

5^{èmes}
RENCONTRES DE LA
SFEDP

Société Française d'Endocrinologie
et Diabétologie Pédiatrique



Jeudi **25** et vendredi **26 juin** 2015, Paris
Centre de conférences CAP 15
3 quai de Grenelle, Paris 15^e

PROGRAMME

9h00-9h30 **Accueil**

LES RENCONTRES EN DIABÉTOLOGIE PÉDIATRIQUE

Avec le soutien de 

Salon Newport 1 Niveau - 1

9h30-10h30 **Le traitement intensif en pédiatrie**
Modérateurs : Marc Nicolino, Pascal Barat

Le pour : Régis Coutant
Le contre : Pierre Bougnères

10h30-11h15 **Les diabètes à l'abandon chez l'adolescent** Rachel Reynaud

11h15-11h45 **Pause** – visite des stands

Salon Pacific Rez-de-chaussée

11h45-12h30 **Les complications aigües graves du diabète ;
recherchons-nous les bons facteurs de risque ?** Marc Nicolino
Modérateurs : Pierre Bougnères, Marc de Kerdanet

12h30-13h15 Plénière SFEDP-Lilly

Reconnaitre un diabète monogénique caché derrière un diabète de type 1 Michel Polak
Modérateurs : Chantal Metz, Sabine Baron

13h15-14h30 **Déjeuner** – visite des stands

Salon Pacific Rez-de-chaussée

LA FORMATION AVEC LA SFEDP

14h30-15h30 Communications orales
Modérateurs : Juliane Léger, Olivier Puel

Salon Newport 1 Niveau - 1

Incidence du syndrome de Prader-Willi à la naissance en France Céline Bar

Révision Clinique du syndrome SHORT associé à des mutations du gène PIK3R1 Magali Avila

L'incidence des fractures chez les jeunes filles atteintes du syndrome de Rett dépend de leur densité osseuse et de leur capacité à marcher Anya Rothenbuhler

Etiologies moléculaires des déficits antéhypophysaires : validation d'une nouvelle étiologie de déficit, recherche de nouveaux gènes et caractérisation des interactions fonctionnelles de LHX4 Enzo Cohen

Etude des troubles du comportement et des dysfonctions cognitives et effet de l'ocytocine dans le syndrome de Prader et Willi Juliette Salles

Influence de l'obésité maternelle sur la programmation fœtale d'anomalies vasculaires [Maxime Gerard](#)

Rôle de la prolactine dans la tumorigenèse du prolactinome
[Valérie Bernard](#)

Altérations de la rythmicité circadienne hormonale dans le syndrome de Prader-Willi [Manon Torres](#)

15h30-17h00

Discussion de dossiers cliniques en endocrinologie et diabétologie pédiatrique

Animateurs : [Jacques Beltrand](#), [Laëtitia Martinerie](#), [Carine Villanueva](#)

Salon Newport 1 Niveau - 1

DPC-SFP-SFEDP : Puberté précoce

[Régis Coutant](#)

Salon Newport 2 Niveau - 1

17h00-17h30

Pause

Salon Pacific Rez-de-chaussée



17h30-19h00

Symposium [MerckSerono](#)

Salon Newport 1 Niveau - 1

Croissance des hypogonadismes hypogonadotropes

Modérateurs : [Pierre Chatelain](#), [Ingrid Plotton](#)

Traitement par gonadotrophines des hypo - hypo en période néonatale :

[Pierre Bougnères](#), [Anne-Sophie Lambert](#)

Traitement par gonadotrophines des hypo – hypo à l'adolescence : [Jacques Young](#)

Comment gérer la croissance des hypopit pendant la puberté ?

[Pierre Bougnères](#), [Jacques Young](#)

19h30

Dîner des 5^{èmes} Rencontres de la SFEDP

8h30-9h30

Assemblée générale de la SFEDP

Salon Newport 1 Niveau - 1

LES RENCONTRES EN ENDOCRINOLOGIE PÉDIATRIQUE

Avec le soutien institutionnel de  **SANDOZ**
Biopharmaceuticals

Salon Newport 1 Niveau - 1

9h30-11h00

Table ronde croissance

Modérateurs : [Régis Coutant](#), [Rachel Reynaud](#)

IGF1, un biomarqueur incontournable pour le diagnostic et le traitement par GH. [Yves Lebouc](#)

Critères d'efficacité du traitement par GH [Pierre Chatelain](#)

The challenge of Dissecting the Response to GH [Peter Clayton](#)

11h00-11h30

Pause

11h30-12h30

Remise des Prix [Yves Lebouc](#), [Agnès Linglart](#)

12h30-14h00

Session E-posters Avec le soutien institutionnel de
[Sessions en parallèle](#)



Salon Pacific Rez-de-chaussée

E-Posters 1

Prédiction de taille finale et âge de la ménarche chez les filles avec puberté précoce centrale idiopathique [Eloise Giabicani](#)

Safe endocrine profile of high-dose intravenous methylprednisolone pulses for respiratory disease in children [Laure Catoire](#)

Excès d'œstrogènes et poussée de croissance pré-pubertaire [Lydia Lichtenberger](#)

E-Posters 2

Traitement par pegvisomant dans l'acromégalie de l'enfant : à propos de 2 cas [Anna Vaczlavik](#)

