

# Maladies rares d'origine hypophysaire DEFHY

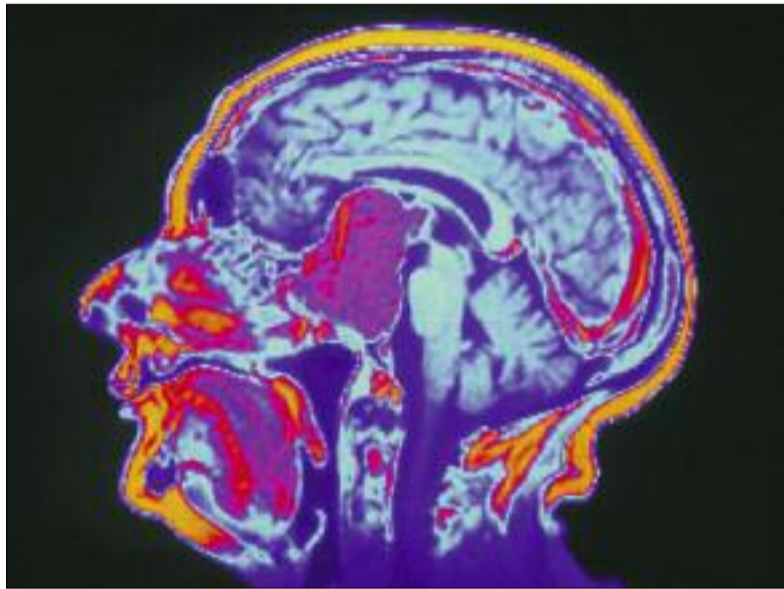
## Les différentes missions du centre de référence

La labellisation du centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire vient d'être renouvelée pour cinq ans. L'occasion pour le Pr Thierry Brue d'en rappeler les différentes missions, qui visent in fine à améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des patients atteints de cette pathologie rare.

LABELLISÉ en 2006 dans le cadre du premier plan national Maladies rares, le centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire (DEFHY) vient de voir sa labellisation renouvelée pour les cinq prochaines années. Ce centre associe un service d'endocrinologie adulte (Pr Thierry Brue, Pr Bernard Conte-Devolx, Dr Isabelle Morange, Dr Frédérique Albarel, Dr Frédéric Castinetti) et un service pédiatrique (Dr Rachel Reynaud, Dr Gilbert Simonin) à l'hôpital de la Timone à Marseille et collabore avec deux laboratoires de génétique, l'un à l'hôpital de la Conception (Pr Alain Enjalbert, Pr Anne Barlier, Dr Alexandru Saveanu) à Marseille, l'autre à l'hôpital Trousseau (Pr Serge Amselem) à Paris. Il prend en charge l'ensemble des maladies de l'hypophyse, notamment l'acromégalie, la maladie de Cushing et autres adénomes hypophysaires, le craniopharyngiome, les déficits hormonaux d'origine hypophysaire et le diabète insipide central.

« La majorité de ces maladies rares sont bénignes, mais peuvent avoir des conséquences importantes sur la vie du patient du fait de la proximité de la masse tumorale avec les voies visuelles et de leur retentissement hormonal (hypersécrétion ou au contraire déficit) », rappelle le Pr Thierry Brue. Les déficits hypophysaires peuvent être la conséquence d'une tumeur ou de ses traitements (chirurgie, radiothérapie...), mais aussi résulter d'une cause génétique. Dans le cas des déficits hypophysaires congénitaux, une étude génétique est réalisée, dans le cadre du réseau GENHYPOPIT, créé il y a une quinzaine d'années (voir article ci-contre).

**Une prise en charge globale et cohérente.** Les missions du centre de référence sont bien définies dans le cadre de la labellisation délivrée par le ministère de la Santé, dans l'objectif d'améliorer la prise en charge des patients atteints de pathologie rare et d'optimiser leur parcours de soins. Pour les malades, il est important d'assurer une prise en charge globale et cohérente, ce qui passe par une amélioration de l'accès au diagnostic, l'accompagnement de son annonce, la réévaluation régulière de la stratégie de prise en charge, le suivi interdisciplinaire et avec les différents centres de compétence dans le cadre de la filière de soins, l'information et la formation des patients et de leur entourage. L'amélioration de la prise en charge repose sur l'organisation de la filière de soins, la formation et l'information des professionnels de santé et l'identification des cor-



