

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



(N°3)
Juin 2013

Sommaire

Editorial	Page 1
Plan National Maladies Rares	Page 1
Réunions Scientifiques et d'Enseignements	Page 2
Protocoles d'Annonce diagnostique	Page 2
Demandes MDPH	Page 2
Programmes d'éducation thérapeutique	Page 3
Constitution des cohortes de Patients (Programme CEMARA)	Page 3
Publications du CRMERC	Page 4
Protocoles de recherche clinique en cours	Page 9
Les Associations de Patients	Page 12

Editorial

La Lettre N°3 du CRMERC, apporte des actualités sur le Plan National Maladies Rares et sur les activités du Centre de Référence ([voir lien](#)). Sur le site internet du CRMERC, des documents nouveaux sont à la disposition des médecins, des patients et leurs familles pour faciliter la prise en charge des affections rares du CR ainsi que des documents pour la formation des soignants sur le site Endocrinologie et Développement de l'enfant ([voir lien](#)). Des documents complémentaires se trouvent sur les sites des Sociétés Savantes, des Associations de Patients et d'ORPHANET.

Nous espérons que vous en prendrez connaissance avec intérêt et que ces informations vous seront utiles.

*Juliane Léger (CHU Robert Debré, Paris)
pour l'ensemble de l'équipe du CRMERC*



Plan National Maladies Rares

◆ La 3ème réunion du Comité de suivi du Plan National Maladies Rares 2011-2014 a eu lieu début 2013 au ministère de la santé ([Voir lien](#)).

Le bilan des actions a été présenté : Fondation Maladies Rares ([voir lien](#)). Bilan des projets MR (PHRC et RaDiCo qui est le projet « Cohorte sur les Maladies Rares » soutenu par Inserm et la Fondation Maladies Rares) et des besoins d'équipement pour le séquençage haut débit, nouvelle méthode d'élaboration des PNDs, processus d'élaboration des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) de spécialités pharmaceutiques, le set de données minimum (SDM) pour implémenter la future banque de données maladies rares (BNDMR, en lien avec Cemara), et les filières de santé Maladies Rares.

◆ A l'issue d'un travail collaboratif, La filière « Maladies Rares en Endocrinologie » a produit un document recensant les spécialités pharmaceutiques RTU en endocrinologie. Ce document a été transmis à la direction de l'évaluation des médicaments. L'objectif est de préparer l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation en accord avec l'agence nationale de sécurité sanitaire pour faciliter l'usage des médicaments qui n'ont pas l'AMM dans l'indication et qui ne disposent pas d'alternatives médicamenteuses.

◆ La codification des maladies rares dans les hôpitaux a commencé début janvier 2013. Elle concerne les hospitalisations conventionnelles et HDJ. Les difficultés de mise en place devraient se résoudre rapidement.

« Endocrinologie Moléculaire »

Ces réunions réunissent les équipes d'Endocrinologie Pédiatrique et Adulte du CRMERC. Le système de visio conférence mis en place depuis 2 ans est utile pour tous ceux qui participent à ces réunions qui ont lieu 4 fois par an autour de dossiers cliniques pour lesquels l'orientation des recherches moléculaires est discuté ou a permis de déterminer la cause moléculaire de l'affection (contacter les équipes du CR). ([voir lien](#))

« Anomalie des organes génitaux »

Une dizaine de dossiers sont présentés par réunion avec discussion diagnostique ou thérapeutique et à raison de 4 réunions par an (3 à l'hôpital Necker et 1 à l'hôpital Mère-Enfants de Bron à Lyon). Des réunions en visio conférence se mettent aussi en place (Hôpital Robert Debré).



« Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique de janvier »

Une fois par an, en janvier se tiennent les Journées d'Endocrinologie Pédiatrique à l'institut Pasteur à Paris. En janvier 2013, plus de 350 médecins étaient présents pour le 40ème anniversaire de ce séminaire fondé par le Pr Raphaël Rappaport. L'ensemble des résumés des communications est disponible sur le site ([voir lien](#)).

« Journées à thème »

Des journées à thème sont organisées régulièrement par le CRMERC. Le 5 avril 2013, la journée consacrée à l'hyperplasie congénitale des surrénales et coordonnée par l'Association Surrénales et les Centres de Références en endocrinologie a eu lieu à l'amphithéâtre Larroque au ministère de la santé à Paris. Le résumé des communications est disponible ([voir lien](#)).

« Réunions bibliographiques »

Discussions hebdomadaires ou mensuelles d'articles de la littérature (contacter les équipes du CR).

« Rencontres d'Endocrinologie Paris-Sud »

Chaque année à partir de 2013 (juillet), au cours desquelles, pendant 2 jours, est proposé un enseignement soit sous forme de cas cliniques, soit sous forme de masterclass, soit sous forme de débats. (contacter les équipes de l'hôpital Bicêtre).

« Formation qualifiante en Endocrinologie Pédiatrique »

L'objectif de cette formation initiée par l'UFR de Médecine Paris Diderot en collaboration avec Paris Descartes à partir de 2013 (novembre) est de former, pendant 3 fois 2 jours, les pédiatres et médecins en exercice aux bases de l'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique afin de dépister, initier la prise en charge et orienter si besoin les patients, et favoriser une prise en charge de proximité en relation avec les centres spécialisés. (contacter l'équipe de l'hôpital Robert Debré).

PNDS et recommandations de prise en charge

Les Protocoles de Diagnostic et de Soins (PNDS) élaborés par le CRMERC en lien avec la Haute Autorité de Santé sont disponibles sur les sites HAS et CRMERC: [PNDS Syndrome de Turner \(2008\)](#), [et recommandations pour prise en charge des grossesses \(2009\)](#), [PNDS Hyperplasie Congénitale des Surrénales \(2011\)](#), [PNDS Dysplasie fibreuse et syndrome de McCune Albright \(2012\)](#).

Des recommandations pour la prise en charge des patients avec hypothyroïdie congénitale, ainsi que des patientes avec insuffisance ovarienne prématurée sont en cours d'élaboration.

Protocole «annonce diagnostique»

Des documents d'annonce diagnostique sont régulièrement élaborés (collaboration entre médecins pédiatres et adultes). Les cliniciens peuvent ainsi s'aider de cette fiche pratique par maladie rare qui résume les différents items à aborder lors de l'annonce. ([voir lien](#))

Demandes MDPH

(Maisons Départementales des Personnes Handicapées)

Des demandes MDPH pré-remplies, élaborées par le CRMERC afin de faciliter les démarches de demande d'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) et d'Allocation adulte handicapé (AAH) sont disponibles sur le site CRMERC. ([voir lien](#))

L'éducation thérapeutique est une des missions phare du centre et nos efforts sont poursuivis pour développer des programmes communs et/ou spécifiques aux différentes maladies.

Maladies endocriniennes rares de la croissance

Ce programme est proposé aux enfants et leurs parents sous forme de séances individuelles avec utilisation de nombreux outils créés à cet effet (diaporamas, schémas, fiche pilulier.....) visant à acquérir une meilleure connaissance de la maladie, des traitements et complications potentielles, à optimiser la compliance et prévenir les situations de décompensation. (Hôpital Robert Debré).

