

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



N°11

Décembre 2021

Sommaire

| | |
|--|---------|
| Editorial | Page 1 |
| Réunions Scientifiques | Page 2 |
| PNDS et recommandations de prise en charge | Page 2 |
| Education thérapeutique | Page 5 |
| Enseignement, Formation | Page 6 |
| Cohortes de Patients | Page 6 |
| Recherche - Publications | Page 8 |
| Protocoles de recherche en cours | Page 20 |
| Les Associations de Patients | Page 27 |

Editorial

Cher(e)s collègues et ami(e)s, cher(e)s vous tous

Cette lettre annuelle du CRMERCD nous permet de vous informer des actions que nous menons et des projets en cours. Comme les lettres des années précédentes, elle contient de nombreux liens grâce auxquels vous trouverez des informations plus spécifiques, en particulier sur les réunions scientifiques et les publications du CRMERCD.

Le 3ème plan maladies rares (MR) en France s'achèvera dans 1 an (2018-2022). Il a permis la re-labellisation de nos Filières de santé MR, et se terminera par la nouvelle labellisation des centres de référence. Les liens avec la Filière Européenne ENDO-ERN continuent à se développer ce qui permet de nombreuses réunions scientifiques en Webinaire et RCP avec partage d'expertise à l'échelon Européen.

Comme vous le verrez, l'année 2021 a été riche en publications de PNDS au sein du CRMERCD avec une collaboration précieuse avec d'autres CRMRs, ainsi que de nouveaux programmes d'ETP.

Toute l'équipe « pédiatrique et adulte » du CRMERCD vous souhaite de joyeuses fêtes de fin d'année et ses meilleurs vœux pour la nouvelle année pour vous et vos proches.

Bien amicalement à toutes et à tous.

Juliane Léger, Sophie Christin-Maitre, Irène Netchine, Michel Polak, Jean-Claude Carel, Philippe Touraine, Richard Delorme, Thomas Blanc, Alaa El Ghoneimi, et toute l'équipe du CRMERCD

Réunions scientifiques

[\(http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/\)](http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/)

◆ **Le « Séminaire d'Endocrinologie et Développement de l'Enfant »** <https://www.endocrinologie-enfant.net/> qui a lieu traditionnellement à l'Institut Pasteur en janvier a été exceptionnellement reporté au 8 et 9 mars 2021, en raison de la crise sanitaire. Il a eu lieu sous la forme d'un Webinaire Zoom qui a été très interactif avec 350 participants au sein du territoire mais aussi avec la participation de pédiatres des pays francophones. Comme habituellement, Les résumés sont disponibles sur le site « endocrinologie enfant développement ». **Le prochain séminaire aura lieu les 17 et 18 janvier 2022** et sera mixte (présentiel à l'auditorium Jussieu et webinaire). <http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/>

◆ **Deux webinaires et un workshop international** ont été organisés en 2021 par l'équipe de la Pitié Salpêtrière :
- Celui, fin mai, à l'initiative de Firendo, sur certains aspects de la transition en endocrinologie, webinaire auquel ont participé 200 personnes (Philippe Touraine, Sabine Malivoir, Sandrine Botttius) mais aussi le Dr D Drui de Nantes, Mme Colin, ancienne présidente de l'association Surrénales et le Pr M Polak de Necker.
- Celui, en septembre, dans le cadre des Webinaraires de l'Endo-ERN, portant sur les différents aspects génétiques des IOP (Ph Touraine).
.Workshop international sur le Syndrome X Fragile et les maladies associées à la prémutation. En partenariat avec la Filière Nationale de Santé DéfiScience, l'association Fragile X France (www.xfra.org) a organisé un workshop dédié aux professionnels ayant pour objectif de mettre en lien les chercheurs et les médecins cliniciens qui travaillent sur le syndrome X Fragile (mise au point sur IOP et FMR1, Anne Bachelot)

◆ **2 webinaires internationaux** ont été organisés par l'équipe de Trousseau dans le cadre d'endo-ERN, un sur le syndrome de Silver Russell (Pr Irène Netchine) et un sur le syndrome de Beckwith Wiedemann (Dr Frédéric Brioude).

◆ **Une session de DPC sur le thème du « Dépistage et prise en charge des troubles des conduites alimentaires chez l'enfant »** par Dr J. Clarke (CH Ste Anne) et Dr C. Stordeur (Hôpital Robert Debré), lors du 13e Congrès Français de Psychiatrie - Montpellier – 1er au 4 décembre 2021

◆ Les RCP

- **Les réunions RCP croissance et développement** ont lieu tous les premiers jeudis de chaque mois à 17h (lien visio envoyé sur demande). Les dates sont disponibles sur le site <http://crmerc.aphp.fr/reunions-informations/>
- **Les réunions RCP France Médecine Génomique** (Sequoia et Auragen) Firendo pour IOP, DSD d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire (hypogonadisme hypogonadotrope) fonctionnent depuis 2 ans et sont mensuelles. Elles permettent de valider l'indication médicale à l'exploration en génome d'un patient (trio patient et 2 parents). Toutes les fiches patientes, le mode d'emploi de cette RCP France Génomique et le mémo prescripteur se trouvent sur le site internet de la filière FIRENDO : <http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/france-medecine-genomique/>
- **« RCP Turner et grossesse »** depuis 2020, organisée par l'équipe de l'hôpital St Antoine, multidisciplinaire avec endocrinologues, gynécologues cardiologues, chirurgiens cardiaques, médecins impliqués en AMP, radiologues, et hépatologues. Elle a lieu environ tous les 2 mois avec entre 10 et 15 dossiers par RCP. La possibilité d'une grossesse et les risques potentiels vis-à-vis d'une grossesse sont discutés, en tenant compte notamment de l'évolution du diamètre aortique, du bilan hépatique.

PNDS et recommandations de prise en charge

L'objectif de ces PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés et avec l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale ainsi que le parcours de soins des patients concernés.

PNDS publiés en 2021 et coordonnés par les équipes du CRMERCD

- **Insuffisance Ovarienne prématurée** : PNDS coordonné par Pr Sophie Christin-Maitre, Hôpital Saint Antoine, CRMERCD. Il a été aussi validé par le centre PGR, par le centre DEVGGEN, par le centre HYPO. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/pnds_iop_avril_2021_vf.pdf

- **Syndrome de Russell et Silver** : PNDS sur le Syndrome de Silver-Russell coordonné par le Pr Irène Netchine et le Dr Eloïse Giabicani, centre constitutif de l'hôpital A. Trousseau, avec la collaboration de 31 experts français dont les représentants d'associations de patients.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_silverussell_vf.pdf

- **Syndrome de Turner** : Un premier PNDS avait été publié en 2008 et a été réactualisé en 2021, coordonné par Pr Juliane Léger et Dr Elodie Fiot de l'hôpital Robert Debré.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_turner_29_10.pdf

- **Insuffisance Ante Hypophysaire congénitale** : coordonné par Pr Rachel Reynaud, Dr Sarah Castets et Pr Juliane Léger. Centres de référence Hypophyse et CRMERCD.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_deficit_hypophysaire_congenital.pdf

PNDS publiés en 2021 et auxquels ont participé les équipes du CRMERCD

- **Polyadénomatosse mammaire** : PNDS, coordonné par le Pr Philippe Touraine, Centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares (Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière).

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_pam_pgr_touraine.pdf

- **Phéochromocytomes et Paragangliomes** : Le Pr Sophie Christin-Maitre du CHU Saint-Antoine (Paris) a participé au groupe multidisciplinaire de relecture de ce PNDS coordonné par le Pr Laurence Amar, responsable du centre de référence des maladies rares des surrénales du CHU Hôpital Européen Georges Pompidou.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pheochromocytomes_et_paragangliomes_pnds.pdf

- **Syndromes de Noonan, cardio-facio-cutané et apparentés** : Le Pr Juliane Léger et le Pr Jean-Claude Carel (Hôpital Robert Debré & CRMERCD) ont participé au groupe multidisciplinaire de relecture de ce PNDS coordonné par le Pr Alain Verloes, coordonnateur du Centre de référence anomalie du développement du CHU Robert Debré, Paris.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_rasopathies_texte_sept21_2021-10-01_09-53-19_890.pdf

- **Syndrome de Phelan-McDermid** : Le Pr Juliane Léger (Coordonnateur centre de référence des Maladies endocriniennes de la croissance et du développement à l'hôpital Robert Debré, Paris) a participé au groupe de travail multidisciplinaire de ce PNDS coordonné par le Pr Anne-Claude Tabet, Responsable UF de Cytogénétique et le Dr Anna Maruani, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à Hôpital Robert Debré (Paris).

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_de_phelan_mc_dermid_30sept2021.pdf

- **Syndrome de Pendred** : Le Dr Athanasia Stoupa, endocrinologue pédiatre à l'Hôpital de Necker Enfants Malades à Paris a participé au groupe de rédacteurs de ce PNDS coordonné par le Dr Sandrine Marlin, coordinatrice du centre de référence des surdités génétiques (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris).

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/syndrome_de_pendred_pnds.pdf

- **Syndrome lipodystrophique de Dunnigan** : Le Pr Sophie Christin-Maitre et le Dr Bruno Donadille, Endocrinologues au CHU Saint-Antoine (Paris), le Pr Jacques Beltrand (Hôpital Necker) et la Dr Elise Bismuth (Hôpital Robert Debré) ont participé au groupe de rédacteurs de ce PNDS coordonné par le Pr Corinne Vigouroux, coordinatrice du Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS) au CHU de Paris APHP.Sorbonne Université et le Pr Marie-Christine Vantyghem, responsable du Centre de Compétence PRISIS au CHU de Lille.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/syndrome_lipodystrophique_de_dunnigan_-_pnds.pdf

- **Acromégalie** : Le Pr Philippe Touraine (Hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris) et le Pr Sophie Christin Maitre (CHU Saint-Antoine à Paris) ont participé au groupe de rédacteurs de ce PNDS coordonné par Pr Thierry Brue, et le Dr Frédérique Albarel, Centre de référence coordonnateur des maladies rares de

l'hypophyse HYPO (Marseille).

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/acromegalie_-_pnnds.pdf

- **PNDS Thalassémie** : Le Pr Laetitia Martinerie a participé au groupe de relecture de ce PNDS, coordonné par le Dr Catherine Pouzat, du centre de référence des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïèse.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/pnds_syndromes_thalassemiques_majeurs_et_intermediaires.pdf

- **Syndrome DYRK1A** : Le Pr Laetitia Martinerie a participé au groupe de relecture de ce PNDS, coordonné par les Drs Marjolaine Willems, Marie Vincet et Amelie Piton, du centre de référence des Anomalies du développement et syndrome malformatifs.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds-dyrk1a_manuscrit_final-sept2021.pdf

- **Syndrome de Smith Magenis** : Le Pr Laetitia Martinerie a participé au groupe de travail de ce PNDS, coordonné par le Dr Laurence Perrin et le Pr Alain Verloes, du centre de référence des Anomalies du développement et syndrome malformatifs.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_smith-magenis_2021.pdf

- **Syndrome de Kleefstra** : Le Pr Laetitia Martinerie a participé au groupe de travail de ce PNDS, coordonné par le Dr Laurence Perrin et le Pr Alain Verloes, du centre de référence des Anomalies du développement et syndrome malformatifs.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_de_kleefstra-sept2021.pdf

Recommandations internationales publiées (équipes CRMERCD)

- **Hypothyroïdie congénitale, mise à jour des recommandations**

Paul van Trotsenburg et al. *Thyroid*. 2021. (PMID: 33272083)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272083/>

- **Hyperthyroïdie de l'enfant** : Le Pr Juliane Léger a participé au groupe de travail.

Eur Thyroid J : **sous presse**

- **Hypertension in Children and Adolescents: A Position Statement From a Panel of Multidisciplinary Experts Coordinated by the French Society of Hypertension.**

Participation Pr L Martinerie.

Bouhanick B et al. *Front Pediatr*. 2021 (PMID: 34307254)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307254/>

PNDS/Recommandations en cours d'élaboration

- **PNDS sur Anorexie mentale à début pédiatrique**, coordonné par le Dr C Stordeur (équipe du Pr R Delorme) de l'Hôpital Universitaire Robert-Debré.

- **Recommandations sur les courbures congénitales de la verge**, document coordonné par le Pr. Madec pour l'association française d'urologie (AFU) et relu par l'équipe du Pr El Ghoneimi de l'Hôpital Universitaire Robert-Debré.

- **Chapitre « Web-book » sur le Syndrome de Prune-Belly**, coordonné par l'Education Committee de l'ESPU et l'équipe du Pr El Ghoneimi de l'Hôpital Universitaire Robert-Debré.

- **Consensus SFE 2021 goitre**, le Pr Laetitia Martinerie a participé à la rédaction des particularités de la prise en charge pédiatrique.