Des conséquences parfois importantes sur la vie du patient

respondants hospitaliers et des acteurs de proximité permettant d'assurer au patient un suivi au plus près de son domicile, qu'il s'agisse des centres de compétence, des hôpitaux périphériques ou des médecins libéraux. « En ce qui concerne les patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope, par exemple, nous coordonnons leur parcours de soins avec l'aide médicale à la procréation. Nous entretenons des liens très étroits avec d'autres services spé-

cialisés, en particulier celui de neurochirurgie, dirigé par le Pr Henry Dufour à l'hôpital de la Timone à Marseille, très axé sur la pathologie hypophysaire, ou, dans ce même hôpital, le service de radiochirurgie Gamma Knife dirigé par le Pr Jean Régis, qui traite par radiothérapie stéréotaxique des lésions hypophysaires, le plus souvent en complément de la chirurgie. Nous travaillons aussi en lien avec les spécialistes de médecine phy-

sique et réadaptation pour la prise en charge des conséquences endocriniennes des traumatismes crâniens. »

**Prochaine journée scientifique le 8 juin.** Le centre de référence participe aussi à l'amélioration des connaissances et des pratiques des professionnels de santé et a pour mission le développement de la recherche dans les pathologies hypophysaires. Le centre est ainsi impliqué dans des essais cliniques qui sont souvent multicentriques. Cela est rendu possible grâce à une attachée de recherche clinique, Mme Mouna Fathallah-Sahnoun, et un médecin endocrinologue, le Dr Frédérique Albarel-Loy, dédiés au centre. « Nous avons déposé cette année avec le Dr Frédéric Castinetti un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) national sur le traitement des déficits corticotropes, précise le Pr Thierry Brue. Nous organisons également chaque année une "Journée scientifique DEFHY". » La prochaine, gratuite et ouverte à tous les praticiens intéressés, aura lieu le 8 juin prochain à l'hôpital de la Timone, à Marseille, et sera consacrée aux complications des adénomes hypophysaires (1). « Le centre de référence entretient également des liens étroits avec les associations

de patients, en particulier l'Association surrénales, l'Association craniopharyngiome-solidarité, l'association Grandir et l'Association française du diabète insipide (AFDI). En collaboration avec les associations, nous organisons en moyenne une réunion annuelle pour les patients, qui attire souvent une centaine de participants. Nous mettons à la disposition des malades (atteints d'insuffisance corticotrope ou de diabète insipide) des cartes de soins, élaborées avec les associations de patients, à conserver en permanence sur eux », expose le Pr Brue. Le centre de référence développe aussi un programme d'éducation thérapeutique à destination des patients porteurs de pathologie hypophysaire et a mis en place des consultations de transition entre la médecine pédiatrique et l'endocrinologie adulte afin de permettre la continuité de la prise en charge des patients et d'éviter ainsi les « perdus de vue ».

> Dr ISABELLE HOPPENOT

D'après un entretien avec le Pr Thierry Brue, médecin coordonnateur du centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire, DEFHY, service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, hôpital de la Timone, Marseille.

(1) Pour en savoir plus : <http://www.ap-hm.fr/defhy>

## Déficit en hormone de croissance

### Quelles causes génétiques rechercher ?

**Le retard de croissance statural est une cause fréquente de consultation en pédiatrie. La croissance est modulée par des facteurs environnementaux comme la nutrition et certaines maladies organiques ou psychiques. Mais il s'agit d'un processus génétiquement déterminé et les études de biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence certaines altérations génétiques responsables d'un déficit en hormone de croissance. Le point de vue du Pr Rachel Reynaud.**

LES GÈNES humains impliqués dans la régulation de la croissance sont nombreux (1). Plusieurs d'entre eux ont été mis en cause dans des déficits en hormone de croissance. Il s'agit notamment des gènes de la sécrétion hypophysaire, du récepteur hypothalamique de la GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) ou de facteurs de transcription hypophysaires. Toutefois, un déficit de sécrétion en hormone de croissance est rare et ne rend compte que de 20 % des causes de petite taille (2).

**Un diagnostic suspecté cliniquement.** Le diagnostic doit être suspecté cliniquement « peu après la naissance ou de façon retardée, après avoir éliminé l'ensemble des causes, en particulier tumorales, pouvant être à l'origine d'un hypopituitarisme ». Les critères diagnos-

tiques en faveur d'une mutation d'un facteur de transcription spécifique sont cliniques, hormonaux et morphologiques.

