

# Journées Grand Sud 2019

## La génétique en pratique

*En endocrinologie d'adulte et pédiatrique :*

## Pour qui ? Pour quoi ? Quand ?

*Amphithéâtre Rimbaud, Hôpital de la Conception, Marseille*

*Jeudi 4 et vendredi 5 avril 2019*



# PROGRAMME & RÉSUMÉS DES INTERVENTIONS

Centre de Référence



Maladies rares de l'hypophyse

# - PROGRAMME -

**JEUDI 4 AVRIL 2019**

**13h30 : Accueil**

*T. Brue, R. Reynaud*

SESSION 1 :

Les fondamentaux de la génétique

**14h00-14h30 : Les règles éthiques**

*P. Le Coz - Marseille*

**14h30-15h00 : Approches pangénomiques actuelles**

*P. Romanet - Marseille*

SESSION 2 :

Thyroïde – Parathyroïdes : les anomalies génétiques qu'il faut connaître

**15h00-15h30 : Dans le métabolisme phosphocalcique**

*A. Linglart - Le Kremlin-Bicêtre*

**15h30-16h00 : Dans l'hypothyroïdie congénitale pour le clinicien**

*N. Bouhours-Nouet - Angers*

**16h00-16h30 : Dans les résistances aux hormones thyroïdiennes**

*F. Illouz - Angers*

**16h30-17h00 : Pause et visite des stands**

SESSION 3 :

Diabètes et génétique : que doit-on savoir ?

**17h00-17h30 : Diabète néonatal**

*M. Polak - Paris*

**17h30–18h00 : Diabète mitochondrial**

*C. Rouzier – Nice*

**18h00–18h30 : Lipodystrophies et diabète monogéniques**

*C. Vigouroux – Paris*

**18h30–19h00 : Diabète insipides génétiques**

*R. Reynaud – Marseille*

## VENDREDI 5 AVRIL 2019

**08h30 : Accueil**

### SESSION 4 :

#### Apports de la génétique dans la prise en charge...

**09h00–09h30 : ... des anomalies de la croissance**

*S. Sigaudy – Marseille*

**09h30–10h00 : ... des dyslipidémies athérogènes**

*R. Valéro – Marseille*

**10h00–10h30 : ... des troubles de la différenciation sexuelle**

*F. Paris – Montpellier*

**10h30–11h00 : ... des obésités**

*M. Tauber – Toulouse*

**11h00–11h30 : Pause et visite des stands**

### SESSION 5 :

#### Oncogénétique pour le praticien

**11h30–12h00 : Adénomes hypophysaires génétiquement induits**

*P. Kamenicky – Le Kremlin-Bicêtre*

**12h00–12h30 : Facteurs pronostiques des tumeurs hypophysaires**

*G. Raverot – Lyon*

**12h30–13h00 : Génétique des tumeurs surrenaliennes**

*G. Assié – Paris*

**13h00–14h00 : Déjeuner buffet et visite des stands**

SESSION 6 :

L'épigénétique en pratique

**14h00–14h30 : Epigénétique et retards de croissance intra-utérins**

*F. Brioude – Paris*

**14h30–15h00 : Epigénétique et maladies métaboliques**

*V. Grandjean – Nice*

SESSION 7 :

Génétique et thérapeutique

**15h00–15h30 : Traitement périnatal des blocs enzymatiques**

*V. Tardy et C.L. Gay – Lyon*

**15h30–16h00 : Espoirs thérapeutiques dans les maladies rares**

*N. Lévy – Marseille*

# - RÉSUMÉS DES INTERVENTIONS -

## SESSION 1 :

### Les fondamentaux de la génétique

#### Les règles éthiques

##### Pierre Le Coz

*Professeur de philosophie, Aix-Marseille Université, CNRS, EFS, ADES*

*Membre du groupe de travail pour la révision de la loi de bioéthique au Conseil d'Etat (2018)*

*Ancien vice-président du Comité consultatif national d'éthique (CCNE)*

La génétique n'est pas une spécialité médicale comme une autre. Les résultats qu'elle génère ont des implications sur la cellule familiale du patient dépisté. Une des particularités de l'information génétique est, en effet, de dépasser le niveau individuel de la relation médecin-malade pour s'élargir à la famille entière et, au-delà, aux conjoints des apparentés du patient ainsi qu'aux enfants qui seront issus de leurs unions.

Cette particularité de la génétique explique pourquoi la loi de bioéthique de 2011 a posé des garde-fous et prohibé les tests ADN dits « récréatifs » ou de simple convenance. L'accès à la connaissance de son génome n'est possible que dans le cadre d'une consultation médicale, sur avis et prescription d'un généticien. Le législateur a voulu éviter une atteinte excessive au droit des tiers à ne pas savoir. Il protège également les personnes vulnérables tels que les enfants, lesquels ne peuvent être dépistés dans le but exclusif de répondre à une inquiétude parentale. En tout état de cause, un dépistage génétique doit améliorer significativement l'espérance et les conditions de vie du malade dépisté. C'est pourquoi le praticien n'est tenu de signaler au patient que les découvertes incidentes (fortuites) relatives à des gènes dits « actionnables ».