Syndrome de Turner à l'âge adulte

« Prévention des complications somatiques et soutien psychologique ». L'objectif est une meilleure connaissance des composantes de la maladie afin de mieux impliquer la patiente dans l'adhérence au suivi et améliorer l'acceptation de cette pathologie chronique. (Projet en cours, Hôpital St Antoine).

Hyperplasie Congénitales des Surrénales

Des programmes sont proposés aux enfants et leurs parents ainsi qu'aux adultes porteurs de la maladie lors de séances collectives et/ou individuelles. Des séquences sur l'HCS et sexualité/vie affective ont été créées à l'intention des patientes. (Hôpital La Pitié Salpêtrière).

Transition

Ce programme vise la mise en place d'un parcours éducatif personnalisé pour chaque patient afin de favoriser ou soutenir ses compétences d'autonomie. Il permet également, au patient d'élaborer son projet de soin, accompagné par l'équipe soignante adulte. (Hôpital La Pitié Salpêtrière, coordination S Malivoir et C Courtillot).

L'ETP à l'AP-HP se rend visible : la page sur l'ETP dans le portail ([voir le lien](#))

Nombreuses brochures disponibles sur site internet du CR pour les patients et les familles
([voir lien](#))

Constitution des cohortes de patients Programme CEMARA



La mise en place de cette base a commencé en 2006. Le programme CEMARA (Centre des Maladies Rares) recueille actuellement les données de patients suivis dans 55 CRs. L'objectif est de recenser les patients, d'évaluer leur modalité de prise en charge, de collecter des données épidémiologiques, de mieux connaître l'histoire naturelle des maladies de l'enfance à l'adulte, et favoriser la recherche clinique.

Le réseau CEMARA a permis le recensement en France à la fin 2012 de plus de 10 000 patients au sein du CRMERC et du réseau des CR/CC en endocrinologie pédiatrique et adulte. Une chartre de fonctionnement est disponible ([voir lien](#)).

Les files actives (cumulées 2006-2012) par pathologie sont détaillées ci-dessous.

Réseau des Centres de Référence et de Compétence en endocrinologie (pédiatrie et adulte)

Libellés	Files Actives 2011	Files Actives 2012
Insuffisance hypophysaire non acquise	1934	2319
Posthypophyse ectopique et Insuffisance congénitale multiple	529	635
Insuffisance non acquise isolée	1372	1633
Craniopharyngiome	397	449
Hypogonadisme hypogonadotrope congénital	767	868
Syndrome de Silver Russell	131	168
Syndrome de Wiedemann Beckwith	121	146
Syndrome de Turner	1261	1754
Insuffisance ovarienne prématurée	893	1027
Hypothyroïdie congénitale	1257	1548
Maladie de Basedow (à début pédiatrique)	229	294
Puberté précoce périphérique (Mcune Albright, testotoxicose)	83	99
Hyperplasie congénitales des surrénales	963	1176
Forme Classique 21 OH	502	651
Forme Classique non 21 OH	43	60
Forme Non Classique	406	465
Autres anomalies du développement sexuel	725	909
TOTAL	8761	10756

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

Insuffisance somatotrope, croissance et traitements par hormone de croissance

L'étude SAGhE

a pour objectif d'évaluer la santé à long terme des patients ayant été traités par hormone de croissance dans l'enfance. Mise en place en France en 2007 et dans 7 autres pays Européens en 2009, son objectif est d'évaluer les résultats à long terme des traitements par hormone de croissance sur la taille adulte et la qualité de vie, ainsi que leur possible impact sur la santé, mesurée par la morbidité et la mortalité. ([JC Carel et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur PubMed](#)) Les traitements par l'hormone de croissance recombinante sont donnés aux enfants en cas de déficit en hormone de croissance ou dans certaines causes de petite taille depuis environ 25 ans. La tolérance à court terme a été bien évaluée mais on ne sait rien de la tolérance à long terme, plusieurs années ou dizaines d'années après la fin du traitement, alors que les liens entre niveau d'activation de l'axe somatotrope et état santé sont nets. L'équipe de Jean-Claude Carel a récemment présenté les premiers résultats de l'étude SAGhE (Santé Adulte, GH enfant) qui porte sur 7000 enfants traités en France dans les années 90 et dont le statut vital a été analysé en 2009 ([JC Carel et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur PubMed](#)). Les chercheurs observent une surmortalité (ratio standardisé de mortalité de 1.33 (IC95 1.08 – 1.64) liée à un excès de décès d'origine cardiovasculaire et de cause inconnue. La mortalité par cancer n'est pas augmentée, mais le nombre de décès par tumeur osseuse est significativement augmenté. Ces données ne permettent pas de conclure sur le rôle éventuellement causal des traitements. Elles invitent néanmoins à la prudence et à compléter par des données sur la morbidité à long terme après traitement et à étendre la population de l'étude au reste de l'Europe ([L Savendahl et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur Pubmed](#))

Taille et qualité de vie

L'idée qu'être de petite taille constitue un handicap social sous tend les traitements par l'hormone de croissance, en particulier chez les enfants de petite taille sans anomalie caractérisée ([S Cohen et al. Tarcher 2009 lire sur le site](#)). Cependant, très peu d'études ont abordé la question du lien entre taille et qualité de vie, tant chez les sujets traités par l'hormone de croissance que dans la population générale. Coste et al ont analysé les liens entre taille et qualité de vie liés à la santé (questionnaire SF-36) chez les 13 815 adultes âgés de 18 à 50 ans qui ont participé à l'étude «Décennale Santé» de INSEE. Sur les 8 dimensions de l'état de santé physique et psychique explorées, seul le «fonctionnement physique» était significativement mais modestement lié à la taille dans les deux sexes.

Ce lien décrit une courbe en U inversé avec un seuil clinique en dessous de 136 cm pour les femmes et 149 cm pour les hommes, des niveaux de taille bien inférieurs à ceux habituellement utilisés pour justifier les traitements par hormone de croissance. A noter qu'un effet similaire est noté chez les individus de grande taille (au dessus de 189 cm pour les femmes et de 203 cm pour les hommes). Ces résultats contrastent avec les stéréotypes et les idées reçues et devraient permettre d'éviter de stigmatiser les enfants et adultes de petite taille et l'usage futile des traitements par l'hormone de croissance ([J Coste et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur PubMed](#)).

Insuffisance somatotrope et os

Chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance (GHD) apparu dans l'enfance, le traitement par GH semble efficace sur la densité minérale osseuse. Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de la GH sur l'os cortical. 160 patients avec un GHD dans l'enfance ont été randomisés (2/1) pour recevoir ou non un traitement par GH pendant 24 mois, l'os cortical a été évalué par radiographie au niveau de l'os du métacarpe tous les 6 mois. Après 24 mois de traitement, l'épaisseur de l'os cortical est augmentée significativement comparé aux contrôles. ([Hyldstrup et al. Osteoporos Int. 2012. lire le résumé sur Pubmed](#)).

Déficit en hormone de croissance et transition

Une étude rétrospective a été réalisée sur 112 patients ayant un déficit en hormone de croissance diagnostiqué dans l'enfance ayant fait une transition dans le service d'Endocrinologie adulte de l'hôpital La Pitié Salpêtrière. Notre but était de décrire l'état des lieux de la prise en charge des patients avec cette pathologie durant les 2 dernières décennies, et son impact sur leur santé. ([C. Courtilot et al. Eur J Endocrinol 2013](#)).