En période néonatale, le déficit hormonal doit être évoqué en cas d'hypoglycémies néonatales, d'ictère persistant, de cryptorchidie ou de micropénis. Dans ce cas, l'exploration endocrinienne doit être mise en œuvre au plus vite. En cas de constatation d'un déficit hormonal, ce dernier peut être isolé et ne concerner que l'hormone de croissance, mais il peut également s'agir d'un déficit hypophysaire multiple.

En première intention, il est essentiel d'éliminer un processus tumoral par une imagerie par résonance magnétique nucléaire. Si l'IRM est normale et en l'absence de signe clinique, l'anomalie génétique peut concerner l'hormone de croissance elle-même, mais aussi son récepteur hypophysaire. Les causes génétiques responsables de déficits hypophysaires multiples comprenant un déficit en GH correspondent à des anomalies d'expression de facteurs de transcription impliqués dans la formation de l'antéhypophyse. Ces facteurs peuvent avoir un rôle dans l'ontogenèse d'autres organes, l'anomalie de leur expression produisant un syndrome polymalformatif.

**Une vigilance prolongée.** La recherche d'une cause génétique doit également être mise en œuvre en cas d'antécédents familiaux d'hypopituitarisme, mais aussi de consanguinité, de malfor-

mations extracérébrales, cérébrales ou hypophysaires. Lorsque le déficit hypophysaire est isolé, les anomalies génétiques affectent principalement les gènes impliqués dans l'axe hypothalamo-hypophysaire somatotrope : gène codant pour la GH, gène codant pour le récepteur de la GHRH, gène codant pour le récepteur de la ghréline. Si une telle recherche est négative, il est nécessaire que le pédiatre clinicien reste sur le qui-vive, la découverte clinique étant possible à l'occasion d'un retard pubertaire. Cela est particulièrement vrai en cas de constatation d'une cryptorchidie ou d'un micropénis.

Un déficit somatotrope a été rapporté dans toutes les mutations de PROP1 publiées, première cause identifiée d'hypopituitarisme congénital. Ces mutations sont de transmission récessive autosomique, le plus souvent dans un contexte familial, les parents, hétérozygotes, étant asymptomatiques. Le phénotype hypophysaire classique associe un déficit lactotrope, thyrotrope et gonadotrope.

Des anomalies de la tige pituitaire, des corps calleux ou de la gyration cérébrale foetale, mais aussi des malformations extracérébrales comme une hypoplasie dentaire, une fente labio-palatine, une cardiopathie congénitale ou une anomalie des organes génitaux externes telle une cryptorchidie, doivent faire rechercher une cause génétique qui agit sur les organes en cause.

Une cause génétique peut enfin

être trouvée dans certains cas particuliers d'anomalies détectées précocement. Ainsi en est-il du syndrome de Kallmann, une maladie génétique du développement embryonnaire caractérisée par l'association d'un hypogonadisme hypogonadotrophique par déficit en gonadolibérine et d'une anosmie ou d'une hyposmie. Ses principales manifestations cliniques sont un micropénis et une cryptorchidie chez le jeune garçon, une absence de puberté spontanée et un déficit partiel ou complet de perception des odeurs dans les deux sexes. C'est également le cas dans le syndrome CHARGE, acronyme anglo-saxon pour colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance ou de développement, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles ou surdités. Ses 4 caractéristiques majeures, les 4C, sont l'atrésie choanale, le colobome, des oreilles caractéristiques et des anomalies d'un nerf crânien.

> Dr GÉRARD BOZET

D'après un entretien avec le Pr Rachel Reynaud, service de pédiatrie multidisciplinaire, hôpital de la Timone enfant, Marseille, Centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire DEFHY ([www.ap-hm.fr/defhy](http://www.ap-hm.fr/defhy)), Université de la Méditerranée Aix-Marseille-II, CRN2M, CNRS, UMR 6231, Marseille.

(1) Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. Déficit hypophysaire combiné multiple : aspects cliniques et génétiques. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008;69(1):7-17.  
(2) Reynaud R, Castinetti F, Galon-Faure N, et al. Quelles causes génétiques rechercher en présence d'un déficit en hormone de croissance ? *Arch Pediatr* 2011;18(6):696-706.