COLLOQUE RECHERCHE
FIRENDO - 4ème ÉDITION -

EN LIGNE

« LES ESPOIRS THÉRAPEUTIQUES DANS LES MALADIES RARES ENDOCRINIENNES »

MARDI
8 DÉCEMBRE
2020

FIRENDO
FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

INSCRIPTION GRATUITE ET OBLIGATOIRE AVANT LE 3 DÉCEMBRE SUR :
http://www.firendo.fr/colloque-recherche-2020/inscription/

PROGRAMME

9h30 - 13h00

CONFÉRENCES

Amphithéâtre Dausset

9h30 - 9h45 Ouverture du Colloque - pourquoi ce thème ?

Jérôme BERTHERAT, animateur de la filière FIRENDO
Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO, Antoine MARTINEZ et Nicolas DE ROUX,
coordinateurs du Groupe de Travail FIRENDO dédié à la Recherche

9h45 - 11h10 - SESSION 1

9h45 - 10h30 The cell- and gene- therapy challenges in Congenital Adrenal Hyperplasia

Leonardo GUASTI, Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute,
Barts and The London, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, London UK

10h30 - 10h50 Nouvelles approches thérapeutiques dans l'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'adulte

Anne BACHELOT, Endocrinologie et Médecine de la reproduction, hôpital Pitié-Salpétrière, AP-HP, Paris

10h50 - 11h10 Diabète néonatal : du gène à l'extension de concept neuroendocrine et au développement thérapeutique pour les enfants

Jacques BELTRAND, Endocrinologie gynécologie et Diabétologie pédiatrique,
Centre de compétence pédiatrique des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), AP-HP Centre - Université de Paris, hôpital Necker Enfants Malades, Paris

11h10 - 12h30 - SESSION 2

11h10 - 11h30 Génétique et hypospadias

Aurore BOUTY, Service de Chirurgie Uro-Viscérale de l'Enfant, hôpital Mère-Enfant, GHE, HCL, Bron ;
SBRI INSERM U1208 INRAE Université Claude Bernard-Lyon 1

11h30 - 11h50 Nouveautés et espoirs thérapeutiques dans les tumeurs hypophysaires neuroendocrines

Thomas CUNY, Endocrinologie, hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille

11h50 - 12h10 Efficacité synergique des dopastatines dans les tumeurs hypophysaires neuroendocrines

Nicolas SAHAKIAN, Endocrinologie, hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille

12h10 - 12h25 Bilan annuel du GT Recherche

12h25 - 12h30 Speed-projects

PAUSE DÉJEUNATOIRE

12h30 - 14h30 Hall du bâtiment Dausset

14h30 - 16h40

CONFÉRENCES

Amphithéâtre Dausset

14h30 - 15h50 - SESSION 3

14h30 - 14h50 Histoire naturelle des lipodystrophies généralisées congénitales : une cohorte rétrospective française

Jamila ZAMMOURI, Endocrinologie, Diabétologie et Endocrinologie de la Reproduction, Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris ; Sorbonne Université, INSERM UMR-S 938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardio-métabolisme et Nutrition (ICAN), Paris

14h50 - 15h10 Rôle de la métréleptine dans le traitement des lipodystrophies : aspect physiologique et physiopathologique

Camille VATIER, Endocrinologie, Diabétologie et Endocrinologie de la Reproduction, Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris ; Sorbonne Université, INSERM UMR-S 938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardio-métabolisme et Nutrition (ICAN), Paris

15h10 - 15h30 Évolution métabolique et hépatique sous métréleptine recombinante dans les syndromes lipodystrophiques

Benjamin CHEVALIER, Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Nutrition, hôpital Huriez, CHU Lille, Lille

15h30 - 15h50 Actualités sur la prise en charge du Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley ou résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie de MCT8

Isabelle OLIVER-PETIT, Endocrinologie, génétique, maladies osseuses et gynécologie, hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse

15h50 - 16h10 - SESSION 4

15h50 - 16h10 Anorexie mentale avec ralentissement statural sévère : le traitement par hormone de croissance peut-il améliorer la croissance ?