Intérêt du dosage de la copeptine en présence d'un diabète insipide chez un nourrisson de 7 mois [Julia Vergier](#)

Efficacité du traitement insulinique en schéma deux injections à la découverte d'un diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 5 ans : Suivi rétrospectif sur 5 ans [Yohanna Cohen](#)

Adenome leydigien, une étiologie rare de pseudo-puberté précoce chez le garçon [Maxime Gérard](#)

Diabète insipide chez un nourrisson de 16 mois avec déficit corticotrope : trouble d'excretion de l'ADH avec anomalie de régulation de CRH ? [Catherine Ferreira](#)

12h30-14h00

Déjeuner

Salon Pacific Rez-de-chaussée

14h00-15h00

Table ronde Bloc en 21 OHase à la puberté

[Modérateurs : Pascal Barat](#)

Prise en charge médicale [Pierre Chatelain](#)

Prise en charge chirurgicale [Pierre Mouriquand](#)

15h00-16h00

Table ronde empreinte

[Modérateurs : Irène Netchine, Marc Lombès](#)

Les maladies d'empreinte, vers un nouveau concept [Agnès Linglart](#)

Syndrome de Prader-Willi, Actualités et Challenges [Maithé Tauber](#)

Incidence du syndrome de Prader-Willi à la naissance en France

Céline Bar¹, Gwenaelle Diene^{1, 2}, Catherine Molinas², Charlotte Casper³, Maithé Tauber^{1, 2}

1 Service d'Endocrinologie, Obésité, Maladies osseuses, Génétique et Gynécologie, Hôpital des Enfants, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

2 Centre National de Référence du Syndrome de Prader-Willi, Hôpital des Enfants, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

3 Service de Néonatalogie, Hôpital des Enfants, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Contexte : Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare et complexe caractérisée en période néonatale par une hypotonie et des difficultés d'alimentation. L'incidence à la naissance n'a jamais été étudiée en France.

Objectif : Evaluer l'incidence du SPW à la naissance en France.

Patients et méthodes : L'identification des patients ayant eu un diagnostic moléculaire de SPW nés entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2013 a été obtenue de plusieurs manières afin d'atteindre un résultat le plus exhaustif possible. Les membres des Sociétés Françaises d'Endocrinologie Pédiatrique et de Néonatalogie, les laboratoires de génétique réalisant les analyses moléculaires en période prénatale et néonatale et l'association de patients Prader-Willi France ont été contactés par e-mail. Le nombre de naissances vivantes en 2013 a été extrait du rapport annuel de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.

Résultats : 37 nouveaux-nés avec un diagnostic moléculaire de SPW nés en 2013 ont été identifiés. Trois diagnostics ont été fait en période prénatale en 2013 dont l'issue a été une interruption de grossesse. 40 diagnostics de SPW ont donc été faits en 2013. Sur la même période, 781621 naissances vivantes ont été recensées. L'incidence à la naissance était donc de 1/19540. Le mécanisme moléculaire était connu pour 35 patients (95%). Nous avons mis en évidence une délétion dans 54% des cas et une disomie maternelle dans 40% des cas. Dans 6% des cas, une anomalie du profil de méthylation avait été retrouvée, sans étude complémentaire.

Conclusion : L'incidence du SPW à la naissance en France en 2013 était proche de 1/20000 naissances vivantes. Nous avons confirmé l'augmentation de la proportion de disomie maternelle.

Administration sous-cutanée continue de FSH et LH recombinantes dans les premiers mois de vie. Effets sur les fonctions endocrines et la migration des testicules chez des enfants atteints d'Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital.

Lambert Anne-Sophie¹, Lucchini Philippe¹, Esterle Laure^{1,2}, Lienhardt Anne³, Coutant Regis⁴, Bertrand Anne-Marie⁵, Mignot Brigitte⁵, Bouvattier Claire^{1,2}, Bougnères Pierre¹.

1Service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatrique, Le Kremlin-Bicêtre, France 2 Centre de référence des anomalies du développement sexuel.3Service de Pédiatrie, Limoges, France

4 Service de Pédiatrie, Angers, France

5 Service de Pédiatrie, Besançon, France

Contexte: La cryptorchidie est fréquemment retrouvée en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital et le traitement actuellement recommandé reste l'orchidopexie. L'administration de gonadotrophines en continu par pompe à 2 enfants avec hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) par P. Bougnères et coll. en 2008, avait permis de normaliser les concentrations de Testostérone, AMH et inhibine B et était associé à une descente testiculaire chez un patient.

Objectif: Evaluer l'efficacité de l'administration de gonadotrophines recombinantes par pompe dans les premiers mois de vie sur la descente testiculaire chez 8 garçons présentant un HHC et une cryptorchidie.

Matériels et Méthodes : Administration en continu par pompe de FSH et LH recombinantes aux doses de 50 à 150UI afin d'obtenir des concentrations d'AMH et d'inhibine B dans les valeurs normales observées au cours de la mini-puberté.

Résultats : Augmentation significative des concentrations de LH (4.6 ± 1.3 UI/ml), FSH (33 ± 9 UI/ml), d'inhibine B (369 ± 145 pg/ml), d'AMH (748 ± 361 pmol/ml), et de testostérone (3.6 ± 1.4 ng/ml). Normalisation de la taille de la verge (x1,6) et du Volume testiculaire (x2,5). Descente testiculaire bilatérale chez 6/8 patients après 3.6 ± 1.7 mois de traitement et unilatérale chez 1/8. Re-ascension testiculaire chez un patient traitée par orchidopexie.