Retard de croissance secondaire à une corticothérapie chronique : traitement par Hormone de croissance et force musculaire

Cette étude a été réalisée en collaboration entre l'hôpital Robert Debré et l'Institut de Myologie de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière. Le but était d'évaluer l'effet de l'hormone de croissance sur la force musculaire d'enfants atteints de maladie chronique cortico-dépendante et traités par Hormone de croissance en raison d'un retard statural. Après 1 an de traitement, on observe une augmentation significative de la taille et de la masse maigre des patients mais pas d'augmentation notable de la force musculaire ([D.Simon et al. J Clin Endocrinol Metab 2013 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Hypogonadisme hypogonadotrope

Les peptides kisspeptine et neurokinine B (NKB), sont sécrétés par les mêmes neurones dans l'hypothalamus ventral et modulent la sécrétion de GnRH des neurones à GnRH. Leurs rôles respectifs ne sont pas encore connus. Dans cette étude, la perfusion continue de kisspeptine restaure la sécrétion pulsatile des gonadotrophines chez des patients ayant une perte de fonction du gène NKB (TAC) et de son récepteur (TACR3). Ceci suggère que la kisspeptine seule est suffisante pour stimuler la sécrétion pulsatile de GnRH. Dans la cascade régulant la sécrétion de GnRH, la NKB agirait en amont de Kisspeptine. ([J.Young et al. Neuroendocrinology 2013 lire le résumé sur Pubmed](#))

L'hyperprolactinémie est la cause la plus fréquente d'insuffisance gonadotrope et d'infertilité par inhibition de la sécrétion de GnRH. Les neurones à Kisspeptines, exprimant le récepteur de la prolactine, exercent un rôle majeur dans la sécrétion de GnRH. Dans cette étude l'infusion sous-cutanée continue de prolactine chez la souris induit une anovulation par diminution de la sécrétion de GnRH et des gonadotrophines. L'administration de Kisspeptine restaure la sécrétion de LH et de FSH et la cyclicité ovarienne, suggérant le rôle majeure des neurones à Kisspeptine dans l'anovulation secondaire à l'hyperprolactinémie. L'administration de kisspeptine pourrait être une alternative thérapeutique chez les patientes infertiles, en hyperprolactinémie résistantes aux agonistes dopaminergiques ([C. Sonigo. et al. J. Clin Invest 2012 lire le résumé sur Pubmed](#)) ([C. Sonigo et al. Med sci 2013 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Les mutations du gène DAX1/NROB1 situé sur le chromosome X induisent dans l'enfance une insuffisance surrénale et un hypogonadisme hypogonadotrophique responsable d'un impubérisme ou d'un retard pubertaire. Dans cette étude est décrit un patient de 32 ans consultant pour une infertilité. Le diagnostic d'insuffisance surrénale a porté chez lui à 19 ans, il a une puberté normale. Les dosages hormonaux étaient normaux en particulier la testostérone, l'inhibine B, la LH et la FSH, seul le spermogramme a retrouvé une oligospermie sévère. Cette observation suggère un rôle dans la spermatogénèse de DAX1 indépendant de son rôle dans la sécrétion des gonadotrophines. ([Raffin-Sanson ML et al. Eur J Endocrinol. 2013 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Gènes KISSR et GnRHR.

Les premières mutations du récepteur au GnRH (GnRHR) ont été décrites en 1997, celle du gène Kiss et de son récepteur (KISSR) plus récemment en 2003. Ces mutations sont responsables d'un hypogonadisme hypogonadotrophique sans anosmie. Leurs mécanismes d'inactivation restent mal connus. Dans cette première étude est caractérisée une nouvelle mutation, perte de fonction du KISSR dans une famille consanguine. ([Brioude et al. PLoS. One 2013 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Dans cette autre étude sont caractérisées deux nouvelles mutations du GnRHR induisant une diminution de l'activité par modification conformationnelle du récepteur d'une part et par diminution de son expression à la membrane. ([Tello JA et al. Plos One 2012 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Jusqu'à maintenant, les mutations de KISS1R étaient transmises selon un modèle autosomal récessif ce qui impliquait une mutation sur chaque allèle. Les parents sont hétérozygotes mais pas malades. La première mutation hétérozygote de KISS1R entraînant un effet dominant négatif du récepteur muté sur le récepteur sauvage vient d'être décrite. Cette mutation perturbe l'expression en surface du récepteur sauvage ([Chevrier et al. Mol Endo. 2013 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Le syndrome de Kallmann (KS) est caractérisé par un hypogonadisme hypogonadotrophique avec une hypo ou anosmie, lié à une anomalie du développement du système olfactif. Le but de cette étude a été d'étudier par scanner, les anomalies morphologiques de la région de l'ethmoïde chez 37 patients KS comparé à 15

patients hypogonadiques sans anosmie et à 30 contrôles de même âge. ([Maione et al. J Clin Endocrinol Metab 2013 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Gène FGFR1

Il était connu que l'expressivité des mutations du FGFR1 et de son ligand mais également du récepteur de la prokinéticine 2 ou de son ligand était très variable, allant de l'anosmie isolée au syndrome de Kallmann avec déficit gonadotrope complet au sein d'une même famille. Néanmoins, l'hypothèse que l'anosmie isolée par agénésie du bulbe olfactif pourrait être due à une mutation des gènes du Syndrome de Kallmann n'avait jamais été testée. Dans ce travail les auteurs montrent que cette hypothèse a été confirmée chez plusieurs patients adultes sans aucun antécédent de retard pubertaire ou de trouble de la fertilité. Ce résultat pose de nombreuses questions sur le lien entre développement du tractus olfactif et migration des neurones GnRH entre la placode olfactive et l'hypothalamus ([Mona-Playa A et al. EJE 2012 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Gène SEMA3A

Dans cette étude dans une cohorte de 48 patients Kallmann (KS) non mutés pour les gènes du KS a été identifié chez un patient ayant une délétion hétérozygote de 213kb dans le locus 7q21.11. L'analyse par qPCR a montré une délétion de 11 des 17 exons du gène SEMA3A codant pour la sémaphorine 3A. Il s'agit d'une protéine déjà identifiée auparavant qui interagit avec les neuropilines, corécepteur spécifique de certaines isoformes du VEGF. Les souris Ko pour la sémaphorine 3A ont le même phénotype que les patients avec un syndrome de Kallmann. ([Young et al. Hum reprod 2012 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Revue générale.

Dans cette revue sur l'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital chez l'homme est rappelé les aspects du diagnostic clinique notamment en cas de syndrome de Kallmann (KS), du diagnostic hormonal, et du diagnostic génétique en fonction de la présence ou de l'anosmie puis les objectifs thérapeutiques chez ce type de patients. ([Young J. Endocrinol. Metab 2012 lire le résumé sur Pubmed](#)).