Education thérapeutique

Le nouveau programme sur la Prévention de l'Insuffisance Surrénale Aiguë chez l'enfant et l'adolescent (ISA-Ped) a été finalisé en 2021 par Dr Gianpaolo De Filippo et Lydie Gautheret, infirmière d'éducation thérapeutique à l'hôpital universitaire Robert Debré (AP-HP Paris Nord). Des outils pédagogiques adaptés ont été créés, en particulier un jeu de cartes éducatif. L'ensemble du programme sera accessible dans l'avenir sur du site internet CRMERCD (AAP ETP 2019 approuvé par la DGOS en 2019) :



ISA-PED

Programme d'éducation thérapeutique des enfants et adolescents pour la Prévention de l'Insuffisance Surrénale Aiguë

 service.endodiabeto@rdb.aphp.fr

 01 40 03 20 69



- **Programme ETP transition proposé aux jeunes adultes** en provenance de services pédiatriques vers les services adultes. Programme autorisé par l'ARS en 2010 (Sabine Malivoir, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

- **Programme ETP Turner proposé aux patientes adultes**, en particulier en provenance de services pédiatriques vers les services adultes. Programme autorisé par l'ARS depuis 2014 (Hôpital Saint Antoine).

- **Demande en cours d'autorisation d'un programme ETP pour les patientes IOP** et demande d'un avenant au programme HCS (Sabine Malivoir, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

- **Nouveau programme en cours d'élaboration à l'hôpital Necker Enfants Malades**

Le programme ETP « Parcours d'éducation thérapeutique des parents dont les enfants sont atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales ».

Programme coordonné par le Dr Samara-Boustani.

L'objectif est de pouvoir accompagner les parents très tôt après le traumatisme de l'annonce diagnostique et ensuite durant les premières années de vie de leur enfant, à travers des groupes de paroles et des ateliers spécifiques (jusqu'à ce que leur enfant puisse eux même bénéficier d'ateliers d'éducation thérapeutiques.). La mise en place de ce programme d'éducation thérapeutique permettra d'offrir un parcours de soins parfaitement adapté à ces familles, particulièrement demandeuse et à l'écoute, tout en préservant le risque de prise en charge inadaptée en situation de décompensation. (AAP ETP 2020 approuvé par la DGOS en 2020).

- **Anorexie mentale de l'enfant** : Des fiches pratiques rédigées par le service de Psychiatrie de l'Enfant et l'Adolescent de l'Hôpital Robert Debré à destination des familles sont accessibles sur le site :

<https://www.clepsy.fr/category/troubles-du-comportement-alimentaire/>

Enseignement, Formation

Les équipes du CRMERCD coordonnent ou participent à la coordination de plusieurs DIU/DU/Formations qualifiantes.

Focus sur quelques enseignements :

- **Diplôme Universitaire (DU) axé sur les TCA chez l'enfant et l'adolescent** sous l'égide de la FFAB (Fédération Française Anorexie Boulimie) : lancement, à la rentrée universitaire de septembre 2021. Un module est dédié aux spécificités des TCA de l'Enfant (anorexie mentale à début précoce, ARFID...) Vous trouverez le programme et des informations complémentaires sur la plaquette de présentation du DU :

https://www.ffab.fr/images/mesimages/pdf/Flyer_DU_TCA_FFAB_2021.pdf

- **DIU Endocrinologie et métabolisme de la transition** organisé à Sorbonne Université et Université Paris Centre (Pr P Touraine, Pr M Polak). Ce Diplôme Inter-Universitaire (DIU) créé il y a plus de 10 ans, a pour objectif la réévaluation du diagnostic et des problèmes spécifiques au moment de la transition (passage de l'enfance à la vie adulte.) ... Le programme et des informations complémentaires sur la plaquette de présentation du DIU est disponible sur :

<https://fc.sorbonne-universite.fr/nos-offres/diu-endocrinologie-et-metabolismes-de-la-transition/>

- Plusieurs enseignements, plus spécifiquement pratiqués par les chirurgiens du CRMERCD :

Enseignements des anomalies du développement génital (DIU Urologie, DIU Imagerie pédiatrique, DIU Néonatalogie) et au sein de la formation européenne Educational Committee de l'E.S.P.U. Enseignement de la chirurgie des testicules, des résidus müllériens et des sinus uro-génitaux (D.I.U. Chirurgie Laparoscopique Pédiatrique). Enseignement sur Différenciation des sexes et transidentités (U.E. Vulnérabilité en Santé, Licence de Psychologie, Université de Paris).

Cohortes de patients

◆ Apport de l'enregistrement systématique des patients avec Maladies Rares

L'objectif des bases de données Maladies Rares (Banque Nationale de Données Maladies Rares, BNDMR, en France via les programmes mis en place depuis 2006 CeMaRa puis BaMaRa; en Europe par le réseau Européen MR (ERN) via le programme EuRRECa, European Registries for Rare Endocrine Conditions, depuis 2019) est de faciliter la surveillance des MR sur le plan de la santé publique, de permettre des études épidémiologiques ainsi que de partager et de promouvoir la recherche sur les MR afin d'améliorer la prise en charge des patients.

L'âge au diagnostic est un élément important de la prise en charge et du pronostic de la plupart des affections endocriniennes congénitales, puisqu'il peut conditionner le potentiel de croissance, du développement, de la puberté et de la fertilité.

L'étude observationnelle de cohorte réalisée à partir de la base de données CeMaRa du CRMERCD avait pour objectif d'évaluer l'âge au diagnostic de quelques affections endocriniennes congénitales rares de la croissance et/ou du développement : insuffisance somatotrope isolée non acquise (IGHD), post-hypophyse ectopique (NH), hypogonadisme hypogonadotrope (ICHH), syndrome de Turner (TS), syndrome de McCune-Albright (MAS), insensibilité complète aux androgènes (CAIS) et dysgénésie gonadique (GD).

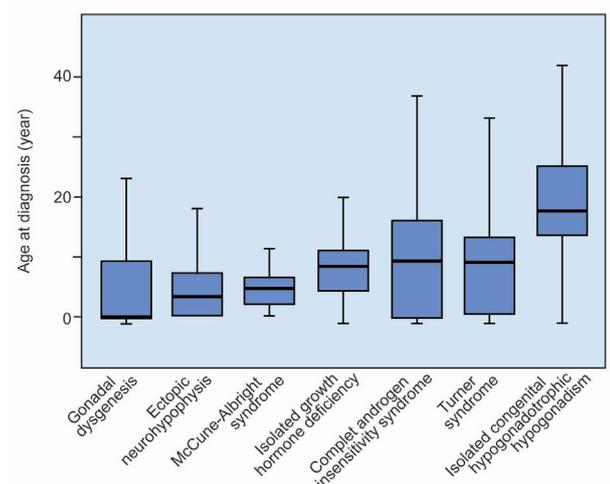


Figure 1 - Age médian (25-75ème perc.) au diagnostic en fonction de l'affection

Tous les patients (n = 4379) inclus par les équipes AP-HP du CRMERCD, dans la base de données CeMaRa sur une période de 14 ans ont été analysés. Les affections bénéficiant du dépistage néonatal (hypothyroïdie congénitale et hyperplasie congénitale des surrénales) n'étaient pas incluses dans cette étude.

La médiane (quartile) de l'âge au diagnostic de ces MR est représentée sur la figure 1 et varie en fonction de l'affection : 1ère année de vie pour GD, avant l'âge de 5 ans pour ectopic NH et MAS, 8-10 ans pour IGHD, TS (11% diagnostic anténatal) et CAIS et 17,4 ans pour ICHH.

La figure 2 représente la distribution de l'âge au diagnostic en fonction de l'affection. Au total 1/3 de ces patients étaient diagnostiqués avant l'âge de 5 ans. Cependant le diagnostic a été porté à l'âge adulte dans 22% des cas de CAIS, 11.6% de TS, 8.8% de GD, 0.8% de ectopic NH et 0.4% de IGHD.

En conclusion, même si des progrès ont été réalisés ces dernières années avec un diagnostic plus précoce pour certaines de ces affections, **réduire l'errance diagnostique demeure une préoccupation majeure.**

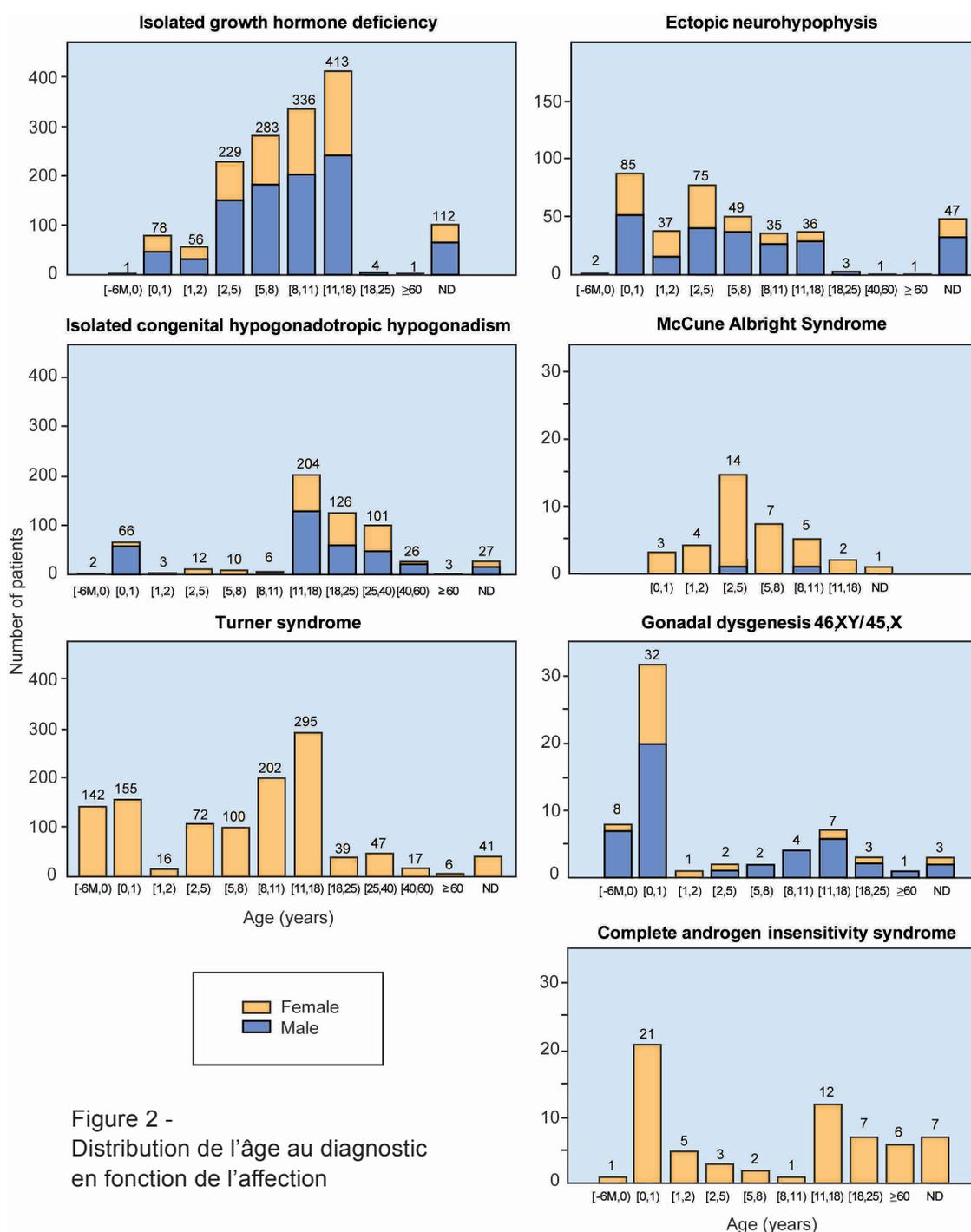


Figure 2 - Distribution de l'âge au diagnostic en fonction de l'affection

Recherche

Les principales thématiques publiées récemment sont résumées ci-dessous

Insuffisance somatotrope, croissance et traitements par hormone de croissance

◆ Effectiveness and safety of rhIGF1 therapy in patients with or without Laron syndrome

Efficacité et innocuité du traitement par IGF1 recombinant chez les patients avec ou sans syndrome de Laron.

Cette étude observationnelle basée sur les données de L'European Increlex® Growth Forum Database Registry et avec la collaboration du Pr M Polak, reprend les données d'efficacité et d'innocuité du traitement par IGF1 recombinant (IGF1r) (Increlex) chez des patients ayant un déficit primaire en IGF1 avec et sans diagnostic génétique de syndrome de Laron (LS).

Les enfants et adolescents traités par IGF1r provenant de 10 pays européens ont été inclus entre 2008 et 2017. Les 138 patients traités avant la puberté ont été répartis en 2 groupes, ceux avec un LS confirmé (N=21) et ceux sans LS (n=117). Une analyse multivariée a été faite pour identifier les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement (gain de plus de 0.3DS en taille après la 1ère année de traitement).

Le gain statural après 1 an de traitement a été meilleur chez les patients avec LS. Parmi les patients non LS, 56% ont eu une bonne réponse au traitement. Le jeune âge au début du traitement était un facteur prédictif positif. Les patients LS et les patients non LS bon répondeurs avaient le même âge à l'initiation du traitement et ont un même gain statural après 1 an de traitement, les patients non LS étaient cependant plus grands à l'initiation du traitement. Les effets secondaires ont été notés chez 65% des patients avec une majorité d'hypoglycémie.

P Bang et al. Eur J Endocrinol. 2021. (PMID: 33434161)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434161/>

◆ Growth Hormone treatment for adults with Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis

Le traitement par hormone de croissance chez les adultes avec un syndrome de Prader-Willi : une méta-analyse.