Juliane LEGER, Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique et de Psychopathologie de l'enfant, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement (MERCD), AP-HP Nord, hôpital Universitaire Robert-Debré, Paris ; NeuroDiderot INSERM U1141, Université de Paris, Paris

16h10 - 17h10

TABLE RONDE :

PSYCHOPATHOLOGIE DES MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

Amphithéâtre Dausset

16h10 - 16h40 Addiction et trajectoire développementale, rôle de l'hypothalamus : l'expérience du syndrome de Prader-Willi

Juliette SALLES et Maithé TAUBER, Pédiatrie - Endocrinologie, génétique et gynécologie médicale - Pôle enfants - hôpital des enfants - CHU Toulouse, Toulouse ; Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP) - UMR CNRS 5282 - INSERM U1043 - Université Toulouse III, Toulouse

16h40 - 17h10 Retentissement des capacités de cognition sociale et de cognition affective sur les difficultés relationnelles et d'ajustement social des adolescentes atteintes du syndrome de Turner

Céline LANCELOT, Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL), EA 4638, Université d'Angers, Angers

ÉDITORIAL

Cette année, à l'occasion de la 4ème édition du Colloque Recherche de FIRENDO, nous avons choisi d'aborder les nouveautés et les espoirs thérapeutiques dans la prise en charge des maladies rares endocriniennes au cours d'une nouvelle journée de présentations et d'échanges.

Plus de 30 000 personnes atteintes d'une maladie rare endocrinienne sont actuellement diagnostiquées en France. Pour ces patients, atteints pour certains d'une pathologie dont peu de cas sont répertoriés, l'impasse diagnostique est souvent une réalité, tout autant que les difficultés qu'ils peuvent rencontrer pour bénéficier d'une thérapeutique adaptée. En effet, après un parcours d'errance diagnostique pouvant s'étaler sur plusieurs années, les patients sont parfois confrontés à la problématique du manque de médicaments avec une indication orpheline, une fois le diagnostic de leur maladie posé. Cependant, grâce à l'essor de la génomique, on sait qu'environ 80 % des maladies rares sont d'origine génétique. La recherche fondamentale et clinique est très active. L'identification des gènes responsables se poursuit, permettant d'accroître la compréhension moléculaire de ces pathologies, d'optimiser leur prise en charge de façon personnalisée et de rechercher et de développer de nouveaux traitements.

C'est avec la volonté de faire le point sur le développement des nouveaux traitements et de promouvoir les espoirs thérapeutiques pour les maladies rares endocriniennes que nous avons construit le programme du Colloque Recherche 2020 de FIRENDO.

Cette année, nous avons invité le Dr Leonardo GUASTI, de la Queen Mary University of London, pour nous parler des nouvelles approches de thérapies cellulaires et géniques dans le champ des pathologies surrénaliennes, car si ces nouvelles approches thérapeutiques sont en plein essor chez l'homme notamment pour le traitement du diabète de type I, la glande surrénale souffrait jusqu'alors d'un retard dans le développement de ces approches. Suivront ensuite différentes interventions présentant les nouvelles pistes et avancées dans le traitement des lipodystrophies, des résistances aux hormones thyroïdiennes, du diabète néonatal, de l'anorexie, de l'hyperplasie congénitale des surrénales, des hypospadias, des tumeurs neuroendocrines hypophysaires, couvrant ainsi la recherche menée sur un panel de maladies rares endocriniennes prises en charge par différents centres de références affiliés à FIRENDO. Nous conclurons cette journée par une table ronde afin de discuter ensemble des aspects comportementaux et psycho-sociaux des maladies rares endocriniennes, à travers l'étude de patients atteints des syndromes de Prader-Willi et de Turner. Ce moment sera l'occasion d'échanger avec nos intervenants autour de la prise en charge globale du patient, et de la nécessité d'une meilleure compréhension des atteintes et des retentissements psychologiques des maladies rares endocriniennes.

Nous espérons que ce programme qui couvre de nombreuses pathologies et innovations dans le domaine de la recherche thérapeutique vous séduira et nous espérons que vous serez nombreux, chercheurs et cliniciens, à assister à cette nouvelle édition du Colloque Recherche de FIRENDO !

Laura BOUSSET, chargée de mission scientifique FIRENDO
pour les organisateurs du Colloque Recherche de FIRENDO 2020,
Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO, Antoine MARTINEZ et Nicolas DE ROUX,
coordinateurs du groupe de travail Recherche pour FIRENDO

LEONARDO GUASTI

Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Barts and The London, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, London UK

The cell- and gene- therapy challenges in Congenital Adrenal Hyperplasia

Cell-based approaches as novel treatment modalities for type-I diabetes have made it to clinical trials in humans (transplantation of ES- and IPS-cells – derived pancreatic progenitors or mature beta cells). This approach, as well as gene-therapy is still lagging behind in the adrenal fiend, and their potential use as an alternative curative option to treat adrenal insufficiency is still debated. This talk will provide an overview of the current state of research with some novel data from the laboratory.