Axe gonadotrope chez le fœtus L'hypogonadisme hypogonadotrope par mutation de KISS1R peut entraîner un micropénis et une cryptorchidie congénitale. Ceci révèle que le système des Kisspeptines participe au développement et à l'activation de l'axe gonadotrope durant la vie fœtale. Dans ce travail, Guimiot et al confirment l'inhibition progressive de l'axe gonadotrope durant la deuxième partie de la gestation ainsi que le dimorphisme sexuel majeur des concentrations plasmatiques fœtales de la LH et de la FSH. Ils montrent également que l'inhibition de l'activité de l'axe gonadotrope chez le fœtus est associée à une diminution de l'expression des Kisspeptines et de leur récepteur dans l'infundibulum mais pas dans l'hypothalamus antérieur. ([Guimiot et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 lire le résumé sur PubMed](#)).

Craniopharyngiome

Préserver l'hypothalamus au cours de la chirurgie

Cette étude observationnelle compare l'évolution pondérale et le taux de récurrences d'une cohorte historique de patients avec craniopharyngiome traitée par exérèse complète entre 1985 et 2002 (n=60) à une cohorte de patients traités par exérèse partielle respectant l'hypothalamus (n=65) associée ou non à une protonthérapie. L'indice de masse corporelle (IMC) en post opératoire des patients traités par exérèse partielle est significativement inférieur à celui des patients traités par exérèse complète. La prévalence d'obésité sévère est inférieure chez les patients traités par exérèse partielle (11% vs 33%) et la prévalence d'IMC normale est supérieure (49% vs 22%). Le nombre de chirurgie n'est pas plus élevé chez les patients traités par exérèse partielle. ([E. Elowe-Gruau et al. J Clin Endocrinol Metab 2013 lire le résumé sur PubMed](#))

Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Wiedman Beckwith

Le syndrome de Beckwith Wiedemann (BWS) est un syndrome de croissance fœtale excessive associé à un risque tumoral augmenté (10%) pendant l'enfance. Le syndrome de Silver-Russell (SRS) représente le miroir clinique du BWS, avec retard de croissance intra-utérin et post-natal sévère et des difficultés alimentaires pendant les premières années de vie. La majorité des SRS et de BWS sont secondaires à des anomalies de la région 11p15, soit génétiques, soit dans la plupart des cas épigénétiques, entraînant des anomalies de méthylation de cette région. Cependant, le SRS peut être également secondaire dans environ 10% des cas à une disomie maternelle de chromosome 7. Bien que les patients ayant un SRS secondaire à une anomalie de la région 11p15 et ceux ayant un SRS secondaire à une disomie maternelle du chromosome 7 aient beaucoup de

signes communs, ils ont également des différences phénotypiques. Ainsi, nous avons montré que 5,5% des patients dont le SRS est secondaire à une anomalie de la région 11p15 ont une malformation cardiaque, non identifiée pour les patients dont le SRS est secondaire à une disomie du chromosome 7. Le BWS comme le SRS sont des pathologies rares. La constitution de cohortes de patients dont le phénotype est bien détaillé et la cause moléculaire caractérisée dans le même laboratoire, permet la mise en évidence de corrélations génotype-phénotype ainsi que l'élaboration de recommandations pour le suivi tumoral des patients BWS et la prise en charge des troubles nutritionnels, des anomalies de croissance et de la puberté des patients SRS. ([M Ghanim et al. Am J Med Genet A 2013 et I Netchine et al. Endocr Dev 2012 lire les résumés sur Pubmed](#))

Hypothyroïdie congénitale

Devenir à long terme

Bien que l'état de santé des jeunes adultes traités pour Hypothyroïdie Congénitale (HC) soit globalement satisfaisant, l'analyse de l'état de santé des jeunes adultes nés lors des 10 premières années du dépistage néonatal en France a permis récemment de montrer une proportion élevée de maladies chroniques (5,6 vs 2,9%, $p < 0.0001$) (étude réalisée grâce à la base de données de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des handicaps de l'Enfant).

Jusqu'à présent les comorbidités associées à l'HC n'avaient pas pu être étudiées chez les patients traités tardivement compte tenu de leur retard de développement important et les études chez les patients traités précocement étaient limitées en nombre de patients, ne permettant pas l'analyse à l'âge adulte de la fréquence des comorbidités, en dehors des malformations congénitales qui avaient déjà été rapportées sur de larges séries. Cette étude a pu montrer pour la première fois une fréquence plus élevée de pathologies neurologiques et mentales chez les patients nés avec une hypothyroïdie congénitale malgré un bon équilibre thérapeutique depuis la période néonatale et indépendamment de la sévérité initiale de l'HC.

Cette étude pourrait permettre dans l'avenir, d'identifier des formes syndromiques et/ou des mécanismes génétiques qui pourraient aider à la compréhension de ces pathologies complexes et peut être aussi du mode d'action des HT, en particulier au niveau cérébral. Des études longitudinales à long terme restent nécessaires pour évaluer la survenue d'éventuelles autres comorbidités associées à HC. ([A Azar-Kolakez et al. J Clin Endocrinol Metab 2013 lire le résumé sur PubMed](#))

Génétique

Des mutations du gène NKX2.1 ont été identifiées chez des patients atteints du syndrome associant une chorée héréditaire bénigne, une hypothyroïdie congénitale et/ou une atteinte pulmonaire. L'objectif de cette étude était de déterminer la pertinence de l'utilisation de la méthode MLPA dans la détection des mutations du gène NKX2.1 chez 24 patients atteints de ce syndrome. Le séquençage direct du gène a permis la détection de 2 mutations hétérozygotes, la méthode MLPA de 2 autres. Cette méthode d'étude génétique pourrait donc être complémentaire au séquençage direct du gène NKX2.1. ([Teissier R et al. Horm Res Paediatr. 2012 lire le résumé sur pubmed](#))

Maladie de Basedow à début pédiatrique

Une mise au point récente souligne l'intérêt d'un traitement prolongé par les antithyroïdiens de synthèse pour obtenir plus fréquemment une rémission de la maladie. ([J Léger, JC Carel. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013 lire le résumé sur PubMed](#))

Syndrome de Turner

Origine parentale de X et croissance

Le syndrome de Turner est caractérisé par un caryotype périphérique 45,X homogène dans environ 50% des cas. Derrière ce caryotype se cache une hétérogénéité puisque environ 2/3 des patientes ont un X intact d'origine maternelle (45,Xmat) et 1/3 d'origine paternelle (45,Xpat). Plusieurs publications ont fait état de variations phénotypiques liées à cette hétérogénéité : cognition, présence de certaines malformations, surdité et plus récemment effet de l'hormone de croissance ([Hamelin et al. J Clin Endocrinol Metab 2006 lire le résumé sur Pubmed](#)). L'étude a porté sur 180 patientes (29% 45,Xpat et 71% 45,Xmat) qui avaient reçu un traitement par hormone de croissance et atteint leur taille adulte et a permis de montrer que taille adulte (moyenne 152,8 cm) n'était pas liée à l'origine parentale du chromosome X normal. Ce résultat négatif, mais obtenu à partir d'une cohorte significative de patients permet de souligner le risque de résultats faussement positifs dans les études de petite taille. L'influence de l'origine parentale sur d'autres composantes phénotypiques pourra être analysés à partir de cette cohorte ([Devernay M et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 lire le résumé sur PubMed](#)).

Exploration cardio-vasculaire et prise en charge des patientes avec syndrome de Turner : état des lieux de la cohorte CRMERC.