Cette étude de la littérature (collaboration Pr M Polak) permet de faire le point sur les effets du traitement par GH chez les patients avec un syndrome de Prader Willi (SPW). 9 études cliniques randomisées et 20 non randomisées ont été retenues parmi la sélection faite à partir de plusieurs sources (medline, Embase, Cochrane Central Register). Les données sur la composition corporelle, l'indice de masse corporelle, le statut cardiovasculaire, osseux et cognitif, la qualité de vie ainsi que les effets secondaires ont été retenus.

La composition corporelle est modifiée après 12 mois de traitement par GH avec une augmentation de la masse maigre de 1.95 kg et une diminution de la masse grasse de 2.23%. L'IMC, le LDL cholestérol, la glycémie à jeun et la densité minérale osseuse n'ont pas changé durant le traitement. Il n'y a pas eu d'effets secondaires majeurs.

Le traitement par GH chez les patients adultes avec SPW semble améliorer la composition corporelle et de ce fait pourrait réduire les complications cardiovasculaires de ces patients à risque.

A G W Rosenberg et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021. (PMID: 34105729)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34105729/>

◆ Clinical lessons learned in constitutional hypopituitarism from two decades of experience in a large international cohort

Les leçons cliniques apprises sur l'insuffisance hypophysaire non acquise grâce à deux décennies d'expérience sur une large cohorte internationale (collaboration Pr M Polak).

Cette étude se base sur le recueil des données phénotypiques et génotypiques du réseau international GENHYPOPIT des patients avec une insuffisance hypophysaire non acquise.

Parmi les 1213 patients (1143 cas index), l'âge au diagnostic de l'hypopituitarisme était congénital (24%), durant l'enfance (28%), à la puberté (32%), à l'âge adulte (7%) à ou non connu (8.8%). Chez 49 patients, le déficit hypophysaire continuait d'évoluer à l'âge adulte.

Le déficit en GH touchait 85% des patients et était souvent le 1er déficit. Le déficit corticotrope, ne précédait que très rarement le déficit en GH mais pouvait apparaître plus de 10 ans après. Les anomalies morphologiques à l'IRM étaient fréquemment retrouvées (79%), avec 39% de syndrome d'interruption de tige. Les plus fréquentes malformations extra hypophysaires associées étaient ophtalmologiques (16%). Les mutations génétiques ont été retrouvées chez 7% des cas

index (84/1143) et dans 29% des cas familiaux. L'analyse génétique chez 449 patients sans anomalie extra hypophysaire retrouvait 36 mutations du gène PROP1, 2 du gène POUF1 et 17 du gène TBX19.

L'analyse de cette large cohorte internationale d'insuffisance hypophysaire non acquise a permis de montrer une présentation atypique avec des déficits survenant après la puberté ou évoluant même à l'âge adulte. Ces résultats montrent la nécessité d'un suivi à long terme de ces patients et la recherche systématique des malformations associées.

N Jullien et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2021. (PMID: 33098107)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098107/>

◆ Long-term safety of Growth Hormone Treatment in childhood: Two large observational studies: NordiNet IOS and ANSWER

Innocuité à long terme du traitement par hormone de croissance durant l'enfance : 2 larges études observationnelles : NordiNet IOS et ANSWER.

Cette étude (collaboration Pr M Polak) se base sur les données de 676 services cliniques participants à 2 études longitudinales observationnelles et multicentriques sur l'innocuité à long terme du traitement par GH: NordiNet International Outcome Study (2006-2016, Europe) et ANSWER Program (2002-2016, USA). Les patients traités ont été divisé en 3 groupes de risque selon leur diagnostic.

37702 patients ont été inclus (68% avec risque faible, 27% avec risque intermédiaire et 4% à haut risque). La dose moyenne de GH, avant la survenue du 1er effet secondaire, diminue avec l'augmentation du risque. Les patients qui n'ont pas eu d'effets secondaires ont reçu une dose moyenne plus importante que ceux qui ont présenté plus d'un effet secondaire. L'analyse montre une corrélation négative entre la dose de Gh et le taux d'incidence d'effets secondaires sévères et de réactions au traitement dans le groupe à faible risque, et le taux d'incidence d'effets secondaires sévères dans les groupes à risque intermédiaire et élevé.

Il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de mortalité ni du taux d'incidence des effets secondaires relatifs à la dose de GH quel que soit le groupe à risque.

L Säwendahl et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021. (PMID: 33571362)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33571362/>

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ Prevalence of lifetime eating disorders in infertile women seeking pregnancy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy

Cette étude observationnelle multicentrique à laquelle le Pr Christin-Maitre (Hôpital St Antoine) a participé décrit, chez les femmes consultant pour une infertilité traitée par pompe sous-cutanée à GnRH le fait que la prévalence des troubles du comportement alimentaire selon les critères du DSM-IV est très élevée. Ces patientes ont été comparées à des patientes ayant une infertilité d'autre origine. Il existait des troubles du comportement chez 20/21 (95%) des patientes sous GnRH pulsatile, et 5/21 (23.8%) parmi celles ayant d'autres types de traitement (p<0.0001). Cette étude doit sensibiliser les cliniciens travaillant dans les centres d'assistance médicale à la procréation afin de mieux dépister les troubles alimentaires chez les patientes ayant un hypogonadisme hypogonadotrophique acquis.

I Barbosa-Magalhaes et al. Eat Weight Disord 2021 (PMID: 32239478)

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239478

Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedemann

◆ New Horizons in Short Children Born Small for Gestational Age

I Netchine et al. Front Pediatr. 2021 (PMID: 34055692)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34055692/>

◆ Growth Restriction and Genomic Imprinting-Overlapping Phenotypes Support the Concept of an Imprinting Network

Étude coordonnée par Pr I Netchine.

T Eggermann et al. Genes (Basel). 2021 (PMID: 33920525)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33920525/>

◆ **Screening of patients born small for gestational age with the Silver-Russell syndrome phenotype for DLK1 variants**

Étude de l'équipe du Pr I Netchine.

A Pham et al. Hum Genet. 2021 (PMID: 34276055)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34276055/>

◆ **Silver Russell syndrome in a preterm girl with 8q12.1 deletion encompassing PLAG1**

Étude coordonnée par Pr I Netchine.

JR Fernández-Fructuoso et al. Clin Dysmorphol. 2021 (PMID: 34480472)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34480472/>

◆ **Unilateral nephrocalcinosis**

Étude collaborative de l'équipe de l'hôpital Trousseau.

A Hamroun et al. Kidney Int. 2021 (PMID: 34688381)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688381/>

Hypothyroïdie congénitale

◆ **Hypothyroïdie congénitale : 2020-2021 Mise à jour des recommandations : une initiative de l'ENDO-European Reference Network approuvé par l'European Society for Pediatric Endocrinology et l'European Society for Endocrinology**

L'initiative de la mise à jour des recommandations de la prise en charge de l'hypothyroïdie congénitale (HC) fut lancée par l'ENDO- European Reference Network (Pr M Polak, Pr J Léger) et approuvée par l'European Society for Pediatric Endocrinology et l'European Society for Endocrinology. Une étude exhaustive de la littérature a été réalisée afin d'identifier les articles-clés concernant le dépistage néonatal, le diagnostic et la prise en charge de l'HC primaire et centrale. Les recommandations ont été classifiées selon une échelle de graduation prenant en compte la pertinence et la qualité scientifiques des données à partir desquelles les recommandations ont été écrites. En l'absence de données évidentes, les experts participants à l'écriture du consensus se sont basés sur leur expérience. Les recommandations portent sur le dépistage néonatal de l'HC, les étiologies, le diagnostic, le traitement, le pronostic de l'HC primaire et centrale, le suivi, en particulier neuro développemental, l'éducation des parents et des enfants et la transition en médecine d'adulte.

Le but de ce consensus est de permettre l'optimisation de la prise en charge des patients avec HC au regard des données scientifiques actuelles.

P Van Trotsenburg et al. Thyroid. 2021. (PMID: 33272083)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272083/>

◆ **Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale: revue générale**

J Léger. médecine/sciences 2021 ; 37 : 474-81

<https://doi.org/10.1051/medsci/2021058>

◆ **New genetics in congenital hypothyroidism**

Revue des Nouvelles causes génétiques dans l'hypothyroïdie congénitale

Cet article rapporte les récentes causes génétiques retrouvées dans les hypothyroïdies congénitales primaires et centrales, ainsi que les modes de transmission et les modèles oligogéniques.

L'équipe du Pr Michel Polak et du Pr Luca Persani (Italie) ont fait le point sur les gènes impliqués dans l'hypothyroïdie congénitale primaire (dysgénésie thyroïdienne et dyshormonogénèse) ou centrale. Ainsi, les nouveaux gènes comme la BOREALIN/CDCA8 et TUBB1 ont été décrits dans des cas de dysgénésie thyroïdienne par l'équipe du Pr Michel Polak. Par ailleurs, de nouveaux modèles génétiques, comme l'oligogénisme sont envisagés depuis peu. L'hypothyroïdie congénitale ne serait pas due uniquement à une mutation dans un seul gène mais à plusieurs gènes ou d'autres facteurs non génétiques pourraient aussi être impliqués.

A. Stoupa et al. Endocrine 2021. (PMID: 33650047)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650047/>

◆ High Diagnostic Yield of Targeted Next-Generation Sequencing in a Cohort of Patients With Congenital Hypothyroidism Due to Dyshormonogenesis

L'utilisation d'un panel de gènes ciblés pour le diagnostic génétique de patients avec dyshormonogénèse. Dans cette étude coordonnée par l'équipe de l'hôpital Necker, 19 patients avec hypothyroïdie congénitale (HC) et dyshormonogénèse ont été analysés grâce à un panel de gènes ciblés NGS (Next Generation Sequencing). Ce panel comprend 78 gènes de l'hypothyroïdie congénitale (dysgénésie thyroïdienne et dyshormonogénèse, anomalies des protéines de transport des hormones thyroïdiennes ; des gènes impliqués dans le métabolisme ou l'action de la membrane des hormones thyroïdiennes) mais aussi des gènes candidats qui ont été identifiés grâce à des modèles animaux (souris et poisson zèbre) ou d'autres recherches expérimentales mais non encore validés chez l'homme.

L'analyse du panel ciblé avec l'évaluation précise des variants a permis d'identifier des mutations susceptibles de causer la maladie chez 10 patients sur 19 (53 %), principalement dans les gènes de la Thyroglobuline, de DUOX2 et DUOXA2 mais aussi de NIS/SLC5A5. Les mutations sont retrouvées à l'état homozygote ou hétérozygote composite puisque les dyshormonogénèses ont un mode principalement récessif. Par ailleurs, nous avons réalisé une revue de la littérature de cohortes de patients avec HC analysés grâce à un panel de gènes. Nous montrons l'importance d'une description phénotypique détaillée des patients et de l'analyse précise des variants afin de fournir un diagnostic moléculaire adéquat.

A Stoupa et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021 (PMID: 33692749)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692749/>

————— **Maladie de Basedow à début pédiatrique**

◆ Des Recommandations Européennes de prise en charge seront publiées prochainement (collaboration Pr J Léger).

CF Mooij et al. *Eur Thyroid J* 2022

sous presse

◆ Prevalence and course of thyroid dysfunction in neonates at high risk of Graves' disease or with non-autoimmune hyperthyroidism

Les dysfonctionnements thyroïdiens néonataux liés à la transmission maternelle d'anticorps anti récepteur TSH persistants à l'issue de la grossesse et les hyperthyroïdies néonatales non auto-immunes d'origine génétique sont des maladies rares. La maladie de Basedow maternelle (0.2% des grossesses), est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie néonatale qui survient en relation avec des TRAKs positifs à l'issue de la grossesse (plus X 3 la N). Cependant d'autres formes cliniques de dysthyroïdie néonatale peuvent survenir, en fonction de la présence du type et de l'équilibre entre les anticorps maternels stimulants et bloquants, l'utilisation du traitement par les antithyroïdiens de synthèse et de l'équilibre thyroïdien maternel pendant la grossesse. D'autres causes d'hyperthyroïdie non auto-immune, beaucoup plus rare, d'origine génétique, liée essentiellement à une anomalie moléculaire du récepteur de la TSH, ont été décrites.

L'objectif principal de cette étude observationnelle était de décrire la prévalence des différentes formes cliniques de maladie de Basedow et d'hyperthyroïdie non auto-immune chez le nouveau-né. Tous les nouveau-nés avec TRAKs positifs (≥ 6 ui/l) issus de mères suivies pour maladie de Basedow, et ceux avec une hyperthyroïdie non auto-immune, vus au sein du service d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital universitaire Robert Debré à Paris, entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2018, ont été inclus.