Mais la loi pose aussi des obligations. Selon le décret de 2014, le patient s'expose à des poursuites pénales s'il n'a pas révélé son statut à des apparentés, dès lors qu'il se savait porteur d'une maladie d'origine génétique grave et susceptible d'une démarche préventive ou thérapeutique (prélèvements sanguins, pose d'un *pace maker*, etc.).

## Approches pangénomiques actuelles

Pauline Romanet et Anne Barlier

*Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, équipe DIPNET*

*APHM, laboratoire de biologie moléculaire, Hôpital La Conception*

Au cours des dernières années, la génétique est devenue un outil incontournable de notre pratique clinique courante. Les avancées scientifiques et techniques en matière de génétique moléculaire ont permis d'importants progrès dans la compréhension de la physiopathologie et de la transmission de nombreuses maladies, y compris endocriniennes, mais aussi dans leur diagnostic et leur prise en charge.

L'explosion du nombre de gènes et des pathologies concernées ont nécessité une réorganisation locale mais aussi nationale des laboratoires de biologie moléculaire et de génétique, facilitée par la mise en place des Plans Cancer et Plans Nationaux Maladies Rares successifs.

Aujourd'hui, la volonté des gouvernements est d'encourager l'innovation et d'en favoriser la diffusion. Les projets de mise à disposition des techniques de séquençage très haut débit rapprochent à leur tour un peu plus la recherche scientifique et le parcours de soins du patient. Il s'agit de mettre en place un parcours efficient pour le soin, sécurisé et de qualité, tout en intégrant les dimensions éthiques liées à la collecte, la conservation et le traitement des données cliniques et génomiques.

Une large part du succès et de l'efficacité de ce changement de paradigme dépendra de la formation et sensibilisation des professionnels de santé généticiens et non généticiens aux différentes technologies, leurs applications, à leurs avantages et à leurs limites.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## SESSION 2 : Thyroïde – Parathyroïdes : Les anomalies génétiques qu'il faut connaître

### Dans l'hypothyroïdie congénitale pour le clinicien

#### Dr Natacha Bouhours-Nouet

*Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques – CHU Angers*

*Pr Régis Coutant – Endocrinologie Pédiatrique et Diabétologie Pédiatrique – CHU Angers*

*Pr Patrice Rodien – Endocrinologie Diabétologie Nutrition – CHU Angers*

*Dr Frédéric Illouz – Endocrinologie Diabétologie Nutrition – CHU Angers*

*Pr Delphine Prunier – Biologie Moléculaire – CHU Angers*

*Centre de référence des maladies rares de la thyroïde et de la réceptivité hormonale (Pr P Rodien)*

*Centre constitutif du centre de référence des maladies hypophysaires rares (Pr Thierry Brue)*

Depuis 1978, le dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie congénitale (HC), basé sur le dosage de la TSH à J3, permet la substitution précoce en L Thyroxine, prévenant le retard mental. La proportion des dysgénésies thyroïdiennes est de 64% (ectopie 43%, athyréose 31%), celle des glandes en place (GEP) de 31%. L'incidence annuelle des HC avec GEP augmente de 5%, alors que celle des dysgénésies reste stable depuis 30 ans.

Dans les dysgénésies, les explorations moléculaires ne sont contributives que dans 2-4% des cas. Les 4 principaux gènes sont : NKX2.1, FOXE 1, PAX8 et NKX2.5. Avec les techniques de NGS, de nouveaux gènes ont été identifiés : BOREALIN, HOXB3, TUBB1, IKBKE... Dans notre série d'HC, parmi les 9 cas de dysgénésie, nous n'avons retrouvé aucun variant dans les gènes déjà décrits comme entraînant une hypothyroïdie chez l'homme, chez l'animal, ni ceux impliqués dans l'embryologie et la physiologie thyroïdienne.

Dans les situations d'HC avec GEP, 10 gènes ont été identifiés à ce jour : TSHR, GNAS, NIS, PDS, DUOX2, DUOX2A2, TPO, TG, DEHAL et SL26A7. Le diagnostic génétique est alors orienté par la clinique et les examens paracliniques. Dans notre série d'HC, sur les 80 GEP, nous avons observé 2 variants pathogènes confirmant le diagnostic dans 41% des cas. Dans 20% des cas, nous n'avons observé qu'un seul variant, et dans 39% des cas aucun variant n'a été identifié. En conclusion, les investigations moléculaires ont un intérêt dans le diagnostic étiologique des HC avec GEP, notamment pour distinguer les formes transitoires des formes permanentes, et bien entendu pour le conseil génétique.