Les patientes avec un syndrome de Turner peuvent présenter des malformations cardiaques congénitales, une dilatation aortique voire une dissection aortique. Le rythme et la nature de la surveillance morphologique des complications vasculaires ont été définis par des consensus d'experts. Il est actuellement conseillé de réaliser tous les 3 à 5 ans, une imagerie de l'aorte initiale à la recherche d'une dilatation aortique. La standardisation de ces données est dans certains cas problématique à cause de la petite taille des patientes : il est donc actuellement recommandé de rapporter le diamètre aortique retrouvé à la surface corporelle, avec un suivi rapproché en cas de valeur > 20 mm/m². Le but de notre étude était d'analyser sur une cohorte incluant des enfants et des adultes, la nature, la fréquence ainsi que l'âge de survenue des anomalies cardiovasculaires. Nous avons étudié 336 dossiers, soit 110 imageries IRM et 300 imageries par échocardiographie cardiaque : 233 dossiers ont été analysables. Une chirurgie cardiaque ou vasculaire était notée dans 7,4 % des cas. La première cause de chirurgie était la cure de coarctation aortique dans 6.9 % des cas pour un âge moyen de 9,5 ans, les extrêmes allant de 0 à 60 ans. La fréquence de détection d'une anomalie des valves de l'aorte (bicuspidie) était de 21% pour un âge moyen de détection de 19 ans (allant de 15 à 30 ans). Il est ainsi possible de détecter à l'âge adulte des anomalies vasculaires présentes dès la naissance en raison de difficultés de réalisation de certains examens. L'étude du diamètre de la racine de l'aorte a montré qu'un diamètre à plus de 32 mm était présent

chez 12% des patientes, pour un âge moyen de 19 ans (allant de 7 à 30 ans). Si le diamètre est rapporté à la surface corporelle, ce pourcentage s'élève à 39 % des cas à plus de 20 mm/m². Notre étude montre que la dilatation est fréquente, le suivi cardio-vasculaire doit ainsi être pratiqué régulièrement tout au long de la vie et de façon standardisée à l'aide de la surface corporelle. ([Donadille B et al Eur J Endocrinol 2012 lire le résumé sur pubmed](#))

Exploration d'une patiente avec un syndrome de Turner présentant une grossesse spontanée et implications sur le conseil génétique.

Les grossesses spontanées chez les patients avec un syndrome de Turner sont très rares et le plus souvent en présence d'un caryotype comportant une partie des cellules avec un nombre normal de deux chromosomes X, appelé alors un caryotype en mosaïque. Nous rapportons le cas d'une patiente ayant une mosaïque liée au transfert d'un morceau du chromosome Y vers le chromosome X restant alors que la majorité des cellules comportait un caryotype 45,X. Il est classique de réaliser chez les patientes porteuses d'un morceau de chromosome Y une ovariectomie bilatérale devant un risque de dégénérescence ovarienne. Cette patiente n'a pas eu d'ovariectomie et a eu exceptionnellement une grossesse spontanée, surveillée de près par IRM aortique pendant toute la gestation. Le caryotype de sa fille est 47,X,der(X)t(X;Y)x2/46,X,der(X)t(X;Y) avec transmission du syndrome de Turner. Ce cas souligne la complexité du conseil génétique concernant la prédiction du capital ovarien et la fertilité, ([Portnoi MF et al. Eur J Med Genet 2012 lire le résumé sur pubmed](#))

Importance de la recherche d'un lichen scléreux vulvaire chez les femmes présentant un syndrome de Turner.

[S. Vigoureux, Z. Chakhtoura, C. Courtillot, C. Duflos, P. Touraine \(publication en cours\)](#)

Le lichen scléreux vulvaire est souvent associé à un terrain auto-immun avec un pic de fréquence dans l'enfance et à la ménopause. Sa détection précoce, son traitement et sa surveillance sont nécessaires, car sa transformation maligne en carcinome de la vulve existe dans 4.5% des cas après 10 ans d'évolution. Nous avons voulu évaluer la fréquence du LSV chez des femmes présentant un syndrome de Turner (TS) par une étude de cohorte rétrospective monocentrique incluant toutes les femmes présentant un TS suivies dans le service. Nous avons recueilli des informations concernant 184 femmes avec un TS, dont 141 avait eu un examen gynécologique. Le LSV a été identifié chez 25 patientes soit 17.7%, à un âge médian de 34 ans (13-52 ans). Ont pu être associés de manière significative à la présence d'un LSV chez les femmes Turner : les anticorps antithyroïdiens positifs (p=0.02) avec ou sans dysthyroïdie, et l'hépatite auto-immune (p=0.003). Il n'a pas été constaté d'association significative entre le LSV et l'insuffisance ovarienne ou l'absence de substitution hormonale.

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

L'étude pangénomique d'une famille avec consanguinité révèle 2 nouvelles régions à étudier sur le chromosome 7 dans l'insuffisance ovarienne primaire.

La cause de l'IOP, définie par un arrêt des règles avant 40 ans, reste non élucidée dans la majorité des cas. Si la plupart des cas sont sporadiques, les 10 à 15% de cas familiaux suggèrent une transmission génétique. Ici, une étude de liaison de l'ensemble du génome pour une famille avec consanguinité a retrouvé une transmission d'allure autosomique, c'est-à-dire en dehors du chromosome X, et de façon récessive. Il s'agit de régions du chromosome 7 (7p21.1-15.3 et 7q21.3-22.2). Cette étude pourrait permettre d'identifier de nouveaux gènes candidats dans des régions autosomiques impliquées dans le contrôle du développement et du fonctionnement ovarien. ([Caburet S et al. PLoS one 2012 lire le résumé sur pubmed](#))

Etude des variants du gène SF1 dans un groupe de 26 jeunes femmes avec une IOP

Le rôle de SF1 dans l'IOP n'est pas bien défini et a donc été étudié chez 26 patientes : 2 patientes porteuses de deux nouvelles mutations de ce gène ont été décrites. L'étude fonctionnelle de la protéine mutée a montré un défaut de fonctionnement d'enzymes impliquées dans l'hormonogénèse et un défaut de l'hormone anti-müllérienne. Une mutation particulière a été le plus souvent retrouvée. La prévalence de la mutation de SF1 dans cette cohorte est de 3.8 %. Le rôle de SF1 est probablement relativement faible dans les étiologies d'IOP. ([Philibert P et al. Fertil Steril 2013 lire le résumé sur pubmed](#)).