l.guasti@qmul.ac.uk

ANNE BACHELOT

Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, IE3M, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement, Centre de Maladies Gynécologiques Rares, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, ICAN, hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris

Nouvelles approches thérapeutiques dans l'hyperplasie congénitale des surrénales

Le traitement du déficit classique en 21-hydroxylase (21OHD) est nécessaire pour compenser les carences en glucocorticoïdes (GC) et en minéralocorticoïdes (MC) mais aussi pour corriger l'excès en androgènes surrénaliens. Idéalement, le traitement doit être surveillé afin d'éviter les comorbidités iatrogènes et assurer une bonne qualité de vie aux patients. Cependant, cet objectif n'est pas atteint jusqu'à présent, car des comorbidités et une mortalité accrue sont rapportées chez les patients atteints de d'hyperplasie congénitale des surrénales. En effet, contrairement à l'insuffisance surrénalienne primaire, le but du traitement par GC n'est pas seulement de compenser l'hormone déficiente mais aussi de bloquer la sécrétion nocturne d'ACTH, qui est le principal moteur de la production d'androgènes surrénaliens. Récemment, une nouvelle formule d'hydrocortisone à libération lente (Plenadren) est devenue disponible et une autre (Chronocort) est actuellement en cours d'évaluation. Par ailleurs, en plus de l'approche GC, des approches non GC sont en cours de développement, telles que l'utilisation de molécules interférant avec la fonction CRH et le blocage non sélectif de la stéroïdogenèse surrénalienne : le développement d'inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes et le développement d'antagonistes des récepteurs ACTH et CRH. Toutes ces approches peuvent avoir des avantages et des inconvénients. Dans tous les cas, des essais plus importants pour déterminer les résultats et les profils de sécurité sont nécessaires, chez les adultes comme chez les enfants.

anne.bachelot@aphp.fr

JACQUES BELTRAND

Endocrinologie gynécologie et Diabétologie pédiatrique, Centre de compétence pédiatrique des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), AP-HP Centre - Université de Paris, hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Diabète néonatal : de la génétique à la médecine personnalisée

Les exemples de médecine personnalisés restent encore marginaux en endocrinologie pédiatrique. Le diabète néonatal lié à une mutation des canaux potassiques en est cependant un exemple spectaculaire en permettant l'utilisation d'un antidiabétique oral en remplacement de l'insuline. Au début des années 2000, notre équipe (Pr POLAK – Université de Paris – AP-HP Centre) en collaboration avec deux équipes européennes a élucidé l'origine génétique de ce sous-groupe de diabète néonatal. Notre groupe européen a pu alors vérifier que les sulfonylurés (SU) pouvaient stimuler la sécrétion d'insuline chez les nourrissons. L'effet obtenu a été particulièrement efficace puisque les SU se sont avérés être plus efficaces que l'insuline pour obtenir un équilibre métabolique optimal tout en réduisant la survenue d'hypoglycémies. Ceci s'expliquait par la capacité des SU à se fixer de façon spécifique sur les canaux potassiques entraînant leur fermeture et provoquant *in fine* la sécrétion d'insuline.

12 ans plus tard, nos travaux ont installé dans la pratique pédiatrique l'utilisation de ces médicaments dans cette forme de diabète néonatal. Nous avons montré que cette thérapeutique améliorait non seulement l'équilibre métabolique de la maladie, mais aussi la dyspraxie dont souffrent ces patients. De plus, l'équilibre métabolique se maintient dans le temps avec plus de 10 ans de recul quelle que soit la sous-unité mutée et qu'aucun patient ne présentait le phénomène d'échappement au SU souvent rapporté dans le DT2. Enfin, notre équipe a montré que la majorité des variants génétiques pathogènes des 2 gènes codant pour les 2 sous unités des canaux potassiques étaient associés à une bonne réponse thérapeutique aux SU. Ces travaux ont permis l'enregistrement en 2018 par l'EMA du glibenclamide comme médicament orphelin dans le traitement du diabète néonatal et le développement d'une forme galénique adaptée à l'enfant. Enfin nous avons montré que, dans d'autres indications où le développement des cellules bêta n'a pas été altéré par l'étiologie génétique (Mody 3, anomalies de méthylation du chromosome 6) et où les cellules bêta gardent une capacité sécrétoire, il peut parfois être aussi possible d'utiliser ses médicaments en remplacement de l'insuline.