## SESSION 3 :

### Diabète et génétique : que doit-on savoir ?

#### Diabète néonatal

Jacques Beltrand <sup>1,2,3</sup>, Laurence Vaivre-Douret <sup>4</sup>, Raphael Scharfmann <sup>3</sup>, Marianne Berdugo <sup>5</sup>, Anne Laure Fauret-Amsellem <sup>6</sup>, Hélène Cavé <sup>6</sup>, Michel Polak <sup>1,2,3 \*</sup>,  
*\*présentateur*

1 : Endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatriques, hôpital universitaire Necker Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Institut IMAGINE, Paris, France

2 : Université Paris Descartes, Paris, France

3 : INSERM U1016, Institut Cochin

4 : UMR 1018 INSERM-CESP, Universités Paris Sud-Paris Saclay UVSQ et Paris Descartes, Paris, France ; Service de Pédiatrie, Hôpitaux Universitaires Paris Centre Port-Royal Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Paris, France. Institut Universitaire de France, Paris, France.

5 : Inserm U1138, Cordeliers research centre, Pierre et Marie Curie university, Paris, France.

6 : Université Paris Diderot, Paris, France ; Service de génétique, hôpital universitaire Robert-Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Le diabète néonatal (DNN) est une maladie génétique rare (1 naissance vivante sur 90000 à 260000). Il se définit par l'existence d'hyperglycémies graves liées à l'insuffisance ou à l'absence d'insuline circulante et survenant avant l'âge de un an. Ces hyperglycémies nécessitent un traitement soit de façon transitoire dans environ la moitié des cas, soit de façon permanente. Deux grands groupes de mécanisme expliquent la maladie : malformation du pancréas ou anomalie de fonction de la cellule  $\beta$  pancréatique. Les causes génétiques les plus fréquentes de diabète néonatal avec anomalie de fonction de la cellule  $\beta$  sont les anomalies du locus 6q24 et les mutations des gènes ABCC8, KCNJ11. D'autres gènes sont associés à une malformation du pancréas ou à une destruction des cellules  $\beta$ . Sur le plan clinique, comparé aux patients avec une mutation dans ABCC8 ou KCNJ11, les patients avec anomalie de 6q24 ont un poids et une taille de naissance plus faibles, un âge au diagnostic et de rémission plus précoces et une fréquence plus importante de malformations. Les patients avec une mutation dans ABCC8 ou KCNJ11 ont des troubles neurologiques et neuropsychologiques chez tous ceux testés finement. Jusqu'à 86% des patients ayant une rémission récidivent leur diabète à l'âge pubertaire, sans qu'il existe une différence selon l'origine génétique. Tous ces résultats plaident pour l'importance d'un suivi au long cours pour une équipe multidisciplinaire pédiatrique puis de médecins d'adultes. Par ailleurs les sulfamides hypoglycémisants se sont révélés efficaces en remplacement des injections d'insuline dans les cas d'anomalies du canal potassique et d'anomalies du chromosome 6. Le glibenclamide améliore les troubles neuropsychologiques de ces enfants. Une suspension de glibenclamide

(AMGLIDIA), facilement administrable aux jeunes enfants a été mise au point et a obtenu une AMM européenne en 2018 : son efficacité et sa tolérance ont été montrées.

Bibliographie :

- 1: Beltrand J, Baptiste A, Busiah K, Bouazza N, Godot C, Boucheron A, Djerada Z, Gozalo C, Berdugo M, Tréluyer JM, Elie C, Polak M; GLID-KIR study group. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019 Jan 26. doi: 10.1111/vedi.12823. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30684309.
- 2: Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, Beltrand J, Svalastoga P, Codner E, Tessmann EH, Juliusson PB, Skriverhaug T, Pearson ER, Flanagan SE, Babiker T, Thomas NJ, Shepherd MH, Ellard S, Klimes I, Szopa M, Polak M, Iafusco D, Hattersley AT, Njølstad PR; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):637-646. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30106-2. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):e17. PubMed PMID: 29880308; PubMed Central PMCID: PMC6058077.
- 3: Garcin L, Kariyawasam D, Busiah K, Fauret-Amsellem AL, Le Bourgeois F, Vaivre-Douret L, Cavé H, Polak M, Beltrand J. Successful off-label sulfonylurea treatment of neonatal diabetes mellitus due to chromosome 6 abnormalities. *Pediatr Diabetes*. 2018 Jun;19(4):663-669. doi: 10.1111/vedi.12635. Epub 2018 Mar 4. Review. PubMed PMID: 29504184.
- 4: Beltrand J, Elie C, Busiah K, Fournier E, Boddart N, Bahi-Buisson N, Vera M, Bui-Quoc E, Ingster-Moati I, Berdugo M, Simon A, Gozalo C, Djerada Z, Flechtner I, Treluyer JM, Scharfmann R, Cavé H, Vaivre-Douret L, Polak M; GlidKir Study Group. Sulfonylurea Therapy Benefits Neurological and Psychomotor Functions in Patients With Neonatal Diabetes Owing to Potassium Channel Mutations. *Diabetes Care*. 2015 Nov;38(11):2033-41. doi: 10.2337/dc15-0837. Epub 2015 Oct 5. Erratum in: *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(1):175. PubMed PMID: 26438614.
- 5: Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L, Bonnefond A, Simon A, Flechtner I, Gérard B, Pouvreau N, Elie C, Nimri R, De Vries L, Tubiana-Rufi N, Metz C, Bertrand AM, Nivot-Adamiak S, de Kerdanet M, Stuckens C, Jennane F, Souchon PF, Le Tallec C, Désirée C, Pereira S, Dechaume A, Robert JJ, Phillip M, Scharfmann R, Czernichow P, Froguel P, Vaxillaire M, Polak M, Cavé H; French NDM study group. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study [corrected]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):199-207. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70059-7. Epub 2013 Sep 6. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):e14. PubMed PMID: 24622368.