Etude de la fonctionnalité des variants NR5A1(SF-1) chez des patientes avec IOP

Le rôle de SF-1 reste controversé ; dans l'étude de cohorte de la Pitié Salpêtrière, 3 variants ont été identifiés parmi 180 patientes analysées. Ces 3 patientes présentaient toutes une aménorrhée secondaire, sans forme syndromique mais pour 2 d'entre elles, une histoire familiale. Cependant, l'analyse fonctionnelle de ces variants n'a pas permis de retrouver d'anomalie notamment transcriptionnelle. Il semblerait donc que la fréquence d'une part et l'impact physiopathologique de tels variants soit à remettre en cause dans l'IOP. ([Voican et al., JClin Endocrinol Metab, 2013, lire le résumé sur Pubmed](#))

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

L'étude DHCSF : dépistage néonatal

([Coulm B et al. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012 lire le résumé sur PubMed](#))

Parmi les dépistages réalisés chez les nouveau-nés sur le prélèvement sanguin réalisé au 3ème jour de vie («test de Guthrie»), celui de l'hyperplasie congénitale des surrénales reste discuté et non réalisé dans certains pays. En France, ce dépistage a été généralisé en 1996 et jamais évalué. L'étude DHCSF a permis d'évaluer les performances diagnostiques du dosage de la 17hydroxy-progesterone sur papier buvard prélevé à J3 de vie chez plus de 6 millions de nouveau-nés en France entre 1996 et 2003. La valeur prédictive positive du dépistage était globalement faible (2,3%) avec un contraste entre la valeur chez les nouveau-nés à terme (30%) et la valeur chez les prématurés (0,4%). Il y avait 7% de faux négatifs parmi les patients atteints. Parmi les patients dépistés positifs, le résultat du dépistage a contribué au diagnostic dans 42% des cas. Les résultats confirment la bonne efficacité du dépistage à identifier les garçons atteints avant le diagnostic clinique. Ils remettent en cause l'usage de ce dépistage chez les nouveau-nés prématurés qui sont pris en charge par les équipes médicales en néonatalogie. L'Association Française de Dépistage et de Prévention des Handicaps de l'Enfant va très prochainement modifier ses pratiques sur la base de ces résultats ([Coste J et al. Rev Epidemiol Sante Publique 2012 lire le résumé sur Pubmed](#))

L'étude CAHLH : pulsatilité de la LH

La fertilité des femmes présentant une forme classique d'hyperplasie congénitale (HCS) est diminuée, spécialement chez les femmes présentant une forme avec perte de sel. Cela semble être la

conséquence de plusieurs facteurs, à la fois biologiques, mécaniques, psychologiques et sexuels. Les troubles du cycle sont ainsi fréquents chez les femmes présentant une forme classique de HCS, de la spanioménorrhée à l'aménorrhée, évalués entre 30% à 68% chez les femmes présentant une forme avec perte de sel et entre 30% à 75% chez les femmes présentant une forme virilisante pure. La pulsatilité de LH joue en effet un rôle fondamental dans la rythmicité des cycles menstruels et dans l'ovulation. Nous avons comparé les profils de pulsatilité de la LH de 16 femmes présentant une HCS précoce à ceux de 16 femmes témoins. Deux profils ont pu être individualisés chez les patientes HCS : un groupe de 7 patientes ayant des caractéristiques de pulsatilité équivalentes à celles des témoins, en fréquence et en amplitude, et un groupe de 9 patientes ayant une réduction significative de la fréquence et de l'amplitude des pulses. Lorsque l'on cherche en analyse univariée les facteurs influençant les paramètres de la pulsatilité entre les deux groupes, l'équilibre hormonal, en particulier les taux de progestérone et 17OHprogestérone semblent être les déterminants majeurs des anomalies de la pulsatilité de la LH observées chez ces patientes.

En conclusion, la pulsatilité de la LH chez la femme présentant une forme classique d'HCS peut être normale, en cas de contrôle correct de la maladie, malgré l'imprégnation androgénique néonatale, ou diminuée, en fréquence et en amplitude, en rapport avec les taux élevés de progestérone et de 17OHprogestérone. En cas de désir de grossesse, le contrôle des taux pré-conceptionnels non seulement de la 17OHprogestérone mais aussi de la progestérone doit donc être strict et représente donc un objectif thérapeutique majeur chez ces patientes. ([Bachelot A et al. Eur J endocrinol 2012 lire le résumé sur pubmed](#))

Transition

Transition et pathologies endocriniennes chroniques rares

Une évaluation des étapes de la transition a été proposée à des patients présentant soit un hypogonadisme hypogonadotrope, un déficit en GH ou une hyperplasie congénitale des surrénales. Différents questionnaires (généraliste ou spécifique pour chacune de ces pathologies) ont été proposés à 153 patients ayant effectué une transition entre le secteur pédiatrique et adulte. Soixante treize sujets ont rempli les 2 questionnaires : plus de 80% des patients ont exprimé leur satisfaction quant à l'organisation du processus de transition, tant pour l'âge de la transition que ses modalités. L'intérêt de l'étude a surtout été de pointer les besoins spécifiques suivant la pathologie que présentaient ces patients ([Godbout A et al. Horm Res Paediatr 2012 lire le résumé sur pubmed](#)).

Insuffisance somatotrope non acquise, croissance et traitement par GH

La création d'une base nationale de données (Cemara) de patients suivis à tout âge de la vie devrait permettre de mettre en place une grande cohorte de patients. Elle devrait permettre de préciser l'histoire naturelle de l'affection, la fréquence et la gravité des manifestations de la maladie tout au long de la vie (hormonales, métaboliques, osseuses, cardiovasculaires) ainsi que ses déterminants (étude CRMERC). Elle pourrait aussi permettre de sélectionner les patients pour les études moléculaires, aider à identifier de nouveaux gènes, mieux caractériser les corrélations phénotype/génotype des patients.

SAGHe Après la première publication en 2012, montrant une augmentation modérée de la mortalité des personnes traitées par l'hormone de croissance dans l'enfance par rapport aux statistiques de la population générale, des résultats sur la croissance et la qualité de vie, ainsi que l'impact du traitement sur l'état de santé à long terme après plus de 10 ans de l'arrêt du traitement sont actuellement en cours d'analyse.

Essai thérapeutique par GH : L'anorexie mentale peut être responsable d'un ralentissement voire d'un arrêt de la croissance staturale, d'un retard pubertaire ainsi que d'une ostéopénie avec défaut d'acquisition de masse osseuse. La récupération d'une nutrition normale entraîne généralement une reprise de la croissance et de l'évolution pubertaire. Cependant, en dépit d'une approche thérapeutique nutritionnelle et psychothérapique satisfaisante, certains sujets conservent un ralentissement de la vitesse de croissance avec un déficit statural important et petite taille définitive chez le jeune adulte ainsi qu'un déficit de masse osseuse qui est aussi définitif. L'objectif principal est d'évaluer l'effet d'un traitement par hormone de croissance (hGH) sur la vitesse de croissance staturale chez des enfants prépubères ou en début de puberté avec anorexie mentale et freination importante de la vitesse de croissance. Il s'agit d'un essai clinique débuté en mars 2013, contrôlé, randomisé en double aveugle, évaluant l'efficacité d'un traitement par hGH durant 1 an contre un placebo, sur la vitesse de croissance staturale des enfants prépubères ou en début de puberté avec anorexie mentale et freination importante de la vitesse de croissance. Cette période randomisée sera 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, soit au total 2 ans d'étude pour chaque enfant. (J Léger, Promotion AP-HP. Inclusions toujours en cours).

Hypogonadisme hypogonadotrope, développement de l'axe gonadotrope

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

Le contrôle neuroendocrinien du système hypothalamo-hypophysaire-gonade reste encore mal connu malgré l'identification aujourd'hui de 16 gènes chez des patients présentant un déficit isolé en GnRH. Le but de ce travail collaboratif à l'échelle européenne 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. Investigateurs : Pr Jacques Young, Hôpital Bicêtre, Dr Catherine Dodé, Hôpital Cochin, Dr Nicolas de Roux, Hôpital Robert Debré, Inserm U676. European cooperation in science and technology COST- Domaine Biomedecine et Biosciences Moléculaires. Février 2012 Action BM-11-05. ([Biomedecine and Molecular Biosciences 2012 lire le résumé](#))

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. Investigateur : J Young, hôpital Bicêtre (Protocole Hypo-Proteo 2010 P081212, financement ANR). Inclusion de 33 patients sur un effectif théorique de 45 patients, (inclusions toujours en cours).