L'ensemble de nos travaux a permis une modification des recommandations internationales de prise en charge des nouveau-nés atteints d'une forme génétique de diabète néonatal. Ils ont mis en évidence l'importance d'une élucidation génétique rapide de la cause de la maladie pour le soin courant et permettent aux cliniciens de proposer aux patients et à leurs familles un conseil thérapeutique adapté.

jacques.beltrand@aphp.fr

AURORE BOUTY

Service de Chirurgie Uro-Viscérale de l'Enfant, hôpital Mère-Enfant, GHE - HCL, Bron

SBRI INSERM U1208 INRAE Université Claude Bernard-Lyon 1

Génétique et hypospadias

L'hypospadias est la deuxième malformation uro-génitale masculine la plus fréquente après l'anomalie de descente des testicules. Selon les régions, elle affecte 1 sur 150 à 300 garçons. Son étiologie reste encore largement incomprise et les théories actuelles sont en faveur d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Sur le plan génétique, de nombreux variants de gènes, impliqués dans la détermination et la différenciation sexuelle ainsi que dans le développement de l'urètre et de la verge, pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de l'hypospadias. De nombreuses techniques de biologie moléculaire sont couramment utilisées pour mettre en évidence ces variants. Parmi celles-ci, le séquençage à haut débit, soit sur des panels de gènes d'intérêt, soit sur l'exome, permettent à la fois d'établir un diagnostic (lors de la découverte de variants pathogènes connus chez un patient) et de développer les connaissances dans le domaine (par la mise en évidence et l'étude de nouveaux variants ou gènes candidats dans un contexte de recherche scientifique). Par ailleurs, la modification post-transcriptionnelle des gènes, dite épigénétique, joue très probablement également un rôle dans la survenue de l'hypospadias.

Nous évoquerons ici les différents gènes et variants candidats. Nous présenterons également les résultats du séquençage d'une population de patients atteints d'hypospadias utilisant un panel de gènes impliqués dans la différenciation sexuelle et les anomalies du développement génital.

aurorebouty@gmail.com

THOMAS CUNY

Endocrinologie, hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille

Nouveautés et espoirs thérapeutiques dans les PitNET

NICOLAS SAHAKIAN

Endocrinologie, hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille

Efficacité synergique des dopastatines dans les PitNET

Les tumeurs neuroendocrines hypophysaires (PitNET) représentent un groupe de tumeurs dont la prise en charge globale relèvent d'une approche multidisciplinaire, au carrefour de nombreuses spécialités : endocrinologie, neuroradiologie, neurochirurgie, radiothérapie... Leur exérèse chirurgicale demeure l'option thérapeutique de première intention, toutefois, les traitements médicaux, spécifiques ou non à chaque phénotype tumoral, se sont étoffés à mesure que la connaissance des mécanismes moléculaires qui régissent les mécanismes sécrétoires et prolifératifs se sont approfondis. Les récepteurs membranaires somatostatinergiques et dopaminergiques représentent les cibles thérapeutiques préférentielles des PitNET sécrétant de la prolactine, de la GH ou à moindre mesure de l'ACTH ou de la TSH. Les dernières années ont vu émerger des analogues ciblant simultanément plusieurs récepteurs pour amplifier la réponse thérapeutique, tandis que d'autres sont en cours de développement (VEGFR, radiothérapie métabolique, inhibiteur de mTOR).

thomas.cuny@ap-hm.fr
nicolas.sahakian@ap-hm.fr

JAMILA ZAMMOURI

Endocrinologie, Diabétologie et Endocrinologie de la Reproduction, Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Sorbonne Université, INSERM UMR-S 938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardio-métabolisme et Nutrition (ICAN), Paris

Histoire naturelle des lipodystrophies généralisées congénitales : une cohorte rétrospective française

Les lipodystrophies généralisées congénitales (CGL), de transmission autosomale récessive, sont une cause rare de diabète. Responsables d'une absence totale de tissu adipeux, elles mènent à des complications métaboliques et cardiovasculaires sévères. Notre étude a pour objectif de mieux caractériser l'histoire naturelle de ces maladies rares (1/400 000 en Europe).