Conclusion : L'administration par pompe de gonadotrophines recombinantes semble permettre une descente testiculaire chez la majorité des patients traités suivis pour cryptorchidie et HHC. Ceci pourrait être une alternative à la chirurgie mais doit être confirmé par d'autres études.

Révision Clinique du syndrome SHORT associé à des mutations du gène PIK3R1

Magali Avila^{1,2}, MD, David A Dymment³, MD PhD, Jørn V. Sagen^{4,5}, MD PhD, Judith St-Onge^{1,6}, Ute Moog⁷, MD PhD, Brian H.Y. Chung⁸, MD, Sahar Mansour⁹, MD, Assunta Albanese¹⁰, MD, Sixto Garcia^{11,12}, MD PhD, David Ortiz Martin¹³, MD, Ainhoa Abad Lopez¹⁴, MD, Tor Claudi¹⁵, MD, Rainer König¹⁶, MD PhD, Susan M. White^{17,18}, MD, Martine Le Merrer¹⁹, MD, Bernard Le Luyer²⁰, MD, Delphine Héron²¹, MD, Michèle Mathieu-Dramard²², MD, Pierre Bitoun²³, MD, Sylvie Odent^{24,25}, MD PhD, Jeanne Amiel¹⁹, MD PhD, Julien Thevenon^{1,26}, MD, Martine Laville^{27,28}, MD PhD, Yves Reznik²⁹, MD PhD, Cédric Fagour³⁰, MD, Marie-Laure Nunes³⁰, MD, Dorothee Delesalle³¹, MD, Sylvie Manouvrier³², MD PhD, Olivier Lascos^{33,34,35,36}, MD, Frédéric Huet^{1,2}, MD PhD, Christine Binquet³⁷, MD PhD, Laurence Faivre^{1,26}, MD PhD, Jean-Baptiste Rivière^{1,6}, MD, Corinne Vigouroux^{33,34,35,36}, MD PhD, Pål Rasmus Njølstad³⁸, MD PhD, A. Micheil Innes^{39,40}, MD, Christel Thauvin-Robinet^{1,26}, MD PhD.

1 EA4271 «Génétique des Anomalies du Développement» (GAD), Université de Bourgogne, F-21079, Dijon, France ;

2 Service de Pédiatrie 1, Centre Hospitalier Universitaire Dijon, F-21079 Dijon, France

3 Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, ON K1H 8L1, Canada

4 Hormone Laboratory, Haukeland University Hospital, N-5021, Bergen, Norway

5 KJ Jebsen Center for Diabetes Research, Department of Clinical Science, University of Bergen, N-5020, Bergen, Norway

6 Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU Dijon, F-21079, Dijon, France.

7 Institute of Human Genetics, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

8 Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, The University of Hong Kong- Shenzhen Hospital, 1, Haiyuan 1st Road, Futian District, Shenzhen, China

9 SW Thames Regional Genetics Service, St. George's Hospital Medical School, London, SW17 0RE, UK

10 Paediatric Endocrine Unit, St George's Hospital, Blackshaw Road, London SW17 0QT

11 Institute of Medical and Molecular Genetics (INGEMM), La Paz University Hospital, Paseo Castellana, 261, E-28046 Madrid, Spain

12 Unit 753, Centro de Investigacion Biomedica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

13 Department of Ophthalmology, Hospital Central de la Cruz Roja San Jose y Santa Adela, Madrid, Spain

14 Puerta de Hierro, University Hospital, Manuel de Falla 1, Majadahonda. Madrid

15 Department of Medicine, Nordlandssykehuset, N-8092 Bodø, Norway

16 Department of Human Genetics, University of Frankfurt, G-60325 Frankfurt, Germany

17 Victorian Clinical genetics Services, Murdoch Childrens Research institute, Parkville VIC 3052, Australia

18 Département de Paédiatries, University of Melbourne, Australia

19 Département de Génétique, Hôpital Necker Enfants Malades, F-75743, Paris, France.

20 Service de Pédiatrie, CH Le Havre, F-76083, Le Havre, France.

21 Département de Génétique et Centre de Référence «Déficiences intellectuelles de causes rares», La Pitié Salpêtrière, F-75651, Paris, France.

22 Service de Génétique clinique, CHU Amiens, F-80054, Amiens, France.

23 Service de Pédiatrie, CHU Jean Verdier, F-93143, Bondy, France.

24 Service de Génétique clinique, CHU Rennes, F-35203, Rennes, France.

25 UMR CNRS 6290 IGDR, Université Rennes 1, F-35203, Rennes, France.

26 FHU-TRANSLAD, Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Est, CHU Dijon, F-21079, Dijon, France.

27 Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, F-69530 Pierre-Bénite, France

28 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité 1060, Centre Européen pour la nutrition et la Santé, Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Université Claude Bernard Lyon, F-69530 Pierre-Bénite, France

29 Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire Côte-de-Nacre, F-14033 Caen, France

30 Département d'Endocrinologie, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, F-33604 Pessac, France

31 Service de pédiatrie, CH de Valenciennes, Valenciennes, France

32 Centre de Référence CLAD NdF- Service de génétique clinique Guy Fontaine, CHRU de Lille- Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