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

Investigateur : J Young hôpital Bicêtre, N. Binart Unité Inserm U693

Recherche des approches à haut débit (CGH Array et hexome) dans les formes familiales et sporadiques d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital isolés ou syndromiques.

Deux centres :

- Plateforme de génétique constitutionnelle de Paris GHU-SUD et d'Orléans et le centre national de génotypage (CNG). Investigateur : J Young hôpital Bicêtre, G. Tachdjian hôpital Antoine Bécélère, JF Deleuze CNG.

- Génétique moléculaire des maladies Endocriniennes. Nicolas de Roux. Hôpital Robert Debré. Vincent Meyer. CNG.

La Génétique humaine du déficit gonadotrope syndromique autre que le syndrome de Kallmann

(Nicolas de Roux, Jean-Claude Carel, Juliane Léger). L'hypogonadisme hypogonadotrope est décrit dans plusieurs syndromes orphelins comprenant notamment un phénotype neurologique sévère (4-H syndrome, Micro-Syndrome de Warburg, Syndrome de Martsolf, Syndrome d'Oliver MacFarlane, Syndrome de Boucher-Neuhauer...). Ces dernières années, le pronostic de ces patients étant de bien meilleure qualité, les anomalies de la puberté et les conséquences de l'hypogonadisme doivent être prises en charge en plus des problèmes neurologiques. De plus, la compréhension du déficit gonadotrope de ces patients pourrait permettre de proposer de nouvelles hypothèses pour comprendre la physiologie de la puberté normale, voir de l'hypogonadisme hypogonadotrope isolé. Une approche par exome, cGH array et recherche de gènes candidat est actuellement développée à l'hôpital Robert Debré.

Développement fœtal de l'axe gonadotrope (Nicolas de Roux, Fabien Guimiot, Hôpital Robert Debré, Paris).

L'activité de l'axe gonadotrope varie considérablement durant la vie fœtale. Ces variations déterminent probablement à la maturation post-natale de la fonction de reproduction aussi au moment de la puberté que durant la vie adulte. Un programme de recherche est entrepris à partir de prélèvements fœtaux pour mieux comprendre ces régulations chez l'homme et entrevoir les conséquences à long terme d'un défaut de la maturation fœtale de l'axe gonadotrope

Craniopharyngiome

L'étude multicentrique nationale Craniopied inclus depuis septembre 2011 des patients atteints de craniopharyngiome diagnostiqué avant l'âge de 18 ans en France entre 1990 et 2009. PHRC 2009 (Delphine Zénaty (Hôpital Robert Debré) et Stéphanie Puget (Hôpital Necker)).

Cette étude a pour objectifs d'évaluer 1/ 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, et 2/ 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 adultes. 172 patients (enfants et adultes) ont été inclus depuis septembre 2011 avec durée des inclusions prévue jusqu'en août 2014 (nombre de patients attendus environ 400). Des questionnaires ont été envoyés en avril 2013 aux patients âgés actuellement de plus de 18 ans.

Syndrome de Russell et Silver, Syndrome de Wiedman 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

PHRC 2004/2011, AOM 04 019 : EPIGEN (Yves Le Bouc, Sylvie Rossignol, Christine Gicquel). L'environnement peut avoir une influence sur la survenue d'anomalies de méthylation et entraîner des perturbations de l'empreinte parentale. Nous avons constaté parmi les patients, une fréquence accrue par rapport à la population générale, de patients nés après l'utilisation de techniques de procréation médicalement assistée (PMA). Afin de mieux comprendre comment ces techniques de PMA peuvent favoriser la survenue de syndromes liés à des anomalies d'empreinte, nous avons entrepris un programme de recherche dans le cadre d'un PHRC qui vise à 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 (Y Le Bouc, S Rossignol, C Gicquel)

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.

Ces enfants sont souvent traités par hormone de croissance pour un retard de croissance à début intra-utérin (syndrome de Silver Russell) ou un retard statural en partie secondaire à un déficit en hormone de croissance (syndrome de Prader Willi). L'efficacité du traitement par hormone de croissance sur la taille finale peut être très diminuée lorsque certains de ces patients présentent une maturation osseuse rapide lors de l'adrénarchie. Afin de tester l'efficacité de l'Anastrozole (inhibiteur de l'aromatase), et pour limiter l'avance d'âge osseux que présentent ces patients au moment

de l'adrénarchie, un essai thérapeutique en double insu contre placebo vient de débuter. Seront inclus des enfants qui ont un syndrome de Prader Willi ou de Silver Russell, traités par hormone de croissance, en cours d'adrénarchie ayant rattrapé leur retard d'âge osseux et n'ayant pas encore démarré leur puberté centrale. Nous avons inclus 10 patients sur les 40 nécessaires à l'étude. La période d'inclusion n'est que de 18 mois et nous avons besoin de l'aide de tous les collègues pour pouvoir inclure un nombre suffisant de patients. PHRC 2010 (I Netchine Hôpital Trousseau).

Dépistage anténatal d'anomalies d'empreintes impliquées dans les syndromes de Beckwith-Wiedemann et de Silver-Russell.

Actuellement, il n'y a pas de diagnostic anténatal disponible pour ces syndromes. Ceci est dû à la complexité de l'anomalie moléculaire en cause qui est une anomalie de méthylation de l'ADN survenant le plus souvent en mosaïque et excluant donc les techniques classiques de diagnostic anténatal d'étude de l'ADN après mise en culture des amniocytes et après ponction de liquide amniotique. La mise au point récente d'une nouvelle technique de diagnostic moléculaire (PCR quantitative en temps réel) rapide et nécessitant de faibles quantités d'ADN, rend possible le développement d'un diagnostic anténatal pour ces 2 syndromes. Il faudra au préalable une étape de validation comparant l'index de méthylation de la région étudiée pour un même individu dans le liquide amniotique et au sang du cordon. Le but de développer ce diagnostic anténatal est de pouvoir apporter une information précise aux couples pendant la grossesse sur l'étiologie du retard de croissance en cas de SRS ou l'étiologie de l'omphalocèle en cas de SBW et donc dans la mesure du possible de les rassurer. Les premières inclusions auront lieu en juin 2013. CRC 2011 (I Netchine).

Hypothyroïdie congénitale

L'étude de suivi à long terme des patients nés lors des 10 premières années du dépistage néonatal devrait permettre d'analyser le déroulement et l'issue de grossesse de ces patientes ainsi que d'analyser les besoins en Levothyroxine pendant cette période. La relation avec la sévérité de la maladie et la qualité du traitement seront analysées (PHRC, J Léger).