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique d'enfants et adultes avec diagnostic génétique de CGL entre 2000 et 2019. Pour chaque patient, nous avons recueilli les données cliniques et biologiques du dossier médical. Vingt-huit patients, d'âge médian 14 ans au dernier suivi (0,5-75), ont été étudiés avec une durée médiane de suivi de 10 ans (0-35). Le diagnostic avait été porté avant l'âge de 1 an chez 73 % des patients (n=19/26), principalement devant des troubles digestifs ou une hépatomégalie (n=11/19), tandis que 2 patients avaient été diagnostiqués à l'âge adulte devant une complication. L'hyperglycémie, fréquente en période néonatale (n=15/19), était transitoire, et aucun diabète permanent n'était rapporté avant l'âge de 10 ans. Au cours du suivi, l'hypertriglycéridémie était quasi-constante (n=27). Au moins 18 patients ont présenté une stéatose hépatique et 2 une pancréatite aiguë. Les patients ayant un diabète (n=10) ou une hypertension artérielle (n=11) avaient fréquemment une microangiopathie (n=8/15). L'âge médian aux diagnostics de diabète et d'hypertension artérielle était respectivement de 15 ans (10,9-27,7) et 15,3 ans (0-33,2). Les patients pédiatriques étaient traités par un régime contrôlé en lipides, les patients adultes par une multi-thérapie, avec ou sans métréleptine.

Cette étude concernant l'une des plus grandes cohortes de patients CGL décrites à ce jour confirme la précocité d'apparition des complications. Les résultats soulignent la nécessité d'un suivi multidisciplinaire spécialisé dès la période pédiatrique et questionnent sur la temporalité optimale d'introduction du traitement par métréleptine, récemment rendu disponible pour ces patients.

jamilazammouri@gmail.com

CAMILLE VATIER

Endocrinologie, Diabétologie et Endocrinologie de la Reproduction, Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Sorbonne Université, INSERM UMR-S 938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardio-métabolisme et Nutrition (ICAN), Paris

Rôle de la métréleptine dans le traitement des lipodystrophies : aspect physiologique et physiopathologique

La leptine est une adipokine produite par le tissu adipeux proportionnellement au degré d'adiposité. Son rôle anorexigène est bien connu, mais elle a aussi des effets pléiotropes périphériques qui modulent le métabolisme glucidolipidique (activation des voies insulino-sensibilisatrices et diminution de la lipotoxicité de façon indépendante de la diminution de la prise alimentaire).

La méthionyl-leptine recombinante humaine ou métréleptine est un analogue synthétique de la leptine. Si les essais de traitement par la métréleptine ont été abandonnés dans l'obésité commune en raison de son inefficacité, elle a été utilisée avec succès chez dans les formes rares d'obésité dues au déficit complet en leptine (variants pathogènes homozygotes du gène LEP). Les syndromes lipodystrophiques s'accompagnent aussi d'un déficit de production de la leptine. Ces syndromes sont en effet caractérisés par une absence partielle ou totale de tissu adipeux qui conduit à un déficit secondaire en adipokines dont la leptine. Les patients présentent des anomalies métaboliques qui peuvent être sévères, telles que l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie et la stéatose hépatique, qui peuvent évoluer vers le diabète sucré, la pancréatite aiguë et la cirrhose hépatique. La prise en charge de ces anomalies, lorsque les complications métaboliques sont insuffisamment contrôlées par les règles hygiéno-diététiques et les traitements non spécifiques, peut bénéficier de l'utilisation de la métréleptine. La métréleptine est capable d'améliorer l'hypertriglycéridémie, l'hyperglycémie, la stéatose hépatique, l'insulino-sensibilité et l'insulino-sécrétion, avec une bonne tolérance clinique. De nombreux essais, bien que non randomisés, ont montré une efficacité plus ou moins importante de ce traitement selon les formes de lipodystrophie. L'efficacité de la métréleptine est meilleure dans les formes généralisées et très variable dans les formes partielles de lipodystrophie. Ainsi, la métréleptine est une option thérapeutique intéressante dans les lipodystrophies. Elle est disponible en France depuis 2019, sous réserve que son indication soit validée et réévaluée au cours des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) du Centre national de Référence Maladies Rares PRISIS.

camille.vatier@aphp.fr

BENJAMIN CHEVALIER

Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Nutrition, hôpital Huriez, CHU Lille, Lille

Évolution métabolique et hépatique sous métréleptine recombinante dans les syndromes lipodystrophiques