Ainsi, 34 nouveau-nés issus de 31 grossesses (3 grossesses gémellaires) ont été inclus. 32 nouveaux nés (94% des patients) issus de mères avec une maladie de Basedow, présentaient à la naissance des titres élevés de TRAKs avec une médiane (25-75ème perc.) à 19 (10-40) Ui/l. Parmi eux, 23 (72%) ont présenté une hyperthyroïdie néonatale ayant nécessité un traitement par les antithyroïdiens de synthèse débuté à un âge médian de 7 (3-10.5) jours et pendant une durée médiane de 53 (33-76) jours, 5 patients (15.6%) ont présenté une hypothyroïdie centrale (n=3) ou périphérique (n=2) sans jamais de phase d'hyperthyroïdie avec un titre médian de TRAKs pour ces 5 patients à 18.5 (13-19.5) Ui/l (TRAK bloquant démontré chez n = 1), et 4 patients

(12.5%) sont restés euthyroïdiens alors que le titre médian de TRAK était de 10 (8-18) Ui/l. Deux patients (6% des patients) ont présenté une hyperthyroïdie non auto-immune liée respectivement à une mutation germinale (transmise par la mère) et somatique du gène du récepteur de la TSH.

En Conclusion, ces données sont importantes car elles démontrent bien l'importance de la reconnaissance et de la prise en charge des rares patients avec hyperthyroïdie non auto-immune ainsi que des nouveau-nés avec TRAKs élevés en relation avec maladie de Basedow maternelle non seulement pour les 2/3 de patients qui présenteront une thyrotoxicose, mais aussi pour identifier les différentes formes d'hypothyroïdie nécessitant l'instauration rapide d'un traitement. Dans tous les cas, la prise en charge adéquate de ces patients devrait améliorer les comorbidités potentiellement associées.

H Benlarbi et al. Eur J Endocrinol 2021 (PMID: 33465046)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465046/>

Autres affections congénitales thyroïdiennes

◆ Long-term of T3 analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: a real-life retrospective cohort study

Effet à long terme du traitement par Triac, analogue de T3 chez les enfants et les adultes porteur d'un déficit en MCT8 : étude de cohorte rétrospective.

Les patients avec mutations du transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8 ont un retard de développement avec un tableau de thyrotoxicose chronique, un déficit pondéral et des troubles cardiovasculaires. Une première étude avait montré une amélioration clinique et biologique après 1 an de traitement par Triac (analogue de T3).

Cette étude de cohorte à laquelle a participé les équipes Française de Necker et Toulouse, rapporte l'efficacité de ce traitement à moyen et long terme chez 67 patients avec déficit MCT8 pris en charge dans 33 sites entre octobre 2014 et janvier 2021. Leur âge médian était de 4-6 ans et la durée médiane de traitement était de 2,2 ans (0,2-6,2 ans). Le taux de T3I a diminué en moyenne de 2.9 nmol/l. le poids rapporté à l'âge était en moyenne de 0.72 DS au-dessus du poids des enfants non traités du même âge. La fréquence cardiaque a également baissé. Le taux de SHBG a significativement diminué et le taux de créatinine a augmenté. Le taux de CK ne s'est pas significativement modifié. Aucun effet secondaire sévère n'a été apporté.

Les principales caractéristiques des patients avec déficit MCT8 ont été durablement améliorées par le traitement par Triac.

F S van Gees et al. J Clin Endocrinol Metab, 2021. (PMID: 34679181)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34679181/>

◆ Approach to the patient. Fetal and neonatal thyroid dysfunction

Le diagnostic et la prise en charge précoce des dysfonctionnements thyroïdiens survenant dès la période fœtale et néonatale sont des éléments déterminants qui permettent d'optimiser le pronostic. Cette revue générale « Approach to the patient » rédigée par l'équipe de l'hôpital universitaire Robert Debré (AP-HP) permet de détailler la démarche diagnostique et thérapeutique de ces affections avec le plus souvent hypo ou hyperthyroïdie, avec ou sans goitre, transitoires ou permanentes.

J Léger et al. J Clin Endocrinol Metab 2021 (PMID: 34636892)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34636892/>

◆ Pregnancy outcomes in women with preexisting thyroid diseases: a French cohort study

Étude sur la cohorte ELFE (collaboration Pr J Léger).

M Lecorguillé et al. J Dev Orig Health Dis. 2021 (PMID : 33300489)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33300489/>

Anomalies du développement des organes génitaux et des gonades

◆ One hundred twelve cases of 46 XY DSD patients after initial gender assignment: a short-term survey of gender role and gender dysphoria

Une des difficultés majeures dans la prise en charge des patients 46XY est l'assignement de genre. Il n'existe

actuellement aucun consensus ni de prise en charge univoque. Le but de cette étude était d'évaluer la rationalité des prises en charge actuelles et d'essayer d'apporter des bases de réflexion sur l'assignement de genre selon le diagnostic des patients 46XY DSD.

Cette étude transversale (en collaboration avec le Pr M Polak), porte sur 112 patients 46XY DSD âgés de 2 à 17.8 ans (âge médian 4 ans) Elle évalue la pertinence de l'assignement de genre par l'analyse de questionnaires évaluant le genre (Pre-school Activities Inventory (PSAI), Children's Sex Role Inventory (CSRI)) et en comparant les scores à un groupe contrôle. Une évaluation psychiatrique est réalisée chez tous les patients de plus de 8 ans à recherche d'une dysphorie de genre selon les critères du DSM-5.

La durée de suivi était de 6 mois à 10 ans (durée médiane de suivi 2 ans). 25 filles ont été réassignées de sexe masculin après l'établissement d'un diagnostic précis (16/25 avec un déficit en 5 alpha réductase ; 5/25 avec une insensibilité partielle aux androgènes (PAIS) et 4/25 avec une mutation du gène NR5A1). Le score médian du PSAI score était comparable au groupe contrôle masculin pour les patients avec déficit en 5 alpha réductase, PAIS et mutation du gène NR5A1. Ce score était identique au groupe contrôle féminin pour les patients avec insensibilité complète aux androgènes et mutation du gène CYP17A1. Le score du PSAI des enfants élevés en garçon était plus élevé que celui des enfants avec CAIS ou porteur de mutation en CYP17A1 élevés en fille. Il n'a pas été retrouvé de différences significatives entre les patients 46XY réassignés ou non et les groupes contrôles selon le CSRI. Aucun des patients de plus de 8 ans n'avait de dysphorie de genre.

L Hou et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 (PMID: 34627348)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627348/>

◆ Expanding DSD Phenotypes Associated with Variants in the DEAH-Box RNA Helicase DHX37

Les variants faux-sens de DHX37 sont associés soit à une dysgénése gonadique 46,XY, soit à un syndrome de régression testiculaire (SRT). DHX37 est requis pour la biogenèse des ribosomes et ce sous-groupe de patients 46,XY ADG est une nouvelle ribosomopathie humaine. Un nouveau variant homozygote de perte de fonction dans le gène NGLY1 qui provoque un trouble de déglycosylation, a été identifié. Remarquablement, un variant p.T477H homozygote a été identifié chez un garçon atteint de SRT. Son père fertile avait une régression testiculaire unilatérale avec un développement génital masculin typique. Cela élargit les phénotypes ADG associés au DHX37. L'analyse structurale de tous les variants a prédit des effets délétères sur la fonction de l'hélicase. Comme pour toutes les autres ribosomopathies connues, le mécanisme de la pathogenèse est inconnu.

Étude en collaboration avec l'équipe d'Endocrinologie de l'Hôpital Universitaire Robert Debré.

H Zidoune et al. Sex Dev. 2021 (PMID: 34293745)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34293745/>

◆ SRY-negative 46,XX testicular/ovotesticular DSD: Long-term outcomes and early blockade of gonadotropic axis

Les patients 46,XX,SRY-négatif avec ovotestis ont une variation du développement génital très rare et unique où le tissu testiculaire se développe en l'absence de chromosome Y. À ce jour, très peu d'études ont décrit le phénotype, la prise en charge clinique et chirurgicale et les résultats à long terme de ces patients. En particulier, le blocage précoce de l'axe gonadotrope chez les patientes élevées dans le sexe féminin pour minimiser l'androgénisation postnatale n'a jamais été décrit. Seize patients ont été inclus. La plupart (12/16) ont été diagnostiqués pendant la période néonatale. Le sexe déclaré à l'état civil était masculin pour six patients et féminin pour dix, tandis que la présentation clinique variait, avec un score de masculinisation externe (EMS) de 1 à 10. Cinq patientes élevées en tant que fille ont été traitées avec succès avec un analogue de la GnRH pour éviter la virilisation pendant la minipuberté. Les ovotestis étaient retrouvés bilatéralement pour 54 % des patients et unilatéralement pour les autres (avec un ovaire controlatéral). La chirurgie gonadique a préservé le tissu approprié dans la majorité des cas. La puberté spontanée est survenue chez deux filles et un garçon, tandis que deux garçons ont nécessité une induction hormonale de la puberté. L'une des filles a conçu spontanément et a eu une grossesse sans incident. Des analyses d'ADN (SNP-array, NGS, WES) ont été effectuées. Une mutation frameshift hétérozygote dans le gène NR2F2 a été identifiée chez un patient. Cette étude présente une population de patients 46,XX SRY-négatif avec ovotestis pour laquelle le blocage précoce de l'axe gonadotrope semble efficace si l'on souhaite éviter une androgénisation supplémentaire chez les enfants déclarés dans le sexe féminin.

Étude en collaboration avec les équipes d'Endocrinologie des Hôpitaux Universitaires Robert Debré, Necker et Bicêtre.

S Lambert et al. Clin Endocrinol 2021 (PMID: 33296530)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296530/>

◆ **New method for early evaluation of clitoris innervation using clitorio-perineal reflex after feminizing genitoplasty in early childhood: a pilot-study**

Une complication majeure de la génitoplastie féminisante est la perte de sensibilité clitoridienne avec un impact important à l'âge adulte. L'équipe chirurgicale de l'hôpital Robert Debré propose une nouvelle méthode d'évaluation des résultats chirurgicaux durant l'enfance basée sur le réflexe bulbo-caverneux ou réflexe clitorido-périnéal (RCP). La voie afférente du RCP implique la présence de récepteurs sensoriels intacts sur le gland clitoridien. Les filles nées avec une hyperplasie congénitale des surrénales, suivies médicalement sans chirurgie ou qui ont eu une génitoplastie féminisante avec ou sans clitoridoplastie ont été incluses (2002-2018). Toutes les clitoridoplasties de réduction ont été réalisées de façon standardisée avec préservation des bandelettes neurovasculaires. Une vaginoplastie et une vestibuloplastie étaient réalisées pendant le même temps opératoire. Des examens standardisés ont été réalisés prospectivement dont le RCP à partir d'un an postopératoire. Le réflexe a été déclenché par un léger toucher du gland par un coton-tige. La contraction des muscles périnéaux était considérée comme positive. Trente-deux enfants ont été opérés à un âge médian de 8,6 mois (5,8-12,1). Le suivi médian était de 3,9 ans (1,3-6,4). Vingt-quatre patients ont eu une clitoridoplastie : 17 ont été testés pour le RCP à un an de suivi, et toutes ont eu un test positif (100%). Huit filles ont eu une génitoplastie sans chirurgie clitoridienne, deux d'entre elles ont été testées et se sont révélées positives (100%). Dix patients ont été pris en charge sans chirurgie, deux d'entre eux ont été testés pour la RCP et ont été positifs (100%). Le réflexe a toujours été déclenché facilement et répété au moins deux fois au cours du suivi. Le réflexe clitorido-périnéal est un test simple, non invasif et reproductible dans la petite enfance et peut servir d'outil d'évaluation précoce de l'innervation clitoridienne après génitoplastie féminisante. Ces résultats doivent être confirmés à long terme et complétés à l'âge adulte.

V Bidault et al. *Sci Rep.* 2021 (PMID: 33782453)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782453/>

◆ **Laparoscopic treatment of prostatic utricle**

Les utricules prostatiques volumineux sont rares. Une double origine semble être admise à partir du sinus endodermique urogénital et des canaux mésodermiques de Müller et de Wolff, expliquant l'association commune entre l'utricule prostatique et les ADG ou les hypospadias. En cas de volumineux utricule prostatique, des symptômes urinaires peuvent survenir sous forme d'incontinence, d'épididymite ou de rétention urinaire et le diagnostic se fait par échographie, cystographie et IRM. Le signe le plus courant est la position médiane d'un « kyste » derrière la vessie. Lorsque les utricules prostatiques sont symptomatiques, diverses techniques ont été préconisées et maintenant l'approche laparoscopique offre un accès peu invasif à l'espace rétrovésical, offre une vision nette des structures pelviennes profondes et réduit l'incidence des lésions de la vessie, du rectum, des uretères, des vaisseaux et des nerfs pelviens. Dans tous les cas rapportés dans la littérature (voie ouverte ou mini-invasive), l'exérèse était complète sans différence significative en termes d'âge, de taille de l'utricule ou de complications par rapport à la chirurgie ouverte. De nos jours, l'approche laparoscopique et la laparoscopie robot-assistée semblent être le meilleur moyen de traiter les utricules prostatiques symptomatiques et volumineux.

Scalabre et al. *In review. Minimally Invasive Techniques in Pediatric Urology* (Ciro Esposito, Ramnath Subramaniam, François Varlet, Lorenzo Masieri).