## Diabète mitochondrial

Dr Cécile Rouzier

*Service de génétique Médicale, Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital L'Archet 2, Nice*

Les mitochondries possèdent leur propre matériel génétique codant une partie des protéines impliquées dans la chaîne respiratoire. Certaines mutations, délétions ou duplications de l'ADN mitochondrial peuvent être diabéto-gènes. En général le diabète s'inscrit dans un contexte particulier résumé par l'acronyme MIDD (Maternally Inherited, Diabetes, Deafness). Ces diabètes peuvent revêtir tous les modes de présentation de l'intolérance au glucose à l'insulinodépendance absolue.

La mutation la plus fréquente est localisée dans la partie codant l'ARN de transfert de la leucine, m.3243A>G. Néanmoins, de multiples autres mutations disséminées sur l'ADN mitochondrial ont aussi été associées à des cas de diabète.

Le conseil génétique est parfois délicat. En effet, si l'on peut être quasiment certain que l'ADN mitochondrial muté sera transmis à la descendance d'une femme atteinte, on ne peut pas prédire l'expression clinique qui peut lui être associée et encore moins l'âge d'apparition des diverses complications chez ses enfants.

## Lipodystrophies et diabètes monogéniques

Corinne Vigouroux

*Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), Services d'Endocrinologie et de Génétique Moléculaire, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, et Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm U938, Sorbonne Université, Paris, France*

Les syndromes lipodystrophiques sont des maladies rares associant déficit en tissu adipeux et troubles métaboliques avec insulino-résistance, diabète, dyslipidémie, stéatose hépatique, et fréquemment hyperandrogénie ovarienne. L'étude des causes monogéniques de ces syndromes permet de mieux comprendre leur physiopathologie. Les lipodystrophies sont dues à des altérations primitives de la différenciation adipocytaire ou de la structure et/ou régulation de la gouttelette lipidique adipocytaire, à des agressions immuno-inflammatoires, des dérégulations chromatiniennes, et/ou des dysfonctions mitochondriales ciblant le tissu adipeux. Les troubles métaboliques sont secondaires au stockage lipidique ectopique et au défaut de sécrétion des adipokines. Le diagnostic moléculaire des lipodystrophies permet d'améliorer la prise en charge des patients, avec un dépistage ciblé des co-morbidités spécifiques à chaque entité

nosologique, un suivi adapté, un dépistage précoce des apparentés, et une approche thérapeutique personnalisée qui peut, dans certains cas, reposer sur l'utilisation de la leptine recombinante, encadrée par une AMM européenne obtenue en 2018.

Le réseau de référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS) est dédié à ces pathologies, ainsi qu'aux autres syndromes d'insulino-résistance, aux diabètes syndromiques, aux diabètes néonataux et aux diabètes monogéniques. Le diagnostic des différentes formes moléculaires des MODY, qui illustre la physiopathologie de la réponse insulino-sécrétoire de la cellule bêta en réponse au glucose, permet également d'adapter la prise en charge des patients et de leur famille. La collaboration entre les sites partenaires de PRISIS permet de mieux appréhender les problèmes diagnostiques et thérapeutiques posés par l'ensemble de ces maladies et d'améliorer les stratégies de diagnostic moléculaire.

## Diabète insipides génétiques

Déficit en GH et diabète insipide : approche clinique et génétique

Leïla Mchirgui<sup>1,2</sup>, Alexandru Saveanu<sup>1,3,5</sup>, Véronique Beauloye<sup>6</sup>, Thierry Brue<sup>1,4,5</sup>, Rachel Reynaud<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> Aix-Marseille Université, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1251, Marseille Medical Genetics (MMG), Marseille, France

<sup>2</sup> Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Service de Pédiatrie Multidisciplinaire, Hôpital de la Timone Enfants

<sup>3</sup> Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital de la Conception

<sup>4</sup> Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Service d'Endocrinologie, Hôpital de la Conception

<sup>5</sup> Centre de Référence des Maladies Rares de l'hypophyse HYPO, Réseau GENHYPOPIT, 13005, Marseille, France.

<sup>6</sup> Cliniques Universitaires Saint-Luc, Unité d'endocrinologie pédiatrique, avenue Hippocrate, 10 B-1200 Bruxelles, Belgique

L'ontogenèse hypophysaire est très précoce lors du développement embryonnaire et son altération peut être à l'origine de déficits hypophysaires combinés (*Combined Pituitary Hormone Deficiency*, CPHD). L'association d'un déficit antéhypophysaire congénital à un diabète insipide central (DI) est particulièrement rare et signe un trouble de la neurogenèse. Peu de gènes ont été rapportés dans cette double pathologie : il s'agit principalement d'acteurs impliqués dans la voie de Sonic Hedgehog (SHH) ou du développement du neuroectoderme.