33 INSERM, UMR_S938, Centre de Recherche Saint-Antoine, F-75012, Paris, France

34 UPMC Univ Paris 06, UMR_S938, F-75005, Paris, France

35 ICAN, Institute of Cardiometabolism And Nutrition, Groupe Hospitalier Universitaire La Pitié-Salpêtrière, F-75013 Paris, France

36 AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Laboratoire Commun de Biologie et Génétique Moléculaires, F-75012, Paris, France

37 Centre d'Investigation Clinique-Epidémiologique Clinique / essais cliniques du CHU de Dijon, Dijon, France

38 Department of Pediatrics, Haukeland, University Hospital, N-5021, Bergen, Norway

39 Department of Medical Genetics, University of Calgary, Calgary, AB, T2N 4N1, Canada

40 Alberta Children's Hospital Research Institute for Child and Maternal Health, University of Calgary, Calgary, AB, T2N 4N1, Canada

Introduction

Le syndrome SHORT a été défini historiquement par son acronyme: une petite taille [Short stature (S)], une hyperlaxité articulaire ou une hernie inguinale ou les deux [Hyperextensibility of joints or inguinal Hernia or both (H)], une énophtalmie [Ocular depression (O)], une anomalie de Rieger (R) c'est-à-dire une dysplasie irido-cornéenne et un retard à l'éruption des dents [Teething delay (T)]. Nos 3 équipes ont récemment montré que des mutations de PIK3R1 sont responsables du syndrome SHORT.

Méthodes

Les phénotypes détaillés de 28 patients SHORT présentant une mutation causale de PIK3R1, incluant tous les patients précédemment publiés et 4 nouveaux cas, ont été collectés pour définir les indications de l'analyse du gène PIK3R1, et les recommandations pour la prise en charge.

Résultats

Les signes décrits par l'acronyme SHORT ne sont pas costants : 11/17 (65%) patients présentent au moins 4 signes faisant partie de l'acronyme, nous amenant à définir les critères cliniques indiquant l'analyse moléculaire de PIK3R1. Les critères majeurs incluent un retard de croissance intra-utérin, un retard de croissance post-natal, une lipoatrophie associée à un dosage normal des triglycérides, des anomalies de la chambre antérieure de l'œil (dont l'anomalie de Rieger), une résistance à l'insuline ou un diabète et une dysmorphie faciale caractéristique. Les critères mineurs sont un retard à l'éruption dentaire, une peau fine et fripée, un retard de langage, une hyperlaxité articulaire, une hernie inguinale et une hypermétropie.

Conclusion

Le syndrome SHORT peut être diagnostiqué quand les patients présentent au moins 5 critères majeurs ou 4 critères majeurs et 2 mineurs ou 1 critère majeur et une histoire familiale de syndrome SHORT chez les apparentés du premier degré. Une petite taille et un risque élevé de diabète sont fréquents. Des précautions doivent être prises pour l'utilisation de l'hormone de croissance (GH), avec une surveillance régulière du métabolisme glucidique. Cependant le nombre de patient présentant un syndrome SHORT et traité par GH étant faible, l'efficacité ainsi que la balance bénéfices-risques nécessitent d'être documentés sur une plus grande série de patients.

L'incidence des fractures chez les jeunes filles atteintes du syndrome de Rett dépend de leur densité osseuse et de leur capacité à marcher

Anya Rothenbuhler¹, Laure Esterle¹, AFSR², Najiba Lahlou³, Gérard Maruani⁴, Thierry Bienvenu⁵, Nadia Bahi-Buisson⁶, Agnès Linglart¹

1-Service d'endocrinologie pédiatrique, centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et filière OSCAR, Hôpital Bicêtre PARIS-SUD

2-Association Française du Syndrome de Rett, www.afsr.fr

Présidente, Mélanie Sembeni

3- Laboratoire d'Hormonologie spécialisée et métabolisme. CHU Paris Centre - Hôpital Cochin 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS France

4-Explorations fonctionnelles néphrologie - Rénales et métabolique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 PARIS

5- Service de génétique et biologie moléculaires, Biologie, Pharmacie, pathologie, CHU Paris Centre - Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 PARIS

6- Neurologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 PARIS

Le syndrome de Rett (RTT) est une maladie génétique neurodéveloppementale qui atteint presque exclusivement les filles, le plus souvent due à des mutations du gène MECP2. RTT est associé à une incidence augmentée de fractures.

un des objectifs de notre étude était d'identifier les déterminants des fractures chez les filles RTT.

89 filles RTT porteuses d'une mutation MECP2 ont été recrutées prospectivement.

L'âge moyen des patients était 11,8 7,1 ans. 19/89 (21%) des filles RTT avaient un antécédent de fracture. Les filles marchantes ont une incidence de fracture plus élevée que les non marchantes (41 vs 14%), malgré une DMO plus élevée au rachis (z-score -1,72 0,18 vs -3 0,23). Les filles RTT qui ont fait au moins une fracture ont une DMO significativement inférieure au rachis et au col fémoral (-2,78 0,3 and -3,21 0,36 en z-score) comparées à celles qui n'ont pas fait de fracture (-1,76 0,16 and -2,24 0,18). La DMO est corrélée au score de Kerr (score de sévérité du RTT) et à l'indice de masse corporelle.