◆ **A multicenter review of undescended testis torsion: A plea for early management**

La torsion d'un testicule non descendu (TND) est une urgence chirurgicale, difficile à diagnostiquer, dont le pronostic dépend d'une prise en charge rapide. L'objectif de ce travail multicentrique, en collaboration avec le de Dr M Peycelon de l'Hôpital Robert Debré, était d'évaluer la prise en charge et le devenir de ces patients. Nous avons analysé rétrospectivement tous les cas de torsion sur TND opérés dans neuf hôpitaux français entre 1997 et 2017. Nous avons divisé les patients en deux groupes : patients référés moins de 6 h après le début des symptômes (groupe A) ou plus de 6 h (groupe B). Nous avons collecté 60 cas (17 dans le groupe A et 43 dans le groupe B). L'âge médian était de 2,2 ans [IQR = 0,7-7,8] (2,3 ans dans le groupe A et 2 ans dans le groupe B, $p = 0,76$). Onze patients (10 dans le groupe B) avaient des troubles neurologiques ($p = 0,15$). La principale raison d'absence de traitement du TND était l'absence de consultation chirurgicale dans un délai normal ($n = 44, 73\%$). Les symptômes étaient des douleurs ($n = 58, 97\%$), une masse inguinale ($n = 55, 92\%$) et des vomissements ($n = 16, 27\%$). Une masse inguinale sans testicule palpable dans l'hémiscrotum homolatéral a été observée chez 55 patients (92%). Une échographie réalisée chez 27 patients a permis le diagnostic chez 16 patients (59%). A l'intervention chirurgicale, une orchidectomie a été réalisée chez 4 patients (23%) du groupe A et 24 patients (56%) du groupe B ($p = 0,04$). Après un suivi médian de 11 mois [IQR =

4-23], 11 patients du groupe A (65 %) et 7 patients du groupe B (16 %) avaient un testicule cliniquement normal ($p = 0,03$). Le taux de sauvetage chez les patients sous traitement conservateur était de 85 % pour le groupe A et de 37 % pour le groupe B ($p = 0,01$). Ainsi, le diagnostic clinique précoce devant une masse inguinale douloureuse avec un scrotum vide est essentiel pour améliorer le taux de sauvetage des testicules en torsion sur TND. Une prise en charge précoce aurait pu éviter 68 % des orchidectomies.

A. Dupond-Athenor et al., *J Pediatr Urol.* 2021 (PMID: 33388261)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388261/>

◆ The basics of transition in congenital lifelong urology

La transition en urologie est définie par le processus qui permet à un adolescent ou à un jeune adulte atteints d'une anomalie urogénitale congénitale ou acquise d'assumer une responsabilité croissante de ses propres soins de santé et de devenir le principal décideur de sa prise en charge. Une revue de la littérature concernant les soins de transition pour les anomalies congénitales urologiques a été réalisée dans le but de rapporter l'opinion d'experts lorsque les données sont inexistantes. Cette revue se concentre sur des considérations particulières pour les adolescents et les jeunes adultes atteints de spina bifida, d'exstrophie vésicale, de malformations ano-rectales et d'ADG. Les objectifs urologiques au cours de la transition de l'enfance à l'âge adulte continuent d'inclure une attention à la préservation de la fonction rénale et à l'optimisation de la qualité mictionnelle. D'autres préoccupations incluent les soins visant à réduire les complications chirurgicales à long terme (en particulier après un agrandissement vésical), à surveiller les tumeurs malignes, à se préparer à l'activité sexuelle et à la fertilité et à aider le patient adulte dans la prise de décision. La transition vise à maximiser la qualité de vie et l'indépendance en assurant des soins appropriés ininterrompus grâce à une approche multidisciplinaire qui varie selon la situation géographique et le milieu de soins. Les obstacles comprennent les facteurs liés au patient et à la famille ainsi que les facteurs liés au fournisseur et au système. Une équipe dédiée est un élément important pour une transition réussie.

M. Peycelon et al., *World J Urol.* 2021 (PMID: 32076821)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076821/>

◆ Double-face preputial island flap revisited: is it a reliable one-stage repair for severe hypospadias

Nous avons étudié les résultats de la technique d'urétroplastie par lambeau préputial avec couverture en double face dans 3 types d'hypospadias sévères : pénoscrotal, scrotal et périnéal. Cette technique a été utilisée chez 75 garçons à un âge médian de 1,1 an (1,0-1,5). Le méat était pénoscrotal, scrotal ou périnéal après dégantage du pénis. La face interne du prépuce a été utilisée pour l'urétroplastie et la face externe pour le revêtement cutané ventral. Des modifications ont été ajoutées : l'anastomose proximale était protégée par une spongioplastie ; en cas de section de plaque urétrale, nous avons anastomosé selon onlay les segments proximaux et distaux du lambeau (onlay-tube-onlay) et la partie tubulée a été suturée au corps caverneux. Le suivi était protocolisé à un mois puis tous les 3 mois pendant un an puis annuellement. A chaque consultation, le chirurgien remplissait une fiche d'évaluation cosmétique et fonctionnelle détaillée comprenant une débitmétrie. Trente-quatre patients ont eu une réparation par lambeau préputial onlay avec préservation de la plaque urétrale. Quarante et un avaient la technique onlay-tube-onlay. Tous les enfants avaient une courbure, 19 avaient une courbure résiduelle significative après dissection, corrigée par plicature dorsale ($n = 9$) et allongement ventral ($n = 10$). Le suivi médian était de 4,2 ans (2,7-6,5). 36 enfants (48%) ont eu des complications et ont eu une chirurgie complémentaire : 12 fistules, 11 diverticules, 7 sténoses du méat, 3 sténoses et 2 courbures résiduelles. Tous les enfants sauf trois ont une miction dans les limites normales de leur âge. Cette technique reste une bonne option pour une réparation en un temps des hypospadias sévères. Avec une médiane de 1,8 procédures, le taux de réussite final était de 96 %. La peau ventrale saine et bien vascularisée permet de refaire une chirurgie en toute sécurité en cas de besoin.

T. Blanc et al., *World J Urol.* 2021 (PMID: 32601982)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601982/>

Anorexie mentale de l'enfant

◆ One Year of GH Treatment for Growth Failure in Children With Anorexia Nervosa: A Randomized Placebo-Controlled Trial

Anorexie mentale de l'enfant avec ralentissement sévère et prolongée de la vitesse de croissance staturale :

Espoir thérapeutique par l'hormone de croissance.

L'anorexie mentale (AM) peut être responsable chez l'enfant d'un ralentissement voire d'un arrêt de la croissance staturale. 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 psychothérapeutique satisfaisante, certains sujets conservent un déficit statural important avec petite taille définitive chez le jeune adulte.

L'équipe du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement de l'hôpital AP-HP Université de Paris Robert Debré, a conduit un essai thérapeutique pour analyser l'efficacité et la sécurité du traitement par hormone de croissance chez des enfants avec AM et ralentissement sévère et prolongée de la vitesse de croissance ($VC \leq 2$ cm/an pendant au moins 18 mois). Une étude préalable, observationnelle et preuve de concept avait permis à cette équipe de montrer une augmentation significative de la VC dès la première année de traitement chez toutes les filles traitées par GH. L'étude actuelle randomisée, en double aveugle, hormone de croissance vs placebo a permis de montrer chez ces enfants prépubères ou en début de puberté, avec un âge médian de 13,7 (13,3 ; 14,7) ans à l'inclusion, un effet important du traitement par GH avec un gain de taille après un an de 9,65 (8,0 ; 11,6) cm pour le groupe traité par GH vs 3,85 (1,7 ; 7,3) cm pour le groupe Placebo, soit une différence de 5,8 cm (-1,85-9,68) cm entre les 2 groupes. Le traitement était bien toléré avec des effets secondaires observés similaires entre les deux groupes.

Les études ultérieures devraient permettre d'analyser la taille adulte ainsi que le devenir à long terme sur le plan psychiatrique, métabolique et osseux chez ces jeunes patients présentant une forme rare et sévère d'AM.

J Léger et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021 (PMID: 33772303)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772303/>

◆ Abnormal bone mineral density and content in girls with early onset anorexia nervosa

Étude observationnelle de cohorte réalisée à l'hôpital Universitaire Robert Debré (Paris) ayant permis l'analyse des paramètres osseux de 67 filles avec anorexie mentale à début précoce, évaluées pour les paramètres osseux à l'âge médian de 12,4 (10,9-13,7) ans, après une durée médiane de l'affection de 1,3 (0,6-2,0) ans, et appareillées à un groupe contrôle avec résultats ajustés sur l'âge et le stage pubertaire.

J Clarke et al. J of Eating Disorder 2021 (PMID: 33423687)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423687/>

◆ Les troubles du comportement alimentaire restrictifs chez l'enfant : anorexie mentale, "petits mangeurs", phobies et autres ARFID

Cette mise au point réalisée par l'équipe de l'hôpital universitaire Robert Debré et illustrée de vignettes cliniques vise à améliorer le repérage et la prise en charge précoce de l'anorexie mentale de l'enfant et des autres troubles du comportement alimentaire restrictif de l'enfant.

A Ayrolles et al. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2021.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996021001310>

Syndrome de Turner

◆ Heart and Turner syndrome

L'équipe du Pr Christin-Maitre (Hôpital St Antoine) a publié, à l'occasion des journées Klotz, une revue qui fait le point sur les différents aspects de l'atteinte cardiologique chez les patientes avec un syndrome de Turner. Les malformations congénitales les plus fréquentes sont une valve aortique bicuspidie (20-30%), une coarctation aortique (7-18%). La pathologie cardiovasculaire reste la première cause de morbidité chez les patientes, avec de façon fréquente une dilatation aortique (40%) qui est un facteur de risque de dissection aortique. La revue souligne le rythme de la surveillance morphologique aortique des dernières recommandations internationales Européennes publiées en 2017. L'éducation thérapeutique et de leur entourage sur la nécessité d'un suivi aortique à vie de façon multidisciplinaire est importante chez les patientes avec un syndrome de Turner.

B Donadille et al. Ann Endocrinol, 2021 (PMID: 33307001)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307001/>

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ Next Generation Sequencing Should Be Proposed to Every Woman With «Idiopathic» Primary Ovarian Insufficiency

L'insuffisance ovarienne primaire (IOP) affecte 1% des femmes avant 40 ans mais reste idiopathique dans 70%

des cas. Les équipes des Prs. Christin-Maitre et Touraine ont décrit dans un article de recherche la prévalence des variants retrouvés dans le panel de gènes impliqués dans les insuffisances ovariennes primaires dans une cohorte de 269 patientes, ainsi que leur corrélation génotype-phénotype. Le dépistage des variants parmi les 18 gènes suivants a été effectué : BMP15, DMC1, EIF2S2, FIGLA, FOXL2, FSHR, GDF9, GPR3, HFM1, LHX8, MSH5, NOBOX, NR5A1, PGRMC1, STAG3, XPNPEP2, BHLB, et FSHB. Au moins un variant pathogène a été retrouvé chez 102/269 (38%) patientes. Un variant de signification indéterminée était retrouvé chez 48/269 (18%) patientes. Un oligogénisme était présent dans 13 cas (5%). Un variant du gène NOBOX était l'anomalie la plus fréquente, présente dans 9% des cas. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les différents génotypes et une histoire familiale d'IOP, l'origine ethnique, l'âge de survenue, la présence d'une aménorrhée primaire. Au total, les patientes avec IOP qui consultent dans les centres de référence doivent bénéficier du séquençage de nouvelle génération pour améliorer leur prise en charge.
S Eskenazi et al. J Endocr Soc. 2021 (PMID: 34095689)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34095689>

◆ **Premature/primary ovarian insufficiency (except Turner syndrome)**

La publication du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de l'insuffisance ovarienne primaire (IOP), à l'exception du syndrome de Turner, coordonné par le Pr Christin-Maitre a fait l'objet d'une publication à destination des endocrinologues Français dans les annales d'Endocrinologie.

S Christin-Maitre et al. Ann Endocrinol 2021, (PMID: 34508691)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34508691/>

◆ **Causal and Candidate Gene Variants in a Large Cohort of Women with Primary Ovarian Insufficiency**

Une étude de WES (Whole Exome Sequencing) a été réalisée sur 233 patientes présentant une IOP avec analyse fonctionnelle des gènes nouvellement identifiés ; les gènes identifiés sont impliqués dans des fonctions de transcription et traduction, de réparation de l'ADN, de la méiose et de division cellulaire. Sept nouveaux gènes ont pu ainsi être identifiés. Ce travail collaboratif avec l'implication de P Touraine, permet de conforter l'idée que les analyses génétiques sont importantes dans la recherche de nouveaux variants de gènes potentiellement impliqués dans différentes fonctions de l'ovaire.

B Gorski et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021 (PMID: 34718612)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718612/>

◆ **Meiotic genes in premature ovarian insufficiency: variants in HROB and REC8 as likely genetic causes**

Une nouvelle étude de WES (Whole Exome Sequencing) a été réalisée en collaboration avec l'équipe du Pr. A. Sinclair, Dr E Tucker de Melbourne, Australie, et Pr Touraine, identifiant 2 nouveaux gènes REC8 et HROB. Le premier code pour un composant de la cohésine et HROB code pour un facteur qui permet le recrutement de MCM8/9 dans la réparation de l'ADN. Des nouveaux variants de MCM8, NUP107, STAG3 et HFM1 ont été également identifiés ; notre étude permet de souligner l'importance de la méiose dans la fonction ovarienne.