Les syndromes lipodystrophiques sont liés à un défaut de stockage du tissu adipeux sous-cutané partiel (FPLD) ou généralisé (CGL), entraînant un syndrome d'insulino-résistance avec hypoleptinémie. La métréleptine a démontré son efficacité lorsque le syndrome métabolique était sévère. Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité de la métréleptine chez des patients présentant un syndrome métabolique modeste. Patients et méthodes : Treize patients lipodystrophiques (7 CGL dont 3 hommes : 1 AGPAT2, 4 LMNA, 1 syndrome de Lawrence, 1 cause inconnue), et 6 femmes FPLD2 (LMNA), ont bénéficié d'une évaluation métabolique avant et 12 mois après traitement par métréleptine. Les paramètres clinico-métaboliques ont été suivis. Résultats : L'âge médian au diagnostic était de 20,5 ans, à la découverte du diabète de 30,5 ans et à l'instauration du traitement de 41 ans avec leptinémie médiane pré-thérapeutique à 3,9 ng/ml. Le poids, l'IMC, les triglycérides ont diminué, et le HDL-cholestérol a augmenté significativement. L'HbA1c tendait à diminuer, surtout dans le groupe CGL. La stéatose hépatique et les ASAT n'ont pas varié. En conclusion : même à des niveaux modestes de troubles métaboliques, la métréleptine semble améliorer le bilan lipidique avec notamment une ascension significative du HDL-cholestérol, sur un nombre de patients toutefois limité.

benjamin.chevalier.int@gmail.com

ISABELLE OLIVER-PETIT

Endocrinologie, génétique, maladies osseuses et gynécologie, hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse

Actualités sur la prise en charge du Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley ou résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie de MCT8

Le Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (SAHD), lié à des mutations du gène SLC16A2 codant pour le transporteur transmembranaire des hormones thyroïdiennes MCT8, est une maladie rare, liée à l'X, de prévalence estimée à 1/70 000 garçons, et caractérisé par un retard de développement neuro-moteur sévère secondaire à un état d'hypothyroïdie cérébrale et d'hyperthyroïdie périphérique chronique à début anténatal. Un premier essai clinique de phase 2, réunissant 50 patients à travers le monde dont 46 traités, a permis de montrer dans cette indication spécifique, l'intérêt d'un traitement ciblé, le tiratricol, (analogue de la T3 mais ne nécessitant pas MCT8 pour passer la membrane cellulaire), pour normaliser les taux de T3L sérique, témoin du passage cérébral de celle-ci et de l'activation du rétrocontrôle de la TSH. Cette étude publiée en 2019 dans le Lancet a aussi pointé les résultats positifs sur la correction de l'hyperthyroïdie périphérique et des bénéfices sur le développement neuro moteur des patients les plus jeunes. La dynamique de cet essai international a insufflé un travail collaboratif rétrospectif de collection des patients identifiés à travers le monde et ainsi une description phénotypique précise et de son histoire naturelle, ce qui n'avait à ce jour pas été fait. Un nouvel essai clinique international débute actuellement ciblant les enfants de moins de 30 mois et leur devenir neurologique.

Il est intéressant de noter que cette dynamique autour d'une maladie extrêmement rare et de description récente a permis des avancées rapides ; une reconnaissance dès 2017 du tiratricol par EMA comme médicament orphelin dans cette indication et probablement prochainement la possibilité en France d'obtenir une ATU pour nos jeunes patients.

Oliver.i@chu-toulouse.fr

JULIANE LEGER

Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique et de Psychopathologie de l'enfant, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement (MERCD), AP-HP Nord, hôpital Universitaire Robert Debré, Paris

NeuroDiderot INSERM U1141, Université de Paris, Paris

Anorexie mentale avec ralentissement statural sévère : le traitement par hormone de croissance peut-il améliorer la croissance ?

L'anorexie mentale 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 psychothérapique satisfaisante, certains sujets conservent un déficit statural important avec petite taille définitive chez le jeune adulte.

L'objectif principal a été d'évaluer l'effet d'un traitement par hormone de croissance (hGH) sur la vitesse de croissance staturale chez des enfants prépubères ou en début de puberté avec anorexie mentale et freination importante de la vitesse de croissance.

Une étude observationnelle nous avait permis de montrer une augmentation significative de la vitesse de croissance dès la première année de traitement chez toutes les filles traitées. Ces 10 patientes présentaient une anorexie mentale depuis l'âge de 10.0 ± 1.9 ans avec retard de croissance sévère (VC ≤ 2 cm/an depuis au moins 18 mois). Elles ont reçu un traitement par hormone de croissance (GH) (36µg/kg/jour) jusqu'à la taille adulte. Au début du traitement elles étaient âgées de 13.3 ± 1.1 ans, prépubères (n = 7), avec un âge osseux de 10.9 ± 1.7 ans. Le BMI avait augmenté de -3.1 ± 1.1 à -0.8 ± 0.6 SDS un an avant le début du traitement par GH. Après une durée de traitement de 3.9 ± 1.9 ans, la taille adulte était proche de la taille cible parentale.