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

L'objectif principal de cette étude est de décrire la population atteinte d'hypothyroïdie congénitale (non dues à un trouble de l'organification de l'iode) sur un plan clinique, biologique, radiologique (analyse phénotypique) et également sur le plan génétique afin d'établir une corrélation génotype/phénotype. Une élucidation génétique plus complète de l'hypothyroïdie congénitale permettrait de mieux comprendre d'une part son étiologie et donc le risque de récurrence familiale et d'autre part la présence des pathologies associées. (Investigateur coordonnateur et responsable scientifique : Pr Michel Polak, Paris, Dr Mireille Castanet, Rouen. PHRC 2012)

Etude du phénotype thyroïdien dans un modèle murin de Syndrome de Down : la souris transgénique TgDyrk1A

Les patients présentant un syndrome de Down ont un risque plus important d'avoir une hypothyroïdie congénitale par dysgénésie thyroïdienne. L'objectif de cette étude est de déterminer les mécanismes de ces dysgénésies par l'étude d'un modèle murin de syndrome de Down (souris TgDyrk1) . (Responsable Scientifique: Pr. Michel Polak. Investigateurs associés: Dulanjalee Kariyawasam, Latif Rachdi, Aurore Carré. INSERM U845/1016, «Croissance et Signalisation» Faculté Cochin, Paris)

Syndrome de Turner

Une cohorte importante de patientes enregistrée sur la base nationale de données (Cemara).

L'objectif de cette étude est de préciser la fréquence et la gravité des manifestations de la maladie tout au long de la vie, d'identifier des sous groupes de patientes selon la sévérité et leurs particularités phénotypiques et/ou caryotypique, de mieux connaître le devenir des patientes en termes d'éducation, d'insertion sociale, professionnelle et d'impact psychologique de l'affection ainsi que de recenser les grossesses spontanées et induites et l'issue de grossesse de ces patientes (étude CRMERC).

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).

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

L'étude multicentrique nationale IOP FAM

(PHRC 2008, S Christin-Maître et P Touraine) a débuté sa phase d'inclusion des patientes depuis 2011.

Les IOP peuvent être familiale dans 10 à 30% des cas. 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. 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. Une vingtaine de familles sont incluses à ce jour. Les analyses génétiques n'ont pas encore débuté.

Etude prospective de suivi à long terme des patientes présentant une IOP (Anne Bachelot)

Cette recherche porte sur l'évaluation prospective de la prise en charge et de l'état de santé en particulier au niveau osseux et métabolique des patientes présentant une IOP ainsi que sur l'évaluation de l'aboutissement des projets parentaux de ces patientes.

Etude de l'IOP chez les adolescentes (P Touraine)

Cette recherche s'intéresse à mieux décrire la population de patientes ayant développé leur IOP au moment de l'adolescence.

Syndrome de Mac Cune Albright, Puberté

Evaluation morphologique du pancréas et du foie chez les adultes atteints de syndrome de Mc Cune Albright.

À la suite de la constatation de lésions hépatiques et pancréatiques visibles en scanner et en IRM, le Centre de Bicêtre a lancé une étude prospective afin de vérifier en IRM hépatique et pancréatique la prévalence des lésions visibles en IRM. Une vingtaine de patients adultes ont accepté de participer à cette étude. Les résultats sont en cours d'analyse (Hôpital Bicêtre).

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

L'étude DHCSF a permis d'identifier une cohorte nationale d'enfants atteints de cette pathologie rare et difficile à prendre en charge. Elle permettra de faire le point sur la prise en charge chirurgicale de la virilisation des petites filles et de la prise en charge médicale dans la petite enfance et au delà. PHRC (JC Carel)

CARDIOHCS : PHRC : Cette recherche porte sur l'évaluation du risque cardiaque et vasculaire chez les patients porteurs d'une hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase révélée dans l'enfance par rapport à celui de sujets non atteints par cette maladie, de même âge et de même sexe. On sait en effet que les patients porteurs de cette maladie ont parfois un surpoids ou une obésité, peuvent avoir des problèmes d'équilibre de la tension artérielle ou de diabète. Nous nous demandons donc actuellement si cette maladie et son traitement ne seraient pas à l'origine d'une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires. Dans la recherche proposée, nous allons rechercher une atteinte précoce des artères, des capillaires et du cœur ainsi que la présence de facteurs pouvant prédisposer aux maladies cardio-vasculaires (cholestérol, diabète, tension artérielle, inflammation). Les inclusions ont débuté en mai 2011 et se poursuivent toujours actuellement (Anne Bachelot).

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

Cette recherche porte sur l'évaluation des patients présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase et l'identification de facteurs de facteurs (modifiables ou non) dans l'histoire des patients HCS qui favorise un bon équilibre de la maladie à l'âge adulte.

Evaluation qualitative du retentissement psychosocial de la puberté précoce chez les filles âgées de 6 à 8 ans

Cette étude évalue les modifications psychologiques induites par la puberté précoce et leur retentissement sur la vie sociale et familiale de l'enfant chez des fillettes présentant une puberté précoce centrale idiopathique récemment diagnostiquée. Elle permettra d'apprécier l'impact psycho-social de la puberté précoce et d'évaluer son implication dans l'indication à proposer un traitement freinateur de la puberté. Les inclusions ont débuté en Octobre 2012 et sont actuellement en cours (D Simon, JC Carel).

Projet Transition HCS : (P Touraine, M Polak)

Hyperplasie congénitale des surrénales - Impact d'une transition enfant-adulte réussie sur l'état de santé et la qualité de vie d'une population porteuse d'hyperplasie congénitale des surrénales.

Ce projet est une étude transversale qui consiste à évaluer l'impact d'une transition bien menée entre services pédiatriques et services adultes, sur l'état de santé et la qualité de vie à l'âge adulte, de patients atteints d'une hyperplasie congénitale des surrénales. Les patients participants à l'étude seront répartis en deux groupes : un groupe de sujets régulièrement suivis en service hospitalier adulte depuis la transition et un groupe de sujets non ou très irrégulièrement suivis en service adulte depuis la transition. La comparaison de ces deux groupes sur le plan qualité de vie, insertion sociale et état de santé physique permettra d'évaluer objectivement les effets à terme d'une transition réussie.

L'étude a démarré en novembre 2012 et se terminera fin octobre 2013.

Ce projet est soutenu et promu par la Fondation Pfizer pour la santé de l'enfant et de l'adolescent.

Evaluation de la sexualité, la fertilité et du mode de vie des hommes français atteints de formes classiques de déficit en 21 hydroxylase . Jacques Young (Hôpital Bicêtre)) :

Inclusion de 193 patients à ce jour, inclusions toujours en cours

Evaluation des fonctions corticosurrénales des femmes présentant un déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive par hypoglycémie insulinaire et déplétion sodée. PHRC 2011 (Pr Jacques Young et Dr Peter Kamenicky (Hôpital Bicêtre)).

Ouverture du recrutement mars 2013, Inclusion de 6 patients à ce jour, inclusions toujours en cours

Les Associations de Patients

Les réunions en 2013:

Association Surrénales

Samedi 6 avril 2013 à Hôpital Robert Debré

www.surrenales.com/

Association Grandir

Samedi 18 mai 2013

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

Association Craniopharyngiome

samedi 1er juin 2013 à Hôpital Robert Debré

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

Association Assymcal

www.assymcal.org/

Association AFIF SSR/PAG (syndrome de Silver Russell)

www.silver-russell.fr/

Association AGAT (Turner)

www.agat-turner.org/

Comité de rédaction

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