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique des patients présentant l'association CPHD et DI inclus dans le réseau GENHYPOPIT

ou pris en charge par les cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL). L'objectif principal de cette étude est de préciser chez ces patients les modalités de diagnostic initial ainsi que leur évolution clinique, hormonale et radiologique. L'objectif secondaire a été de conduire des études génétiques systématiques des patients ayant un CPHD incluant un DI par approche NGS.

Résultats : 29 patients ont été inclus avec une durée moyenne de suivi de 17,5 ans. Deux entités distinctes sont apparues : les patients dont le diagnostic est établi avant l'âge de 2 ans présentent préférentiellement des formes syndromiques ; le CPHD et le DI sont diagnostiqués dans le même temps. Les patients dont le diagnostic est établi après l'âge de 2 ans présentent rarement une forme syndromique, sans obésité notamment ; les déficits hormonaux apparaissent progressivement.

Une approche génétique globale a permis d'identifier un variant probablement pathogène de *PROKR2* et trois variants de signification inconnue dont le rôle pathogène est en cours d'étude.

Remerciements : à tous les cliniciens et patients qui contribuent au réseau GenHypopit et notamment pour cette série (par ordre alphabétique) à Gaëlle Amand<sup>8</sup>, Nathalie Bendelac<sup>9</sup>, Aude Brac de la Perrière<sup>12</sup>, Pierre Bougnières<sup>11</sup>, Natacha Bouhours Nouet<sup>10</sup>, Philippe Caron<sup>7</sup>, Olivier Chabre<sup>13</sup>, Gérard Chabrier<sup>14</sup>, Régis Coutant<sup>10</sup>, Rachel Desaillood<sup>15</sup>, Françoise Galland<sup>16</sup>, Blandine Gatta-Cherifi<sup>17</sup>, Alice Godefroy<sup>2</sup>, Laure Groisne<sup>18</sup>, Muriel Houang<sup>19</sup>, Oana Ionesco<sup>20</sup>, Aurélie Lacoste<sup>21</sup>, Hervé Lefebvre<sup>22</sup>, Agnès Lingart<sup>11</sup>, Philippe Lysy<sup>6</sup>, Constanza Navarro Moreno<sup>6</sup>, Fanny Mouton<sup>23</sup>, Peggy Renoult Pierre<sup>24</sup>, Igor Tauveron<sup>25</sup>, Frédérique Tixier<sup>9</sup>, Marie-Christine Vantghem<sup>26</sup>.

<sup>7</sup> CHU de Toulouse - Hôpital Larrey, Service d'endocrinologie, 24, chemin de Pouvoirville TSA-30030, 31059 - TOULOUSE Cedex 9, <sup>8</sup> Hôpital COCHIN-PORT-ROYAL, Unité de gynécologie endocrinienne, 53, Avenue de l'Observatoire, 75679 PARIS Cedex 14, <sup>9</sup> CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant, Service d'endocrinologie pédiatrique, diabétologie et métabolisme, 59, Boulevard Pinel, 69677 BRON Cedex, <sup>10</sup> CHU d'ANGERS : SITE LARREY, Service d'endocrinologie diabétologie pédiatriques, 4, rue Larrey, 49933 ANGERS Cedex 9, <sup>11</sup> GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, Service d'endocrinologie de l'enfant, 78, rue du Général Leclerc, 94270 LE KREMLIN-BICETRE, <sup>12</sup> CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant, Fédération endocrinologie du Pôle Est - Aile A1, 59, Boulevard Pinel, 69677 BRON Cedex, <sup>13</sup> CHU de Grenoble, Service d'endocrinologie - diabétologie - maladies de la Nutrition, Allée des Sablons LES ECRINS, 38043 GRENOBLE Cedex 9, <sup>14</sup> CHU de STRASBOURG Hôpital DE HAUTEPIERRE, Service de médecine interne - endocrinologie et nutrition, 1, avenue MOLIERE, 67098 STRASBOURG Cedex, <sup>15</sup> CHU d'Amiens - Hôpital Nord, Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Place Victor Pauchet, 80054 - AMIENS Cedex 1, <sup>16</sup> CHU de RENNES Hôpital Sud, Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, 16, boulevard de Bulgarie, 35022 RENNES Cedex, <sup>17</sup> CHU de Bordeaux Hôpital Haut-Levêque, Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, avenue Magellan, 33604 PESSAC, <sup>18</sup> Hôpital Louis Pradel, Service d'endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques, 28, avenue Doyen Lépine, 69677 - BRON Cedex, <sup>19</sup> CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants ARMAND-TROUSSEAU, Unités d'endocrinologie clinique et de gynécologie de l'enfant et l'adolescent, 26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS CEDEX 12, <sup>20</sup> CH Yves Le Foll, Service d'endocrinologie, 10, rue Marcel Proust, 22027 SAINT BRIEUC Cedex 1, <sup>21</sup> CHU Pellegrin Enfants, Service d'endocrinologie pôle pédiatrie, Place Amélie Raba Léon, 33076 BORDEAUX Cedex, <sup>22</sup> CHU de Rouen Charles Nicolle, service d'endocrinologie, diabète et maladies Métaboliques, 1 rue de Germont, 76031 ROUEN Cedex, <sup>23</sup> CH de DOUAI, Service d'endocrinologie, Rue de Cambrai, 59507 DOUAI