EJ Tucker et al. Eur J Hum Genet. 2021 (PMID: 34707299)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34707299/>

◆ **A recessive variant in TFAM causes mtDNA depletion associated with primary ovarian insufficiency, seizures, intellectual disability and hearing loss**

Les pathologies mitochondriales sont des maladies relativement communes, tant chez l'enfant que l'adulte ; elles sont liées à des défauts moléculaires de la phosphorylation oxydative, induisant une absence d'apport énergétique à la mitochondrie et favoriser ainsi l'apoptose. Dans ce travail collaboratif (participation Pr P Touraine), une famille pakistanaise a été analysée. Outre une épilepsie généralisée et un déficit intellectuel, les femmes présentant une insuffisance ovarienne. Une étude par WES a permis d'identifier un variant non-sens C.694C>Tp.Arg232Cys du gène TFAM; ce gène (mitochondrial transcription factor A) est un composant de la machinerie mitochondriale qui maintient l'activité de transcription et de réplication au sein de la mitochondrie. Ce travail a été complété par une analyse fonctionnelle sur des fibroblastes de peau ; le variant a été aussi analysé chez le zebrafish, reproduisant le phénotype humain notamment sur la fonction ovarienne. Ainsi, cette étude génétique et fonctionnelle permet d'identifier TFAM comme un facteur jouant un rôle pivot dans le développement gonadique et élargit l'identification des gènes impliqués dans des pathologies mitochondriales.

F Ullah et al. Hum Genet. 2021 (PMID: 34647195)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34647195/>

Formes rares de puberté précoce

◆ Prevalence and clinical characteristics of isolated forms of central precocious puberty: a cohort study at a single academic center

Jusqu'à récemment, les formes de puberté précoce centrale isolée (PPC), les plus nombreuses, étaient retenues comme étant de type « idiopathique ». Le rôle de l'environnement, de l'origine ethnique et de la nutrition était majoritairement discuté. Ces dernières années, la mise en évidence de mutations perte de fonction des gènes MKRN3 et DLK1 a permis d'élucider le mécanisme de certaines formes de PPC de transmission paternelle.

L'équipe du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement de l'hôpital AP-HP Université de Paris Robert Debré, a étudié les caractéristiques d'une cohorte de 395 patients (91% de filles) avec PPC évaluée sur une période de 11,5 ans. Les formes de PPC isolée représentaient 84% de la cohorte, avec une proportion moins importante de garçons par rapport aux formes non isolées (avec atteinte du SNC ou syndromique). La PPC isolée était soit sporadique (68,5%), soit familiale (25%) soit en relation avec une adoption internationale (6.5%). La transmission des formes familiales (72 familles) était dans 2/3 des cas maternelle ou paternelle. Des formes avec transmission plus complexes ont été observées.

L'analyse moléculaire de certains de ces formes familiales, en particulier celles à transmission maternelle, devrait permettre dans l'avenir la caractérisation d'autres formes génétiques de PPC, dont les mécanismes seront à élucider.

C Harbulot et al. *Eur J Endocrinol* 2021 (PMID: 33156813)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33156813/>

◆ Idiopathic central precocious puberty in a Klinefelter patient: highlights on gonadotropin levels and pathophysiology

La puberté précoce centrale idiopathique n'est que très peu décrite chez les patients avec syndrome de Klinefelter ; Dans ce cas clinique (collaboration Pr P Touraine), il s'agit d'un garçon de 8 ans, aux antécédents de cryptorchidie qui a été évalué à un stade P2/G3 ; ses testicules mesuraient 25x35 mm ; le taux de testostérone totale était de 4.3 ng/ml ; ceux de LH et de FSH, respectivement à 3.5 UI/L et 7.7 UI/L. Il a été traité par agonistes de la GnRH pendant 2 ans. Puis lors de la puberté physiologique, des taux élevés de gonadotrophines ont été retrouvés et un caryotype réalisé, confirmant l'existence d'une formule 47, XXY. En reprenant la littérature et les 7 autres cas publiés, il est noté que les taux de gonadotrophines sont plus élevés pendant la période de puberté précoce chez les jeunes garçons avec syndrome de Klinefelter que chez des patients avec caryotype normal.

S Maqdasy et al. *Clin Androl.* 2020 (PMID: 3329216)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292161/>

◆ Insights from the genetic characterization of central precocious puberty associated with multiple anomalies

Étude collaborative du Pr I Netchine.

APM Canton et al. *Hum Reprod.* 2021 (PMID: 33313884)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313884/>

◆ Fertility of Women Treated during Childhood with Triptorelin (Depot Formulation) for Central Precocious Puberty: The PREFER Study

L Martinerie et al. *Horm Res Paediatr.* 2020 (PMID: 33774631)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33774631/>

Hyperplasie Congénitale des Surrénales

◆ Congenital adrenal hyperplasia - current insights in pathophysiology, diagnostics, and management

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est un groupe de pathologies autosomiques récessives affectant la biosynthèse du cortisol. La diminution de production de cortisol entraîne une sur-stimulation par l'ACTH du cortex ovarien et de la production des androgènes surrénaliens. La cause la plus fréquente d'HCS est l'altération de l'activité de la 21OHase due à des anomalies du gène CYP21A2. Dans cette revue (collaboration Pr P Touraine), plusieurs aspects ont été abordés, depuis le dépistage néonatal, l'analyse des profils stéroïdiens par spectrométrie de masse,

les enjeux de la prise en charge au long terme de comorbidités tout comme les nouvelles approches thérapeutiques médicamenteuses voire par thérapie génique.

H L Claahsen-van der Grinten et al. Endocr Rev. 2021 (PMID: 33961029)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961029/>

◆ **Effects of mitotane on testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a retrospective series of five patients**

Nous avons mené dans le service de la Pitié Salpêtrière une étude rétrospective chez des patients avec HCS classique et présentant des inclusions surrénaliennes intra testiculaires (TARTs) et traités par mitotane. Après 5 ans de traitement, une chute drastique des stéroïdes surrénaliens a été décrite chez 4 patients. L'échographie testiculaire a retrouvé une disparition des TARTs chez 2 patients, une stabilisation chez 2 autres. Le spermogramme a été retrouvé amélioré chez 2 patients, alors qu'ils avaient des taux normaux d'inhibine B à la base et de petites inclusions ; une cryoconservation de sperme a été possible alors chez ces hommes. Quatre ans après l'arrêt du Mitotane, aucune récurrence des TARTs n'a été notée chez ces patients. Il est ainsi suggéré qu'en dernier recours, on pourrait discuter l'introduction de Mitotane, notamment en cas d'azoospermie.

A Bachelot et al. Eur J Endocrinol. 2021 (PMID: 33444225)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444225/>

◆ **Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia**

Un des défis les plus importants dans la prise en charge de patients avec HC est de trouver le juste équilibre sous glucocorticoïdes entre blocage de l'hypersécrétion des androgènes surrénaliens et une substitution suffisante de l'insuffisance surrénalienne secondaire. Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, pendant 6 mois a été menée dans plusieurs pays (collaboration française, Pr P Touraine), visant à comparer l'Hydrocortisone Retard (Chronocort) au traitement habituel. La mesure des taux de 17OHP et la tolérance étaient les critères principaux de l'étude. 122 patients ont été recrutés. Au terme de 6 mois, il n'a pas été retrouvé de diminution significative des taux de 17OHP alors que c'est le cas après 4 et 12 semaines. Une différence aussi a été retrouvée à 6 mois entre les taux de 17OHP à 7h et 15h entre les 2 groupes ; ainsi à 6 mois, 91% des patients sous Chronocort avaient un taux de 17OHP contrôlé le matin contre 71% des patients sous traitement standard. La tolérance a été retrouvée comme très bonne; il n'y a pas eu de décompensation surrénalienne chez les patients sous Chronocort. Ainsi, il est suggéré que cette nouvelle formulation de glucocorticoïdes s'avère comme améliorant le profil biochimique des patients HCS et souligne le bénéfice décrit par les patients.

D P Merke et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021 (PMID: 33527139)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527139/>

◆ **Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in France**

Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénale en France

L'hyperplasie congénitale des glandes surrénales (HCS) est une maladie génétique autosomique récessive liée à une anomalie du gène CYP21A2 dans 95 % des cas, avec une incidence entre 1/15 000 et 1/16 000 naissances. Elle est dépistée sur une goutte de sang séché (sur papier buvard), en France depuis 1996, par dosage de la 17-hydroxyprogestérone, ce qui a permis une diminution de la mortalité et de la morbidité liées à l'insuffisance surrénalienne pouvant survenir dès la deuxième semaine après la naissance. La stratégie française de dépistage consiste en un dosage immunologique en deux étapes sur le même papier buvard. Cette stratégie assure une bonne sensibilité, mais la valeur prédictive positive reste médiocre, laissant place à d'autres stratégies telles que l'utilisation de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse.

D Kariyawasam et al. Med Sci (Paris) 2021.(PMID: 34003096)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003096/>

◆ **3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 (3 β HSD2) Deficiency due to a Novel Compound Heterozygosity of a Missense Mutation (p.Thr259Met) and Frameshift Deletion (p.Lys273ArgFs*7) in an Undervirilized Infant Male with Salt Wasting**

Étude en collaboration avec Pr N De Roux (Hôpital Robert-Debré).

S Leka-Emiri et al. Sex Dev. 2021 (PMID: 34628416)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34628416/>

Amélioration des pratiques de soins

◆ Transition of young adults with endocrine and metabolic diseases: the 'TRANSEND' cohort

Une des craintes dans la prise en charge de patients avec maladies endocriniennes chroniques est de noter une perte de vue au moment du passage entre prise en charge pédiatrique et adulte. L'objectif de ce travail était de présenter le programme de transition TRANSEND. Il s'agit d'une étude longitudinale qui a commencé en septembre 2016. Il repose sur 3 programmes : le lien avec le secteur de pédiatrie, la prise en charge médicale au sein de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière et enfin le lien avec les acteurs de santé en ville. La cohorte a inclus 500 patients avec différentes pathologies chroniques. L'âge médian du transfert était de 19 ans. Après 21 mois de suivi, 88% de la population avait un suivi régulier au sein de l'hôpital ou dans d'autres structures et 9% un suivi irrégulier. L'organisation de ce programme repose également sur l'implication d'une coordinatrice de parcours de soins avec près de 10 000 actions menées sur l'ensemble de la cohorte. Ainsi ce programme présente une possibilité d'aide à la prise en charge de patients présentant des maladies endocriniennes chroniques au moment de la transition enfants-adultes.

E Le Roux et al. *Endocr Connect.* 2021 (PMID: 33263561)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33263561/>

◆ Social inequalities in access to care at birth and neonatal mortality: an observational study

Étude Collaborative à l'hôpital Robert Debré, Pr JC Carel.

M Michel et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 (PMID: 34656994)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656994/>

◆ Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN)

Participation de Pr I Netchine (Hôpital Armand-Trousseau) et du Pr P Touraine (Hôpital la Pitié Salpêtrière).

T Eggermann et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2020. (PMID: 32513286)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513286/>

Protocoles de recherche en cours

Insuffisance somatotrope et traitements par hormone de croissance

◆ Traitement innovant par hormone de croissance à longue durée d'action : Protocole REAL 4 et REAL 5

L'absence de modèle animal pertinent pour l'étude des mécanismes physiopathologiques en jeu dans les pathologies L'hôpital Necker poursuit les essais de phase 2 et 3, en ouvert, pour comparer l'effet et l'innocuité du traitement par hormone de croissance retard par Somapacitan (une fois par semaine) à la Norditropine® classique quotidienne 7 jours /7. Les patients inclus ont déjà bénéficié d'un an de traitement par hormone de croissance retard et sont en phase d'extension pendant encore presque 3 ans.

Deux populations d'enfants sont étudiées dans ces deux essais :

Protocole REAL 4 : enfants avec déficit par hormone de croissance. Somapacitan à 0,16 mg/kg/semaine versus 0,034 mg/kg/jour de Norditropine.

Protocole REAL 5 : enfants nés RCIU. Somapacitan à 0,16-0.20 ou 0.24 mg/kg/semaine versus 0,035 ou 0.076 mg/kg/jour de Norditropine.

Ces deux études mondiales sont multicentriques (13 pays), 5 centres en France participent : Bicêtre, Angers, Bordeaux, Toulouse et Necker en tant que coordinateur pour REAL4.

Au total, les 13 pays participants ont pu atteindre les objectifs définis et randomisés : 200 patients dans REAL 4 et 62 patients dans REAL 5. La France a inclus 7 patients dans REAL 4.

Promotion industrielle par le Laboratoire Novonordisk.

◆ QoLiTHor : étude observationnelle pour évaluer le poids du traitement, l'observance et la qualité de vie des enfants traités par hormone de croissance quotidienne

L'objectif de cette étude observationnelle (Équipe de l'Hôpital Necker) est d'obtenir des données françaises par questionnaires (auto-évaluation) pour évaluer la charge thérapeutique, l'observance et la qualité de vie des

dispositifs d'hormone de croissance quotidienne, et leur relation avec la durée de traitement. En parallèle, une étude internationale de phase 3 étudie actuellement la non-infériorité de l'hormone de croissance hebdomadaire par rapport à l'hormone de croissance journalière. Cette étude a donc été mise en place pour collecter des données françaises et comparer les données chez 90 patients traités soit par la GH quotidienne ou hebdomadaire.