Les filles RTT marchantes ont un risque de fracture augmenté. La DMO et la marche aident à prédire le risque fracturaire ; dans tous les cas il faut faciliter les mesures préventives de type calcium, vitamine D et nutrition.

Prédiction de taille finale et âge de la ménarche chez les filles avec puberté précoce centrale idiopathique.

GIABICANI E.(1), LEMAIRE P.(2), BRAUNER R.(3)

(1) Hôpital Trousseau, PARIS, FRANCE; (2) Université Grenoble et CNRS, Grenoble, FRANCE; (3) Fondation Ophtalmologique Arnold de Rothschild, Paris, France

Objectifs: mettre au point un outil de prédiction de la taille finale (TF) et de l'âge des premières règles chez les filles vues pour puberté précoce centrale (PPC) idiopathique, afin d'aider à la décision thérapeutique.
Patients: l'analyse par régression linéaire multiple des données de 134 filles avec PPC (dont 78 traitées par analogue de la GnRH) ayant atteint leur TF a permis d'établir des modèles pour prédire la TF et l'âge des premières règles.

Résultats : la TF moyenne est de $161,9 \pm 7,98$ cm et ne diffère ni de la taille cible ($161,7 \pm 4,9$ cm) ni de la taille prédite selon Bayley et Pinneau ($161,9 \pm 8,0$ cm). Une unique formule permet le calcul de la TF (cm) = $2,21$ (taille à la première évaluation, DS) + $2,32$ (taille cible, DS) – $1,83$ (rapport des pics LH/FSH) + $159,68$. La TF réelle est inférieure de plus d'1 DS à la taille calculée chez 11 patientes (9.0%). Le délai entre le début de la puberté et les premières règles chez 56 filles non traitées est: $10,9 - 0,57$ (rapport des pics LH/FSH), en années. (Formules disponibles sur <http://www.kamick.org/lemaire/med/girls-cpp15.html>).

Conclusion : Nous avons mis au point un outil simple de calcul de la TF et de l'âge des premières règles chez les filles ayant une PPC idiopathique permettant d'aider à la décision de mise sous traitement freinateur.

Safe endocrine profile of high-dose intravenous methylprednisolone pulses for respiratory disease in children

Laure Catoire 1, MD, MD, Laure Couderc 1, Caroline Lardennois 2, MD, Marc Lubrano 1, MD, Isabelle Michelet 1, MD, Céline Castaings-Carlio 1, MD & Christophe Marguet 1, MD PhD & Mireille Castanet 1, MD PhD

1 Pediatric Unit and INSERM CIC-CRB1404

2 Department of Neonatal Medicine, Rouen University Hospital-Charles Nicolle, University of Rouen, F-76031 Rouen, France

High-dose intravenous methylprednisolone (IV-MP) pulses are used in severe respiratory diseases in children, however adverse effects such as height reduction and adrenal crisis are occasionally reported and the benefit/ risk balance remains unproven.

We here analyzed the effects of repeated short courses of high dose IV-MP on adrenal function, growth and body mass index (BMI) in children.

Population and methods: Twenty-four children with severe respiratory disease (bronchodysplasia (10), bronchiolitis obliterans (11), cystic fibrosis (2) and Pierre Robin syndrome (1)) treated with monthly 3-day course of high dose IV-MP were included. Height, weight, BMI and peak cortisol response to ACTH stimulation test were monitored throughout treatment and retrospectively analyzed.

Results: Children received an average of 11 [2-74] IV-MP pulses, the first at a median age of 9.2 months [2.2-6.7]. We performed 50 ACTH stimulation tests after 2 to 74 IV-MP courses revealing five children with adrenal insufficiency, two of whom required daily hydrocortisone supplementation and 3 spontaneously recovered normal adrenal function. All except four children improved height from -2 [-6.5 to +1.6] to -1.3 DS [-4.5 to +1.8], probably related to improvement in lung disease. Moreover, median BMI decreased from +1.6 to +0.1 DS in the group of children with initial BMI above the median (n=9), with only one girl becoming obese and increased from -1.8 to -1.2 DS in the other group of children (n=15).

In conclusion, monthly 3-day courses of high dose IV-MP preserved adrenal function and altered neither BMI nor growth in most cases. Further studies are warranted to determine prognostic factors and define appropriate monitoring strategies.

Excès d'œstrogènes et poussée de croissance pré-pubertaire

Lydia Lichtenberger 1, Hélène Bony-Trifunovic 1, Marie-Laure Kottler 2, Hervé Mittre 2

1 Service de Médecine Pédiatrique. Centre de compétence des maladies rares endocriniennes. CHU Amiens Sud. AMIENS.

2 Service de Génétique et Biologie Moléculaire. Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore. CHU Caen, CAEN.

Résumé :

Un jeune garçon a présenté une poussée mammaire bilatérale isolée à l'âge de 6 ans spontanément résolutive avec une avance d'âge osseux de 1 an ½. Les concentrations de 17 beta-œstradiol (E2) à 5 pg/ml et d'œstrone (E1) à 19 pg/ml sont modérément élevées. Le bilan gonadique, surrénalien et tumoral est normal ainsi que l'échographie testiculaire (testicules pré-pubères). La poussée mammaire a récidivé à l'âge de 8 ans sans puberté précoce, avec une avance majeure d'âge osseux interprété à 13 ans (présence du sésamoïde du pouce). E2 (16 pg/ml) et E1 (72 pg/ml) sont élevés pour un garçon. Les gonadotrophines sont effondrées et le test LHRH plat. Un syndrome d'excès d'aromatase (AES) est suspecté et le patient traité par inhibiteur de l'aromatase (Létrozole 2,5 mg/j). Depuis, aucune poussée mammaire n'a été observée et l'âge osseux est resté bloqué à 13 ans avec un rythme de croissance pré-pubertaire normal pour l'âge civil.

