des femmes ayant eu une puberté précoce dans le cadre d'un syndrome de McCune Albright

Evaluation chez 29 femmes.

(Philippe Chanson, Sylvie Salenave, Hôpital Bicêtre.).

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ L'étude DHCSF PHRC (JC Carel).

Cette cohorte nationale a permis de préciser les données du dépistage néonatal. Elle permet à présent de décrire la prise en charge chirurgicale de la virilisation des petites filles (publication en cours).

◆ CARDIOHCS :

Détection des atteintes cardiaques et vasculaires précoces dans une population parvenue à l'âge adulte et porteuse d'une HCS par déficit en 21-hydroxylase révélée dans l'enfance. Comparaison à une population témoin PHRC (Anne Bachelot).

◆ Critères influençant un bon ou mauvais contrôle à l'âge adulte chez les HCS classique ou non classique révélée dans l'enfance :

Facteurs cliniques, hormonaux et génétiques de la pathologie et secondairement l'influence de ces facteurs sur l'état de santé du patient. Financement Association Surrénales (Anne Bachelot).

◆ **Projet Transition HCS :**

Impact sur la qualité de vie de la transition pédiatrie-adulte chez des patients avec un diagnostic précoce d'hyperplasie congénitale des surrénales. (Philippe Touraine, Michel Polak)

◆ **Evaluation des fonctions corticosurrénales des femmes présentant un déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive par hypoglycémie insulinaire et déplétion sodée.**

Ouverture du recrutement mars 2013, Inclusion de 19 patientes sur 20 attendues et 18 sur 20 témoins attendus à ce jour, inclusions toujours en cours jusqu'à fin décembre 2015. (PHRC 2011. Pr Jacques Young et Dr Peter Kamenicky, Hôpital Bicêtre)

◆ **Evaluation de la sexualité, la fertilité et du mode de vie des hommes français atteints de formes classiques de déficit en 21 hydroxylase**

Inclusion de 219 patients à ce jour, inclusions terminées. Investigateurs : Claire Bouvattier (Centre de référence des Anomalies Rares du Développement Sexuel, Hôpital Bicêtre) et Jacques Young (Hôpital Bicêtre).

Publication d'une étude ancillaire sur le profil hormonal, la prévalence des inclusions testiculaire et analyse des spermogrammes.

Données en cours d'évaluation : sexualité et fertilité chez ces patients.

Les Associations de Patients

Les réunions 2016 sont sur les sites des associations :

Association Grandir

<http://asso.grandir.pagesperso-orange.fr/>

Association Craniopharyngiome

<http://www.craniopharyngiome-solidarite.org/>

Association Assymcal (syndrome de Mac Cune Albright)

http://www.assymcal.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1&Itemid=105

Association AFIF SSR/PAG (syndrome de Silver Russell)

www.silver-russell.fr/

Association Vivre sans Thyroïde

<https://www.forum-thyroide.net/>

Association AGAT (Turner)

www.agat-turner.org/

Association Surrénales

www.surrenales.com/

Comité de rédaction

JC Carel, P Chanson, C Courtillot, S Christin-Maitre,
N De Roux, B Donadille, S Dos Santos, Y le Bouc, J Léger,
M Houang, I Netchine, M Polak, S Salenave, D Samara-Boustani, D Simon, P Touraine, J Young, D Zenaty