Les enfants qui participent à QoLiTHor sont âgés de 3 à 17 ans et sont traités dans le cadre d'un GHD, RCIU, syndrome de Turner, syndrome de Prader Willi ou une insuffisance somatotrope acquise non tumorale. 3 groupes sont étudiés: les patients traités depuis moins de 2 ans, patients traités depuis 2 à 4 ans, patients traités depuis plus de 4 ans (tout dispositif confondu). 13 centres hospitaliers participent en France. Inclusions jusqu'en fin 2021. Promotion industrielle par le Laboratoire Pfizer.

◆ **Évaluation de la prévalence de formes de découverte fortuite de patients avec syndrome de Post hypophyse ectopique**

Étude observationnelle de cohorte menée à l'hôpital Universitaire Robert Debré.

◆ **Base de données européenne Increlex®**

Necker est centre coordonnateur de l'observatoire européen pour la surveillance de la sécurité d'emploi et de l'efficacité à long terme d'Increlex®. Ce registre, mis en place en 2009, est toujours en cours, en collaboration avec le laboratoire Ipsen.

◆ **Growpathi : Étude phénotypique et moléculaire d'une cohorte pédiatrique de patients avec retard de croissance et déficit primaire idiopathique en IGF1**

L'objectif de ce travail est d'élucider sur le plan moléculaire le retard de croissance sévère dû à un déficit idiopathique primaire en IGF1 et établir une liaison avec le phénotype et le génotype des patients. Il s'agit également d'étudier s'il existe une association entre la croissance pubertaire, les tailles finales (si disponibles) des patients et la sévérité du déficit en IGF1. Une trentaine d'enfants sont concernés par cette étude. Étude monocentrique dont l'investigateur principal est le Dr Isabelle Flechtner (hôpital Necker).

◆ **Protocole GH (TCH - 306)**

Une étude multicentrique (Collaboration de l'équipe de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière) chez les patients adultes ayant un déficit en hormone de croissance, randomisée en double aveugle, contrôlé par placebo, avec des sujets randomisés en 3 groupes de traitement (1: 1: 1) : lonapegsomatropine une fois par semaine, placebo pour la lonapegsomatropine une fois par semaine, somatotropine tous les jours. Phase 2. *NCT04615273*.

◆ **Évaluation à long terme des patients déficitaires en GH**

Étude en cours par le Pr P Touraine et Pr M Polak.

Promotion industrielle par le Laboratoire Pfizer.

Hypogonadisme hypogonadotrope

◆ **Panel des gènes impliqués dans la puberté (Hypogonadisme Hypogonadotrope et puberté précoce)**

a été développé au sein du laboratoire du Pr Nicolas De Roux à l'Hôpital Universitaire Robert Debré. En plus du diagnostic moléculaire, ce panel va permettre de mieux comprendre l'épidémiologie génétique des anomalies de la puberté.

◆ **Comparaison de deux modalités de traitement par gonadotrophines (injections sous-cutanées ou en continu par pompe) chez l'enfant avec insuffisance hypogonadique hypogonadotrope au cours de la période de mini-puberté**

Étude rétrospective sur 35 enfants ayant un hypogonadisme hypogonadotrope menée en collaboration entre les services d'endocrinologie pédiatriques de Bicêtre (Claire Bouvattier) et de Robert Debré (Laetitia Martinerie).

Syndrome de Silver Russell, Syndrome de Beckwith Wiedman

◆ **Modèles cellulaires**

L'absence de modèle animal pertinent pour l'étude des mécanismes physiopathologiques en jeu dans les

pathologies d’empreinte a conduit l’équipe du Pr I Netchine de l’hôpital Trousseau, à explorer des alternatives d’étude en établissant des modèles cellulaires. C’est ainsi, grâce à un financement de la SFEDP (Prix de mobilité 2019, Eloïse Giabicani), que nous avons pu tester la validité des cellules souches de la pulpe dentaire et leur différenciation dans la lignée ostéogénique, en collaboration avec l’équipe du Pr Catherine Chaussain (Laboratoire EA 2496 Pathologies, Imagerie et Biothérapies orofaciales - Université de Paris). Les résultats obtenus montrent une méthylation des centres d’empreinte normale chez les témoins et altérée chez les patients (manuscrit soumis). La collecte de dents de patients (lors d’extractions programmées) ayant un syndrome de Silver Russell, de Temple ou un Syndrome de Beckwith-Wiedemann est en toujours en cours. En parallèle, des cellules souches pluripotentes sont également en cours de développement à partir des cellules sanguines circulantes de témoins et de patients. Le but de ces 2 approches est de pouvoir ensuite différencier ces cellules souches en tissus d’intérêt (adipocytes, chondrocytes..) impliqués dans la pathologie de ces syndromes, ceci afin de pouvoir en comprendre mieux la pathophysiologie et de tester des pistes thérapeutiques.

Hypothyroïdie congénitale

◆ Génétique de l’hypothyroïdie congénitale

Suite à la découverte de l’implication de la protéine TUBB1 dans la morphogenèse et dans la fonction de la thyroïde, l’équipe du Pr Michel Polak vient d’obtenir un financement de l’Agence Nationale de la Recherche afin de continuer les recherches sur les tubulines, en général, et les microtubules. Ce projet (MITHYPLA) permettra de mieux comprendre leur rôle dans le développement et la fonction de la thyroïde.

◆ Essai Triac II pour faire suite à l’essai Triac I

L’équipe de Necker a participé à la première étude, avec l’équipe du CHU de Toulouse « Essai Triac I » : Traitement par un analogue des hormones thyroïdiennes des patients porteurs d’un retard psychomoteur sévère secondaire à une mutation sévère du transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Sep;7 (9):695-706).

L’essai Triac II, menée par le sponsor Rare Thyroid Therapeutics a pour objectif d’évaluer les effets du tiratricol sur le neurodéveloppement des jeunes patients atteints d’un déficit en MCT8. Patients inclus âgés de 0 à 30 mois. 12 à 18 dans les centres identifiés suivants (Pays-Bas, Belgique, République tchèque, France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni et États-Unis). Durée des inclusions jusqu’à fin 2021, prolongation possible.

◆ Étude nationale des patients avec forme transitoire d’hypothyroïdie congénitale et de son évolution dans le temps

L’objectif principal de ce travail est de déterminer le pourcentage de patients avec forme transitoire d’HC au sein d’une population nationale bien définie avec HC par GEP sur une période déterminée. L’étude en cours analyse la collection de données sur l’évolution du traitement (toujours en cours ou arrêté) en utilisant les données du SNIIRAM (données exhaustives de remboursements des médicaments) et au chainage avec la base de données de l’AFDPHE. (Étude collaborative Santé publique France, cohorte AFDPE, R Coutant, D Cheillan, J Léger).

Maladie de Basedow à début pédiatrique

◆ Épidémiologie des formes pédiatriques d’hyperthyroïdie en France

Après une première analyse transversale de l’incidence des formes pédiatriques d’hyperthyroïdie (M Simon et al. J Clin Endocrinol Metab 2018), l’étude se poursuit avec comme objectif une analyse longitudinale sur 10 ans afin de déterminer si l’incidence des formes pédiatriques d’hyperthyroïdie a varié au cours du temps (étude Santé Publique France en collaboration avec l’équipe de l’hôpital Robert Debré).

◆ Morbidité et mortalité associées au parcours de soin chez l’enfant et l’adolescent avec hyperthyroïdie

L’objectif de l’étude est de décrire les complications (morbidité, mortalité) associées aux 3 modalités de prise en charge (traitement par médicaments antithyroïdiens de synthèse (ATS), iode radioactif et thyroïdectomie) des enfants suivis pour hyperthyroïdie en France. (Étude en collaboration avec Santé Publique France et l’équipe de l’hôpital Robert Debré. CRC J Léger) : étude en cours.

Anorexie mentale de l'enfant

◆ AMDP (Étude des mécanismes de vulnérabilité de l'Anorexie Mentale à Début Précoce – Exploration des modifications de la perception et du traitement cognitif des stimuli alimentaires et de l'image du corps)

Hypothèses : Afin d'explorer le traitement cognitif des patients atteints d'AM à début précoce devant des images de silhouettes et d'aliments, nous utiliserons la méthode de l'eye-tracking. Alors que nous émettons l'hypothèse d'un trouble du jugement chez ces patients, l'exploration du traitement cognitif implicite et sans biais de désirabilité est indispensable. L'eye-tracking est une méthode d'enregistrement du tracé du regard qui permet d'obtenir des informations qualitatives et quantitatives sur l'exploration visuelle des sujets. Le parcours visuel dépend de la façon dont l'attention du sujet est dirigée ou non vers un stimulus donné, mais aussi de certains traits cognitifs (attention exagérée aux détails par exemple) ou symptômes (évitement vis à vis d'images de nourriture calorique par exemple ou attirance vis-à-vis d'images de minceur).

Étude monocentrique (Hôpital Universitaire Robert Debré). Nb de sujets prévus : 30 patientes avec AM et 60 témoins (30 pop. générale + 30 avec un diabète de type 1). Les inclusions des patientes avec AM sont terminées, les inclusions des témoins se poursuivent. PI : C. Stordeur.

◆ COTIDEA: Comparison between Continued Inpatient Treatment versus Daypatient treatment (partial hospitalization) after short inpatient care in Early onset Anorexia nervosa : a non-inferiority trial

Hypothèses : Chez les enfants de 8 à 13 ans atteints d'AM, dont l'état somatique nécessite une surveillance continue en milieu hospitalier, indication habituelle d'Hospitalisation Temps Plein (HTP), une HDJ ne peut pas raisonnablement être proposée d'emblée compte tenue de la sévérité des situations. Notre hypothèse est qu'il serait cependant possible, chez ces enfants, de raccourcir la durée de l'HTP et de poursuivre le traitement en HDJ, une fois passée la période critique au niveau somatique, avec une efficacité comparable, une meilleure acceptabilité, une meilleure évolution en termes d'insertion scolaire et amicale, et un moindre coût.

Étude monocentrique (Hôpital Universitaire Robert Debré). Nb de sujets prévus : 88 patients avec AM. Les inclusions ont débuté en 2021. PI : C. Stordeur.

Syndrome de Turner

◆ Ostéodensitométrie des patientes atteintes de syndrome de Turner versus IOP

Équipe La Pitié Salpêtrière (Pr P Touraine). En cours de rédaction.

◆ Suivi longitudinal du diamètre aortique chez des patientes ayant un syndrome de Turner : étude monocentrique (n=204)

Équipe St Antoine (Pr Christin-Maitre).

◆ Évaluation du risque de gonadoblastome chez les patientes ayant un syndrome de Turner avec fragment de chromosome Y (n=70). Étude Nationale réalisée dans les centres de maladies rares CRMERCD (10 centres)

Équipe St Antoine (Pr Christin-Maitre) présentée en communication orale lors du congrès de la Société Française d'Endocrinologie, au Havre en octobre 2021.

◆ Évaluation du bilan hépatique chez les patientes avec un syndrome de Turner (cohorte n= 325)

Équipe St Antoine (Pr Christin-Maitre). Présentée en communication orale lors du congrès de la Société Française d'Endocrinologie, au Havre en octobre 2021.

◆ Analyse du tissu aortique, de manière histologique, par FISH et avec une analyse du caryotype du tissu aortique chez des femmes opérées de l'aorte

Équipe St Antoine (Pr Christin-Maitre). Analyse en cours.

Insuffisance Ovarienne Précoce non acquise

◆ Analyse génétique des formes familiales d'insuffisance ovarienne prématurée (NCT01177891): PHRC 2010 (Étude n° AOM 08084)

Investigateur principal : Sophie Christin-Maitre, Hôpital St Antoine. Responsable scientifique : Philippe Touraine, Hôpital la Pitié Salpêtrière.

◆ Étude moléculaire des translocations X/autosomes dans l'insuffisance ovarienne primaire

Subvention de 15 000 euros de l'agence de biomédecine en collaboration avec l'équipe de génétique de Damien Sanlaville, Lyon) ; coordonnatrice: Sophie Christin-Maitre.

◆ QTIOIP : CRC 2018 : étude pilote de l'analyse de la repolarisation ventriculaire chez les patientes présentant une IOP avant et sous traitement hormonal substitutif

La repolarisation ventriculaire, mesurée par la durée de l'intervalle QT corrigée par la fréquence cardiaque (QTc) est influencée par les hormones sexuelles. Un QTc au-delà de 460msec prédispose au risque de torsades-de-pointes (TdP). De la puberté à la ménopause, le QTc est plus long chez les femmes que chez les hommes et il varie chez la femme en fonction des périodes du cycle menstruel. L'objectif principal de cette étude est de comparer la durée du QTc chez des patientes présentant une IOP non substituée à celle des volontaires saines appariées sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Un des objectifs secondaires est d'évaluer l'impact du traitement hormonal substitutif sur la repolarisation ventriculaire chez les femmes présentant une IOP.

Étude menée au sein de l'équipe de la Pitié Salpêtrière, Anne Bachelot.

◆ Taux d'androgènes en fonction du phénotype clinique, biologique et radiologique des IOP

Plusieurs publications ont établi le fait que les femmes en insuffisance ovarienne prématurée ont des taux d'androgènes plasmatiques plus bas que les femmes présentant des cycles réguliers. L'objectif de ce travail rétrospectif monocentrique est d'établir des sous-groupes de patientes en insuffisance ovarienne prématurée, en fonction de leurs taux d'androgènes, en se basant sur leurs caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques (étude rétrospective menée par l'équipe de la Pitié Salpêtrière, Zeina Chakhtoura).