Les résultats préliminaires d'une étude randomisée, en double aveugle GH versus placebo, pendant 1 an, permettant d'évaluer l'impact de ce traitement sur la vitesse de croissance staturale, seront présentés.

juliane.leger@aphp.fr

JULIETTE SALLES & MAITHÉ TAUBER

Pédiatrie - Endocrinologie, génétique et gynécologie médicale, Pôle enfants, hôpital des enfants - CRMR du Syndrome de Prader-Willi et autres troubles du comportement alimentaire, CHU Toulouse, Toulouse

Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP) - UMR CNRS 5282 - INSERM U1043 - Université Toulouse III, Toulouse

Addiction et trajectoire développementale, rôle de l'hypothalamus : l'expérience du SPW ?

Les recherches sur la physiopathologie de l'addiction suggèrent que certains troubles du comportement peuvent créer ou sont associés à une dépendance, c'est notamment le cas des comportements alimentaires. Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est un trouble rare du neurodéveloppement lié au défaut d'expression de gènes situés sur le chromosome 15q11-q13 d'origine paternelle. Le phénotype est caractérisé par une trajectoire développementale spécifique allant d'une anorexie néonatale vers une hyperphagie associée à une pensée prégnante pour la nourriture qui s'apparente à une addiction et induit une obésité sévère. On admet aujourd'hui que l'ensemble du phénotype est expliqué par un trouble du développement et du fonctionnement de l'hypothalamus. Il existe des déficits hormonaux hypophysaires, des troubles du comportement avec en particulier un déficit des habiletés sociales et de régulation de l'émotion, des troubles des apprentissages, des troubles du sommeil et une dysautonomie. On retrouve aussi de mieux en mieux décrits, des anomalies de la ghreline et de l'ocytocine, deux hormones impliquées dans l'addiction et le comportement social. Ainsi le SPW apparaît comme un modèle pour la compréhension du rôle de l'hypothalamus et des hormones dans le développement des conduites addictives.

salles.j@chu-toulouse.fr
tauber.mt@chu-toulouse.fr

CÉLINE LANCELOT

Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL), EA 4638, Université d'Angers, Angers

Retentissement des capacités de cognition sociale et de cognition affective sur les difficultés relationnelles et d'ajustement social des adolescentes atteintes du syndrome de Turner

Le syndrome de Turner (ST) est une maladie chromosomique rare liée à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X qui touche environ un nouveau-né de sexe féminin sur 2000. Si les conséquences médicales sont bien décrites et bénéficient de prises en charge adaptées, la compréhension des spécificités cognitives et socio-cognitives en lien avec les plaintes pour établir ou maintenir des relations sociales harmonieuses est, quant à elle, moins aboutie, et ce, tout particulièrement chez l'enfant et l'adolescente. Or, certaines jeunes filles avec ST peuvent se plaindre de difficultés à se faire des amis, à comprendre les émotions et les intentions des autres, et à contrôler leurs propres émotions. Ces difficultés de cognition sociale et de cognition affective peuvent contribuer à l'émergence d'un retrait social pouvant avoir des répercussions sur leur bien être psychoaffectif. Ce projet, financé par la fondation maladies rares, se propose d'identifier les capacités cognitives et socio-cognitives fonctionnelles et dysfonctionnelles chez ces jeunes filles avec ST pouvant rendre compte des difficultés d'interaction et d'ajustement social rapportées par certaines d'entre elles.

celine.lancelot@univ-angers.fr

LES COLLOQUES RECHERCHE

Chaque année, le groupe de travail Recherche de la filière FIRENDO organise un Colloque Recherche sur un thème d'actualité, en lien avec la recherche sur les maladies rares endocriniennes. Vous pouvez retrouver toutes les informations sur la tenue des éditions précédentes sur le site internet de FIRENDO :

Édition 2017, intégrée à la Journée Annuelle de FIRENDO
http://www.firendo.fr/journee-annuelle-2017/

Édition 2018, « Dimorphisme sexuel dans les maladies rares endocriniennes »
http://www.firendo.fr/colloque-recherche-2018/

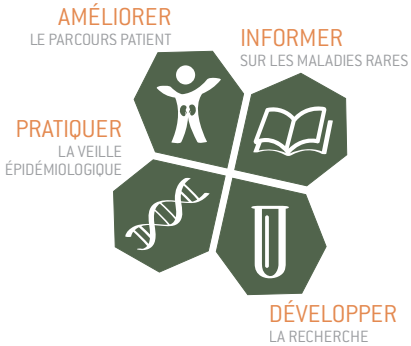
Édition 2019, « Innovations technologiques et maladies rares endocrinienne, du soin à la recherche »
http://www.firendo.fr/colloque-recherche-2019/

LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

La filière de santé maladies rares endocriniennes FIRENDO a pour vocation nationale de réunir les centres cliniques experts en maladies rares endocriniennes et de permettre des échanges avec les acteurs du secteur du diagnostic, de la recherche, de l'enseignement et du monde associatif au sein d'une réflexion collaborative.