## SESSION 4 :

### Apports de la génétique dans la prise en charge...

#### ... des dyslipidémies athérogènes

Apports de la génétique dans la prise en charge des dyslipidémies athérogènes

Pr René Valéro

Service de Nutrition, Maladies Métaboliques et Endocrinologie, CHU Conception, Marseille. UMR 1263 INSERM/1260 INRA/Aix-Marseille Université (C2VN : Center for Cardiovascular and Nutrition Research).

Les progrès de la génétique ont permis de grandes avancées dans le domaine de la lipidologie et en particulier concernant les dyslipidémies athérogènes. Dans l'hypercholestérolémie familiale, maladie autosomique dominante responsable de maladies cardiovasculaires athéromateuses précoces en l'absence de traitement approprié, en plus des mutations classiques concernant le LDL-récepteur et l'apolipoprotéine B, ont été découvertes des mutations gain de fonction de la protéine PCSK9 (proprotéin convertase subtilisin kexin type 9). Ces découvertes en dehors d'expliquer de nouveaux cas d'hypercholestérolémie familiale ont permis le développement et la mise sur le marché de nouveaux traitements : les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 très efficaces et indiqués actuellement en France uniquement dans les hypercholestérolémies familiales génétiques les plus sévères. Dans les hypertriglycéridémies, la mise en évidence de nouvelles mutations génétiques a permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologies et en particulier de mieux caractériser les interactions entre les anomalies génétiques et les facteurs environnementaux à l'origine de ces dyslipidémies. A côté d'hypertriglycéridémies sévères rares secondaires à des anomalies génétiques majeures généralement homozygotes coexistent des hypertriglycéridémies plus fréquentes, mais pouvant être aussi sévères, essentiellement dues à des facteurs environnementaux (alimentation déséquilibrée, sédentarité, alcoolisme, insulino-résistance, certains traitements) associés à des anomalies génétiques plus mineures ou non retrouvées. De nouvelles thérapeutiques comme par exemple les oligonucléotides anti-sens de l'apoC-III sont également en développement là aussi dans les hypertriglycéridémies génétiques les plus sévères.

.....

.....

.....

.....

## ... des obésités

### Apports de la génétique dans les obésités

Maithé Tauber

Centre de référence du Syndrome de Prader-Willi et autres syndromes avec troubles du comportement alimentaire

Devant une obésité d'apparition précoce et/ou sévère et/ou intégrée à un syndrome neurodéveloppemental ou malformatif la recherche d'une obésité de cause génétique doit être systématique.

Les obésités de cause génétique sont classées en obésités non syndromiques le plus souvent monogéniques et fréquemment liées à un déficit de la voie mélanocortine et en obésités syndromiques (qui peuvent être aussi monogéniques) et sont souvent intégrées à un trouble du neurodéveloppement avec déficit intellectuel.

L'outil « Obsgen » créé par l'équipe de La Pitié Salpêtrière et Trousseau avec la participation du centre de référence et le soutien de FORCE va être bientôt mis en ligne pour aider au diagnostic clinique et orienter la recherche génétique. Cet outil permettra d'orienter vers un diagnostic ou un groupe de pathologies et d'aider à cibler les demandes d'analyses génétiques et les laboratoires en charge de cette analyse.

Il est important aujourd'hui plus qu'hier de faire un diagnostic car des thérapeutiques ciblées et prometteuses sont en cours de développement et pourront permettre une efficacité bien supérieure aux prises en charge actuelle

Deux exemples :

- Le Syndrome de Prader-Willi et apparentés pour lesquels le diagnostic précoce permet de prévenir l'obésité et des traitements physiopathologiques sont en cours ciblés sur le système ghreline et l'ocytocine et d'autres thérapeutiques prometteuses
- Les déficits de la voie mélanocortine : Mutations du MC4R, de la leptine et de son récepteur, PC1, POMC pour lesquels une thérapeutique de substitution pourrait être proposée par la leptine et un analogue de la mélanocortine le setmelanotide.