————— *Formes rares de puberté précoce*

◆ Étude génétique des formes familiales de PPC idiopathique

Les mutations perte de fonction de MKRN3 expliquent environ 30% des formes familiales de puberté précoce centrale transmises par le père (atteint ou non). Les formes familiales avec transmission mère-filles sont inexplicables. Le but de ce projet mené par le Pr Nicolas de Roux et l'équipe d'endocrinologie de l'hôpital Robert Debré, est de caractériser le ou les gènes responsables de puberté précoce centrale familiale avec transmission maternelle par une approche d'analyse du génome entier.

————— *Hyperplasie Congénitale des Surrénales*

◆ Dexapreg

Projet déposé en 2016 auprès de l'IFCAH au nom du centre de référence maladies rares. Cette étude a pour objectif de décrire les effets secondaires maternels dans le cas d'un traitement anténatal par dexaméthasone d'une grossesse à risque d'HCS. Les inclusions sont actuellement en cours. (Investigateur principal, Pr A Bachelot, Hôpital La Pitié Salpêtrière).

◆ Protocole DIUR 6 (poursuite dans le cadre d'une étude ouverte)

En cours, par l'équipe de la Pitié Salpêtrière.

Étude d'extension de phase III portant sur l'efficacité, la sécurité et la tolérance de Chronocort® dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

IND No: 76485. Protocol No: DIUR-006. EUDRACT No: 2015-005448-32.

◆ Protocole Neurocrine Biosciences (mise en place le 06 octobre 2021)

Une étude randomisée (équipe du Pr P Touraine, Hôpital la Pitié Salpêtrière), en double aveugle, contrôlée par placebo pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du Crinercerfont (NBI-74788) chez les sujets adultes atteints d'hyperplasie surrénale congénitale classique, suivie d'un traitement en étude ouverte. Phase 3. NCT04490915.

◆ Évaluations des décompensations surrénaliennes chez les patients atteints d'hyperplasie congénitales des surrénales de forme classique

En cours, par l'équipe de la Pitié Salpêtrière.

◆ Protocole NaCAH

L'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme sévère avec perte de sel représente un défi thérapeutique, notamment pour le maintien de la balance hydrosodée en période néonatale. Nous proposons d'évaluer plus précisément les mécanismes de cette perte de sel et les moyens thérapeutiques pour y pallier à l'aide de la quantification des différentes hormones stéroïdiennes (précurseurs et hormones de substitution, avec en particulier le dosage de la Fludrocortisone) par technique de LC-MSMS (chromatographie liquidienne couplée à la spectrométrie de masse en tandem), de façon prospective durant les 6 premiers mois de vie, dans le plasma et les urines de 30 patients recrutés sur deux ans. Ces profils stéroïdiens seront corrélés au génotype et seront comparés entre plasma et urines et avant/sous traitement. Cette étude permettra d'améliorer la prise en charge de ces enfants. Cette étude collaborative implique les services d'endocrinologie pédiatrique de Robert Debré, Necker, Bicêtre, et Lyon, le laboratoire de génétique moléculaire du Dr Véronique Tardy à Lyon et l'unité INSERM 1185 (disposant de la technologie LC-MSMS dédiée à la recherche clinique). Financement obtenu en 2016 dans le cadre de l'IFCAH (Fonds de dotation pour la recherche sur l'hyperplasie congénitale des surrénales). Les inclusions (30 patient.e.s) se sont terminées en mai 2021.

Investigateur principal : Pr Laetitia Martinerie, Hôpital Universitaire Robert Debré.

◆ Protocole COCA : Etude comparative de l'utilisation des Glucocorticoïdes dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme classique (Étude clôturée le 7 octobre 2021)

Étude exploratoire pharmaco-endocrino-métabolique en cross over évaluant l'impact des différents traitements stéroïdiens sur les critères hormonaux de freination surrénalienne et sur les critères de retentissement métabolique, osseux et sur la qualité de vie. EudraCT 2011-003555-19

Équipe de la Pitié Salpêtrière.

◆ Prévalence des hypoglycémies dans l'insuffisance surrénalienne : protocole Glysor

Les enfants atteints d'insuffisance surrénalienne congénitale primaire ou secondaire sont à risque d'hypoglycémies, indépendamment d'un traitement par hydrocortisone adapté, pouvant entraîner des complications neurologiques potentiellement graves. Peu de séries sont décrites en pédiatrie. La prévalence des hypoglycémies est sous-estimée car souvent asymptomatiques et la surveillance des glycémies capillaires n'est pas toujours réalisée à titre systématique. Cette étude mono centrique, coordonnée par le Dr Dinane Samara-Boustani à Necker Enfants Malades, a pour objectif d'évaluer la prévalence des hypoglycémies chez les enfants atteints d'insuffisance surrénalienne non acquise, et déterminer le nombre d'évènements hypoglycémiques sur une année. Tous les patients suivis dans le service d'endocrinologie pédiatrique, atteints d'une insuffisance surrénalienne ou corticotrope congénitale, âgés entre 6 mois et 6 ans pourront participer à cette étude. Les inclusions ont débuté en juillet 2020 et se poursuivront jusqu'en juillet 2022.

◆ A New standardized method for objective short and long term functional and morphological evaluation of operated CAH genitalia in children and adolescent: The EvaSurg study

Le but de ce travail mené par l'équipe chirurgicale de l'hôpital Robert Debré, est de mettre en place une nouvelle méthode standardisée pour une évaluation fonctionnelle et morphologique objective à court et long terme des organes génitaux opérés chez des patients HCS (Hyperplasie Congénitale de la Surrénale) durant l'enfance et l'adolescence. Les objectifs sont d'objectiver l'intégrité préservée des bandelettes neuro-vasculaires clitoridiennes en déclenchant le réflexe clitorido-caverneux (RCC) et en enregistrant la réponse électromyographique de ce réflexe. Cette étude contrôlée pronostique prospective inclura les patientes HCS âgées entre 3 et 20 ans ayant eu soit une clitoridoplastie, soit une chirurgie sans clitoridoplastie, soit aucune chirurgie génitale. Le but est de fournir une évaluation pré-pubertaire de la sensibilité clitoridienne, avant les premiers rapports sexuels, pour vérifier la viabilité des techniques modernes de chirurgie génitale chez les HCS avant l'âge de 20 ans.

Atypie du développement des organes génitaux et des gonades

◆ Un panel des gènes impliqués dans les variations du développement génital

a été développé au sein du laboratoire de génétique moléculaire endocrinienne du Pr Nicolas De Roux à l'Hôpital Universitaire Robert-Debré. En plus du diagnostic moléculaire, ce panel va permettre de mieux comprendre l'épidémiologie génétique des anomalies du développement génital.

◆ **Genetics of Hypospadias on consanguineous cases and familial history: whole exome sequencing is an interesting tool**

L'hypospadias est la malformation la plus fréquente des organes génitaux masculins et son incidence est en augmentation. Outre une forte contribution environnementale à ce phénotype, l'héritabilité a été estimée entre 54 et 77%, avec un cluster familial d'environ 10%. La plupart des cas reste non expliqué au niveau génétique. Le but de cette étude menée en collaboration avec l'équipe chirurgicale de l'hôpital Robert Debré, est d'identifier les gènes impliqués dans l'hypospadias en utilisant le séquençage complet de l'exome (Whole Exome Sequencing (WES)) sur des patients ayant des antécédents familiaux. L'ADN génomique sera extrait des lymphocytes sanguins en utilisant des techniques standards. Un WES constitutionnel utilisant NovaSeq et Hiseq4000 (Illumina) sera réalisée sur 30 patients nés avec hypospadias (57% distal, 43% proximal) : 10 patients consanguins et 20 patients avec un proche atteint (père, frère). Le séquençage complet de l'exome pourrait être un outil intéressant, notamment en cas d'antécédents familiaux. L'hypospadias pourrait être alors associé à une grande hétérogénéité génétique et pourrait être lié à un héritage oligogénique.

◆ **Génétique des Prune-Belly**

Une étude est actuellement en route au sein de l'équipe chirurgicale de l'hôpital Robert Debré, pour collecter des données biologiques, biochimiques, hormonales et génétiques afin de comprendre l'étiogenèse de ce syndrome associant hypoplasie des muscles abdominaux, dilatation des voies urinaires et cryptorchidies bilatérales. L'objectif principal est d'étudier les mécanismes génétiques impliqués dans la survenue du SPB en réalisant graduellement une étude pangénomique (i) par analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), (ii) par Whole Exome Sequencing (WES) en cas de négativité et enfin (iii) des études fonctionnelles en cas de découverte de gènes d'intérêt. La cohorte nationale des 62 patients porteurs d'un SPB a été établie en 2019. Une APCA de type SNP (OmniExpress24, Illumina®, San Diego, Ca., USA) sera réalisée pour tous les patients. En cas de découverte de zones d'intérêt, une vérification sera effectuée (FISH, PCRq) ainsi qu'une étude de ségrégation parentale. Si l'ACPA est normale, le séquençage de l'exome complet sera effectué en trio (IntegraGen®, Cambridge, Ma., USA) par la technologie Agilent® (Santa Clara, Ca., USA). Les variants seront filtrés selon leur fréquence allélique, leur statut d'homo/hétérozygotie et leur pathogénicité prédite par les programmes in silico. En cas de découverte de gènes candidats, une étude fonctionnelle du/des gène(s) muté(s) identifié(s) sera réalisée selon la méthode classique : construction de plasmide, mutagenèse dirigée (QuickChange® (Santa Clara, Ca., USA)), Stratagene® (La Jolia, Ca., USA)), localisation cellulaire en microscopie confocale et étude d'expression (transient gene expression assay) pour déterminer la fonction des protéines mutées. Les techniques modernes de génotypage sont de plus en plus performantes et la stratégie adoptée d'effectuer une APCA puis du WES a déjà montré son intérêt dans d'autres pathologies rares comme les hypospadias proximaux. Des résultats méthodiquement explorés seront conclus à partir des CNV (de nombreuses duplications précédemment décrites ne sont pas causales) et le WES mettra en évidence des variants dans des gènes d'intérêt qu'il conviendra de valider par des études fonctionnelles.

Amélioration des Pratiques

◆ **Meditpedia**

Méditation de pleine conscience : adhésion des enfants ayant une maladie chronique ?

Projet de recherche collaboratif à l'Hôpital Trousseau financé par le DMU ORIGYNE, la fondation APICYL et Vaincre La Mucoviscidose, porté par Irène Netchine, en collaboration avec l'AFIF/SSR-PAG. Il n'existe pas de programme de méditation en pleine conscience validé et utilisé pour faciliter le vécu des enfants soignés pour des maladies chroniques, alors que ce type d'approche est largement développé et validé pour les adultes souffrant d'une maladie chronique. Cette étude pilote qui va inclure 20 enfants a comme objectif d'explorer si la méditation de pleine conscience, avec un programme adapté pour les enfants de 5 à 10 ans, peut améliorer la qualité de vie des enfants ayant une maladie chronique et les aider à avoir un meilleur vécu de leur pathologie, de leurs séjours à l'hôpital et une meilleure acceptation et adhésion au traitement et au suivi proposé.

◆ **Etude Synastop**

HPA axis recovery post-glucocorticoid therapy in children: cortisol threshold values to avoid LD-SST.

Investigateur principal : Pr Laetitia Martinerie. Étude monocentrique à l'hôpital Robert Debré, multiservices.

◆ Etude sensiGR

Analyse des polymorphismes du récepteur glucocorticoïde et de ses gènes cibles dans la variabilité de réponse de l'axe corticotrope après une corticothérapie prolongée (étude sur une cohorte de patients traité pour un syndrome de West).

Investigateur principal : Pr Laetitia Martinerie. Étude monocentrique à l'Hôpital Robert Debré.

◆ Evatransend

Étude quasi-expérimentale non randomisée évaluant l'impact de l'implantation d'une nouvelle organisation en secteur adulte destinée à améliorer la transition des jeunes porteurs de maladies endocriniennes ou métaboliques. Évaluation de l'espace Transend (Hôpital La Pitié Salpêtrière).

Les Associations de patients

Informations et dates des prochaines réunions
sur les sites des associations

Association Grandir

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

Association Craniopharyngiome

www.craniopharyngiome-solidarite.org

Assymcal

<http://www.assymcal.org/index.php/accueil>

Association AFIF SSR/PAG (le syndrome de Silver Russell)

<http://silver-russell.fr/>

Association AGAT (Turner)

<http://www.agat-turner.org/>

Association Turner et vous

<https://www.turneretvous.org/>

Association Surrénales

<https://www.surrenales.com/>

Vivre sans thyroïde

www.forum-thyroide.net

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

<https://www.fna-tca.org/>

Comité de rédaction

B Alauze, A Bachelot, F Brioude, JC Carel, S Christin-Maitre,
C Courtillot, G De Filippo, R Delorme, N De Roux, B Donadille,
AEI Ghoneimi, E Giabicani, M Houang, J Léger, L Martinerie, I Netchine,
M Peycelon, M Polak, D Samara-Boustani, C Stordeur, P Touraine.