A partir d'une biopsie de tissus graisseux réalisée au bloc opératoire, l'expression des ARNs spécifique de l'aromatase a été quantifiée par digital-PCR (Life technologies), étalonnée avec les ARNs de la GAPDH et comparée à un témoin. Une surexpression d'un facteur 10 confirme le diagnostic d'AES. Le gène de l'aromatase (CYP19) est composé de 10 exons mais seuls les exons 2 à 10 sont codants. En utilisant la technique de RACE PCR (rapid amplification of cDNA-ends, kit Clontech), nous avons retrouvé l'exon 1 du gène DMXL2 à la place de l'exon 1 de l'aromatase, signant un réarrangement génomique au niveau du chromosome 15 mettant l'expression de CYP19 sous contrôle du promoteur de DMXL2. L'étude génétique familiale est en cours ainsi que le bornage de la délétion.

Au total, une gynécomastie pré-pubertaire avec œstrone élevé et une avance d'âge osseux sans puberté précoce doit faire évoquer un AES.

Traitement par pegvisomant dans l'acromégalie de l'enfant : à propos de 2 cas.

Anna Vaczlavik, Cécile Thomas-Teinturier, Philippe Chanson, Stephan Gaillard et Pierre-François Bougnères

Contexte: L'utilisation d'un antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance (GH) -pegvisomant- a montré de bons résultats dans le traitement de l'acromégalie chez l'adulte. Il s'agit de décrire l'effet du traitement par pegvisomant sur la croissance de 2 filles présentant un macroadénome somatotrope.

Cas 1: Le diagnostic de macroadénome somatotrope a été porté chez une fille de 8 ans devant une accélération de la croissance staturale (148cm, +3DS, vitesse de croissance (VC): 11 cm/an). Au diagnostic : hypersécrétion de GH non freinée après charge orale en glucose (GH au nadir: 34mUI/l), IGF1 élevée (691ng/ml), hyperprolactinémie (270mUI/l). Age osseux (AO): 10 ans. Exérèse chirurgicale partielle, diagnostic anatomopathologique d'adénome hypophysaire mixte GH-prolactine. Les taux de GH et d'IGF1 sont restés élevés après le geste chirurgical et sous traitement par cabergoline (20mUI/l, 819ng/ml). Le traitement par cabergoline en association avec du pegvisomant a permis une normalisation rapide de l'IGF1 (115ng/ml) et un arrêt de la croissance (VC: 0 cm/7 mois).

Cas 2: Une acromégalie a été diagnostiquée chez une fille de 15 ans de grande taille (182 cm, > 3 DS) présentant des taux d'IGF1 et de GH élevés (776ng/ml, 109mUI/l). Au diagnostic: stade pubertaire de Tanner IV et AO: 13 ans. Macroadénome hypophysaire invasif en IRM. Un traitement oestrogénique a été instauré afin d'accélérer la fusion des épiphyses. La combinaison d'un analogue de la somatostatine et de pegvisomant, jusqu'à 40 mg/j, n'a pas permis de normaliser l'IGF1. La croissance s'est poursuivie avec un gain pondéral majeur (+2 cm et +14 kg/6 mois). Une adénomectomie hypophysaire partielle a été réalisée, avec confirmation histologique d'adénome à GH. Le pegvisomant a été reconduit en post-opératoire pour améliorer le contrôle de l'IGF1 (571ng/ml) et stopper la croissance.

Conclusion: Le pegvisomant semble contrôler efficacement l'IGF1 et stopper la croissance des enfants acromégales, après réduction chirurgicale du volume tumoral.

Intérêt du dosage de la copeptine en présence d'un diabète insipide chez un nourrisson de 7 mois

Julia Vergier, Alix Alvares De Azevedo Macedo (MD), Alice Godefroy (MD), Emeline Marquant (MD), Michel Tsimaratos (MD, PhD), Julien Fromonot (MD) et Rachel Reynaud (MD, PhD)

Service de Pédiatrie Multidisciplinaire, CHU Timone Enfants, APHM
Laboratoire de Biochimie, CHU Timone, APHM
Aix Marseille Université Faculté de Médecine de Marseille
264 Bd Saint Pierre 13385 Marseille Cedex 05

Introduction

Le diabète insipide (DI) est caractérisé par une perte des capacités tubulaires rénales de concentration urinaire. Cette perte fonctionnelle est d'origine centrale (DIC) par défaut de production d'ADH ou néphrogénique (DIN) par insensibilité à l'ADH. Le diagnostic positif se fait par confrontation des mesures ioniques et osmotiques sanguines et urinaires à l'état basal ou lors d'un test de restriction hydrique. L'administration d'ADH permet théoriquement d'établir l'origine central ou néphrogénique du DI.

Le test de restriction hydrique peut être dangereux sans surveillance rapprochée ou selon l'âge du patient. Son interprétation peut être difficile pour les DI partiels. Aussi d'autres marqueurs ont été proposés.