## SESSION 5 : Oncogénétique pour le praticien

### Adénomes hypophysaires génétiquement induits

Paysage génétique des adénomes hypophysaires

Dr Peter Kamenický

*Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, CRMR de l'Hypophyse, Hôpital Bicêtre, et Faculté de Médecine, Université Paris-Sud et Inserm Unité 1185, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France.*

Dans cette présentation, nous allons discuter les facteurs génétiques pouvant promouvoir la tumorigenèse hypophysaire. Ces événements peuvent survenir au sein de la tumeur (atteinte somatique), en post-zygotique ou au sein de la lignée germinale. Des mutations somatiques du gène *GNAS1* sont présentes dans 30 à 40% des adénomes somatotropes sporadiques. Ces mutations conduisent à l'activation de l'adénylate cyclase, à la production d'AMPc et, à une hypersécrétion de GH et à la prolifération des cellules somatotropes. Le gène *GNAS* peut également faire l'objet de mutations post-zygotiques s'exprimant en mosaïque, conduisant ainsi au syndrome de McCune-Albright. Le rôle prépondérant de la voie de l'AMPc –PKA dans la tumorigenèse somatotrope est ensuite documenté par les mutations germinales inactivatrices du gène *PRKAR1A*, codant pour la sous-unité régulatrice  $1\alpha$  de la PKA, chez les patients atteints d'un complexe de Carney. Les mutations germinales inactivatrices du gène de la ménine (*MEN1*), et plus rarement, du gène *CDKN1B*, prédisposent aux syndromes de néoplasies endocriniens multiples. Des mutations germinales hétérozygotes du gène *AIP* ont été identifiées dans les familles présentant une prédisposition aux adénomes hypophysaires isolés (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPA), mais également chez les sujets avec des adénomes sporadiques. Les tumeurs des sujets mutés sont plus volumineuses, plus invasives et sont le plus souvent des adénomes à GH et/ou PRL. Ces traits phénotypiques sont ainsi associés à une fréquence plus importante des mutations d'*AIP* chez les patients ayant un acromégalogigantisme. Récemment, des microduplications du locus chromosomique Xq26.3, comportant le gène *GPR101* ont été identifiées chez des patients présentant un gigantisme ayant débuté très tôt dans l'enfance, dû à un macro-adénome somatotrope. Finalement, des mutations du gène *USP8* aboutissant à une signalisation excessive du récepteur d'EGF dans les cellules corticotropes, et ayant pour conséquence une hypersécrétion d'ACTH avec un développement d'adénomes, complètent le paysage génétique des adénomes hypophysaires.

## Facteurs pronostiques des tumeurs hypophysaires

Pr Gérald Raverot

*Hospices Civils de Lyon Université Lyon 1*

Les tumeurs hypophysaires ont très longtemps été considérées comme bénignes et ce malgré la survenue fréquente de récurrence tumorale, de résistances aux traitements médicamenteux et même dans d'exceptionnels cas de survenue de métastases dans le cadre de carcinomes hypophysaires. Récemment a donc été reconnu la nécessité de classer les adénomes hypophysaires comme de réelles tumeurs neuroendocrines (Pit-NET) et les caractéristiques cliniques ont permis l'identification d'un groupe de tumeurs dites agressives (APT) et de carcinomes hypophysaires (PC).

Cette vision « oncologique » récente a permis d'identifier, en plus de facteurs cliniques (jeune âge, taille des tumeurs), des facteurs radiologiques (invasivité tumorale) et histopathologiques pronostiques (type histologiques et marqueurs de prolifération des Pit- NET).

Toutefois malgré les similitudes pathologiques entre les tumeurs hypophysaires agressifs (APT) et les carcinomes hypophysaires (PC), les mécanismes moléculaires associés à l'agressivité ou à la malignité ne des Pit-NET ne sont toujours pas identifiés. Les mutations génomiques responsables des formes familiales de tumeurs hypophysaires (*NEM1* ; *AIP* ....) peuvent être associées à un certain degré de résistance aux traitements médicaux, mais ces gènes impliqués dans la tumorigenèse hypophysaire ne semblent pas associés à un comportement potentiellement agressif ou malin.

Différentes approches ont été mises au point pour identifier les mécanismes moléculaires associés à l'agressivité tumorale. Cependant, en raison du nombre limité de modèles animaux, la plupart des études sont basées sur la comparaison entre tumeurs bénignes et tumeurs agressives ou carcinomes. Des études multi-omics à partir modèles animaux et de tumeurs Pit-NET humaine à prolactine nous ont permis d'identifier des voies dérégulées communes associées à l'invasion et à la prolifération spécifiques des tumeurs agressives. Ces résultats étaient toutefois limités à un seul sous type de Pit-NET nous ont encouragé à poursuivre nos travaux sur de plus grandes cohortes de patients à la recherche de facteurs pronostiques moléculaires. Nous avons procédé à une analyse CGH d'une cohorte de près de 200 tumeurs de chaque type tumoral à la recherche les altérations génomiques associées à l'agressivité ou à la malignité. Nos résultats seront discutés à la lumière des publications récentes d'autres groupes ayant également réalisé des études similaires. Les résultats communs de toutes ces études sont l'association entre la présence d'altérations génomiques et des sous-types de tumeurs (PitNET fonctionnel ou non fonctionnel), mais aucune altération pronostique spécifique n'a pu être décrite à ce jour en dehors du groupe des prolactinomes.