Pour impulser un nouvel élan à la recherche sur les maladies rares endocriniennes, FIRENDO oeuvre pour renforcer le rôle de la France comme leader européen pour réduire l'impasse diagnostique et accélérer le développement de nouveaux traitements.

LES MISSIONS DE FIRENDO



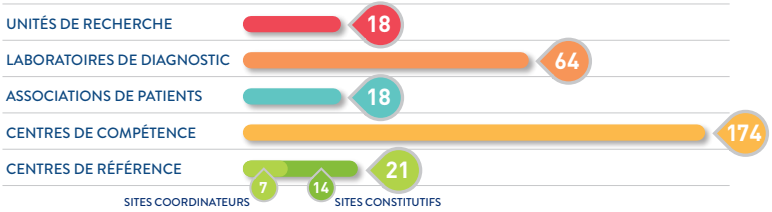
LES ACTIONS DE FIRENDO

+14 CHERCHEURS, CLINICIENS, REPRÉSENTANTS DE PATIENTS CONSTITUANT

UN GROUPE DE TRAVAIL
DÉDIÉ À LA RECHERCHE

SUR LES MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

LES ACTEURS DE LA RECHERCHE



ACCÉLÉRER LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

Faciliter les activités de recherche

Parce que les acteurs et les projets de recherche sont divers et nombreux, FIRENDO se place comme un facilitateur et un accélérateur de la recherche, en favorisant les actions concertées de tous.

Référencer les ressources et outils disponibles pour la recherche

FIRENDO recense auprès de ses membres les ressources et outils disponibles pour la recherche sur les maladies rares endocriniennes (modèles d'étude, cohortes de patients, biomarqueurs, molécules thérapeutiques, essais cliniques...) avec la vocation de les référencer et d'initier ainsi des collaborations.

Réaliser une veille bibliographique

Vous pourrez retrouver l'actualité scientifique de nos membres et plus largement de la recherche sur les maladies rares endocriniennes sur le site Internet.
www.firendo.fr/recherche-maladies-rares/com-scientifiques/

Recenser les appels à projet

Vous pourrez retrouver tous les appels à projet de recherche sur le site Internet.
www.firendo.fr/recherche-maladies-rares/aap/

Organiser des Colloques Recherche

Chaque année, FIRENDO organise la tenue d'un Colloque Recherche et invite des conférenciers nationaux et internationaux pour présenter les nouveautés dans le domaine des maladies rares endocriniennes.
www.firendo.fr/colloques-recherche-firendo/

Promouvoir les conférences et autres évènements scientifiques

Vous pourrez retrouver les évènements scientifiques sur le site Internet
www.firendo.fr/recherche-maladies-rares/conf-scientifique/
ainsi que des articles de rétrospectives, les vidéos des évènements...

Encourager la collecte des données de patients

FIRENDO encourage ses centres maladies rares membres à collecter les données de leurs patients, à renseigner la base de données maladies rares (BNDMR), pour favoriser, malgré le faible nombre de patients atteints, l'étude des maladies rares.

PLAN

Amphithéâtre Dausset, Bâtiment Jean Dausset, Hôpital Cochin,
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

CAFÉ D'ACCUEIL ET PAUSES

Hall du bâtiment Dausset

CONFÉRENCES

Amphithéâtre Dausset

ASSISTEZ AU COLLOQUE EN LIGNE !
L'INTÉGRALITÉ DU COLLOQUE SERA ACCESSIBLE EN DIRECT
ET VOUS POURREZ INTERAGIR AVEC LES PARTICIPANTS.

HÔPITAL COCHIN
27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 Paris

Email : contact@firendo.fr
Site Internet : www.firendo.fr

Aidez-nous à améliorer l'édition 2021 !
Dites-nous ce que vous pensez du Colloque 2020
en répondant au questionnaire de satisfaction :

http://www.firendo.fr/colloque-recherche-2020/questionnaire-satisfaction/

FIRENDO - Octobre 2020 - Création graphique et réalisation : Perrine Gretener - crédits photographiques : AP-HP, Shutterstock.