La mesure d'ADH est peu utile, étant instable et de demi vie très courte. L'ADH est issue du clivage de la pro-vasopressine avec libération concomitante de la copeptine. Ce peptide récemment décrit comme marqueur précoce des souffrances myocardiques, est plus stable, de dosage aisé et rapide (< 4h). Son intérêt a été rapporté dans le diagnostic différentiel des DIC et DIN chez les adultes mais peu de données sont disponibles en pédiatrie.

Cas Clinique

Un nourrisson de 7 mois est adressé pour stagnation pondérale. Il est déshydraté mais polyurique. Le bilan biologique retrouvait une hypernatrémie (170 mmol/L), une hyperosmolarité sanguine (330 mOsm/L) associées à une hypoosmolarité urinaire inadaptée (168 mOsm/L). Le dosage concomittant de la copeptine (303 pmol/L, VN : 0.5-20 pmol/L) et l'absence de réponse lors de l'administration d'ADH ont permis d'affirmer le DIN. Une hyperhydratation et un régime hypoosmolaire ont normalisé l'état d'hydratation du patient et la valeur de la copeptide (10 pmol/L, J10).

Conclusion

Le dosage de la copeptine semble être un outil diagnostique simple et rapide pour la démarche étiologique d'un DI sans test de restriction hydrique parfois dangereux. Il sera cependant nécessaire d'établir des normes pédiatriques.

Efficacité du traitement insulinique en schéma deux injections à la découverte d'un diabète de type 1 chez l'enfant de moins de 5 ans : Suivi rétrospectif sur 5 ans.

Yohanna COHEN, Cécile PETIT BIBAL, Pierre François BOUGNERES, Anya ROTHENBUHLER, Anne-Laure CASTELL

Centre Hospitalier, Le Kremlin Bicêtre

Introduction : L'incidence du diabète de type 1 augmente de 4% par an chez les moins de 5 ans. Dans cette population, de nombreuses études montrent l'efficacité du traitement par pompe à insuline. Aucune ne concerne l'efficacité du schéma « deux injections ». L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de ce schéma sur les 5 premières années de diabète chez les enfants déclarant un diabète de type 1 avant l'âge de 5 ans révolus.

Méthodes : 126 patients âgés de 5 ans ou moins lors du diagnostic et suivis au CHU de Bicêtre, ont été inclus. Tous les patients ont reçu pendant les 5 années de suivi un mélange d'insulines semi-lente et rapide matin et soir. L'efficacité du traitement est basée sur l'évolution de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c).

Résultats : L'HbA1c était à 10.14% initialement, 7.51% la première année et 7.92% à 5 ans. La dose d'insuline reçue était de 0.896 ui/kg/j au diagnostic. La dose la plus basse était de 0.689 ui/kg/j à 3 mois, la plus haute de 1.07 ui/kg/j à 5 ans. 73 patients (58% de la cohorte) n'ont fait aucune hypoglycémie sévère. La prévalence d'hypoglycémie sévère était de 0,1576 hypoglycémie/patients-année.

Conclusion : Le schéma deux injections est un traitement efficace du diabète de type 1 à la phase initiale chez les enfants de 5 ans ou moins au diagnostic. Le traitement par pompe à insuline obtient des résultats autour de 7.5% d'HbA1c en moyenne sur 3 ans. La comparaison des 2 méthodes serait à envisager.

Adénome leydigien, une étiologie rare de pseudo-puberté précoce chez le garçon

Maxime GERARD, Cécile THOMAS-TEINTURIER, Claire BOUVATTIER, Anne MANTEL, Micheline MISRAHI, Guenolée DE LAMBERT, Sylvie BEAUDOIN, Charlotte MUSSINI, Pierre-François BOUGNERES

Nous présentons 2 cas rencontrés dans l'unité, de patients présentant un adénome à cellules de Leydig. Il s'agit d'une tumeur rare de l'enfant, provoquant une pseudopuberté précoce isosexuelle (testostéronémie augmentée et gonadotrophines basses).

1er cas : A. a été adressé à 5 ans pour développement prématurée d'une pilosité pubienne. Le stade pubertaire était A1P2G1, le volume testiculaire gauche de 4 ml, droit de 2 ml, la verge mesurait 40 mm. Il n'y avait pas de gynécomastie, pas de tâches café au lait. Le bilan biologique montrait : gonadotrophines basses, FSH 0.17 UI/l, LH 0.04 UI/l, testostéronémie augmentée 1.04 ng/ml, beta hCG totale <2 UI/l. L'échographie testiculaire montrait une tumeur testiculaire gauche solide (taille 7*5 mm) avec une hypervascularisation.

2nd cas : C. a été adressé à 8 ans pour accélération de la vitesse de croissance staturale évoluant depuis 4 ans. Le stade pubertaire était A1P2G1, le volume testiculaire gauche de 4 ml, droit de 2 ml, la verge mesurait 60 mm. Il n'y avait pas de gynécomastie, pas de tâches café au lait. Le bilan biologique montrait : gonadotrophines basses, FSH 0.74 UI/l, LH <0.07 UI/l, testostéronémie augmentée 1,1 ng/ml, beta hCG totale <2 UI/l. L'échographie testiculaire montrait une tumeur testiculaire gauche solide (taille 9*7 mm) avec une hypervascularisation.

Dans les 2 cas, l'exérèse tumorale a été réalisée par énucléation sans orchidectomie. L'analyse anatomopathologique confirmait le diagnostic d'adénome à cellules de Leydig. L'analyse du gène du récepteur à la LH, dans le sang périphérique et la tumeur n'ont pas montré d'anomalie dans la séquence du gène du récepteur à la LH.

Conclusion : L'échographie testiculaire devrait être réalisée en cas de pseudopuberté précoce chez les garçons présentant une asymétrie testiculaire pour diagnostiquer l'adénome à cellules de Leydig. Cette tumeur devrait être traitée par énucléation sans orchidectomie.

Diabète insipide chez un nourrisson de 16 mois avec déficit corticotrope : trouble d'excretion de l'ADH avec anomalie de régulation de CRH ?

Catherine Ferreira, Alice Godefroy, Emeline Marquant, Rachel Reynaud

Service de pédiatrie multidisciplinaire CHU TIMONE ENFANTS MARSEILLE

Introduction

Le diabète insipide (d'origine centrale (DIC) est défini par une incapacité de l'organisme à retenir l'eau libre par défaut de sécrétion de l'hormone anti-diurétique (ADH). Le DIC peut être acquis ou consitutionnel par mutation du gène de l'AVP. Celui-ci contient 3 exons, codant initialement une pré-pro-hormone, clivée en pro-vasopressine puis en 3 peptides : l'ADH, la neurophysine II et la copeptine. Les mutations de l'AVP se transmettent majoritairement sur un mode autosomique dominant : la protéine anormale s'accumule dans le réticulum endoplasmique et induit une dégénérescence neuronale secondaire. Ces formes de DI sont caractérisées par la persistance tout au moins initiale d'une post hypophyse eutopique spontanément visible en T1 en IRM sans anomalie de la tige pituitaire ni antéhypophysaire.

Cas clinique

A l'âge de 16 mois, un nourrisson est hospitalisé devant un syndrome polyuro-polydipsique et une cassure pondérale depuis 8 mois. Une épreuve de restriction hydrique permet d'affirmer le diagnostic de DIC. L'IRM hypophysaire et cérébrale apparaît normale avec une post-hypophyse visible. Le dosage de la copeptine à distance de la prise est effondrée. Après avoir éliminé les causes acquises de DIC, une analyse génétique est réalisée mais aucune anomalie des exons 1, 2 et 3 du gène de l'AVP. Lors du suivi, ce patient présente des épisodes d'hyponatrémie paroxystiques malgré des doses dégressives d'ADH et une surveillance clinique et biologique rapprochée. L'IRM reste inchangée mais un déficit corticotrope frustré a été diagnostiqué nécessitant une supplémentation lors des épisodes aigus. Les autres axes antéhypophysaires restent fonctionnels.

Conclusion

Nous rapportons le cas d'un nourrisson présentant un DIC atypique par son association à un déficit corticotrope frustré pouvant correspondre à une perte de régulation de l'ADH sur CRH. Les épisodes d'hyponatrémie paroxystique et la persistance d'une posthypophyse visible pourraient être secondaire à une maturation anormale de l'ADH, à confirmer.

Traitement de la voix et intégration multisensorielle dans le syndrome de Prader-Willi

Juliette Salles
Toulouse

Résumé

Le syndrome de Prader Willi (SPW) est une maladie génétique rare due à une anomalie du chromosome 15 caractérisée par une obésité syndromique associée à des signes dysmorphiques et un retard mental variable selon les individus. Il existe également des troubles des interactions sociales comparables à celle observées dans les troubles du spectre autistique (TSA) avec des comportements stéréotypés, un déficit d'empathie et des difficultés à interagir avec les pairs. Les troubles des interactions ont été décrits comme étant plus importants pour un certain type de mutation génétique (disomie). Dans les TSA des anomalies du traitement des indices perceptifs tels que la voix humaines couplées à des troubles de l'intégration de ces indices au niveau multisensoriel ont été retrouvées. Ces anomalies s'associant à des dysfonctionnements cérébraux des aires associatives dont le Sulcus Temporal Supérieur (STS).

Partant des similitudes cliniques entre les deux pathologies, nous avons voulu étudier le traitement de la voix et l'intégration multisensorielle dans le syndrome de Prader Willi. Pour cela nous avons étudié la discrimination de la voix humaine versus d'autres sons non humains ainsi que les processus de détections de stimuli dans deux modalités simples visuelle ou auditive puis en multisensoriel audiovisuel. 26 patients Prader Willi adultes appariés en âge et sexe avec 21 patients contrôles ont été recrutés.

Les résultats obtenus montrent une altération significative ($p < 0,05$) des capacités de discrimination de la voix humaine dans le syndrome de Prader Willi ainsi qu'un déficit d'intégration multisensorielle avec une diminution du gain multisensoriel ($p < 0,05$) et un défaut de convergence des informations unimodales. Ces difficultés sont plus marquées dans la population disomique. Nos résultats ne montrent pas de corrélation significative entre les scores obtenus et le QI des sujets Prader Willi tant pour les tâches de discrimination ($Rho = 0,38$; $p = 0,85$) que pour le gain multisensoriel ($Rho = 0,32$; $p = 0,88$).

Mots clés : Prader Willi ; trouble spectre autistique ; intégration multisensorielle ; voix

PLATINIUM



GOLD



SILVER