## Génétique des tumeurs surrenaliennes

Oncogénétique pour le praticien : Génétique des tumeurs surrenaliennes

Guillaume Assié

Service d'Endocrinologie, Hôpital Cochin, Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Institut Cochin, Inserm U1016 CNRS 8104 Université Paris Descartes-Université de Paris

Les tumeurs surrenaliennes se classent en plusieurs catégories : adénomes, hyperplasies, corticosurrenalomes, métastases, phéochromocytomes et tumeurs plus rares. Le diagnostic repose sur l'aspect d'imagerie, l'hormonologie et l'histologie. Pour chaque type tumoral, une réflexion génétique spécifique s'impose :

- Adénomes de la corticosurrenale : sauf contexte syndromique rare, on ne recherche pas de prédisposition germinale devant un adénome (notamment un incidentalome car 5% de la population). Des mutations somatiques fréquentes sont connues : mutations impactant le calcium intracellulaire (KCNJ5, autres) dans les adénomes de Conn, PRKACA dans les adénomes cortisoliques, et CTNNB1 dans les adénomes non fonctionnels. L'impact clinique n'est pas évident (essais en cours).
- Hyperplasies et dysplasies corticosurrenaliennes : l'atteinte bilatérale fait rechercher une prédisposition germinale : ARMC5 dans les hyperplasies macronodulaires, PRKAR1A dans les dysplasies micronodulaires pigmentées, sans oublier les blocs enzymatiques congénitaux méconnus.
- Corticosurrenalomes : 90% des formes pédiatriques sont mutés TP53 en germinal (Li-Fraumeni), contre 3-5% chez l'adulte. Des mutations de gènes « mismatch-repair » sont également retrouvées dans 3-5% des cas. Le dépistage systématique est discuté. Au niveau somatique, des approches génomiques distinguent deux types, au pronostic très différent (présentera certainement un intérêt clinique).
- Phéochromocytomes et paragangliomes : deux types génomiques sont décrits, « Cluster 1 » (mutations SDHx, VHL ... ; signature "pseudo-hypoxique"), et Cluster 2 (mutations NF1, RET, ...). Ces mutations sont germinales ou somatiques. 30% des mutations sont germinales. En conséquence, tout phéochromocytome nécessite une exploration génétique (panel NGS).

En conclusion, le génotypage est orienté par la caractérisation fine des tumeurs.

.....

.....

.....

## SESSION 6 : L'épigénétique en pratique

### Epigénétique et retards de croissance intra-utérins

Dr Frédéric Brioude

*Explorations Fonctionnelles Endocriniennes et Biologie Moléculaire, Hôpital Trousseau, Paris  
Inserm UMR\_S938, Centre de Recherche Saint Antoine, Paris  
Sorbonne Université, Paris*

L'épigénétique correspond aux modifications de la chromatine (dont la méthylation de l'ADN), ne modifiant pas la séquence de l'ADN, et régulant l'expression des gènes. La majorité des gènes s'expriment de façon équivalente à partir des deux allèles. Cependant, certains gènes « soumis à empreinte » s'expriment de façon mono-allélique, à partir de l'allèle paternel ou maternel. Ils sont impliqués dans la croissance, la puberté, le métabolisme et le neurodéveloppement. Tout déséquilibre dans l'expression de ces gènes peut aboutir à des « pathologies liées à l'empreinte ». Bien que distincts sur le plan moléculaire, ces syndromes présentent un chevauchement clinique.

La région 11p15 contient notamment IGF2 qui stimule la croissance fœtale, exprimé à partir de l'allèle paternel. Le syndrome de Silver Russell (SRS) est un syndrome de restriction de croissance fœtale et postnatale, avec périmètre crânien conservé, et des difficultés alimentaires. Une anomalie de méthylation de la région 11p15 est identifiée chez environ 50% des patients à l'origine d'une perte d'expression d'IGF2, à l'origine du retard de croissance.

La région 14q32 contient également des gènes soumis à empreinte parentale dont DLK1, exprimé à partir de l'allèle paternel. Le syndrome de Temple est un syndrome proche du SRS, avec hypotonie néonatale et puberté précoce. Ce syndrome est causé par des anomalies (délétion, disomie uniparentale maternelle, anomalie de méthylation) de la région 14q32. Les anomalies de méthylation de cette région entraînent une perte d'expression des gènes paternels, et une surexpression des gènes maternels. Cette augmentation des gènes maternels modifie l'expression des gènes de la région 11p15 dont IGF2 et des gènes dans la région 15q11-q13 affectée dans le syndrome de Prader-Willi.

Ce phénomène illustre la notion de réseau de gènes soumis à empreinte, où la modification de l'expression des gènes dans une région est capable d'affecter l'expression dans d'autres régions. Ceci explique, au moins en partie, le chevauchement clinique observé entre ces différents syndromes.



## SESSION 7 : Génétique et thérapeutique

### Traitement périnatal des blocs enzymatiques

Traitement périnatal des Hyperplasies Congénitales des Surrénales par déficit en 21-Hydroxylase

Véronique Tardy-Guidollet<sup>1,a</sup>, Claire-Lise Gay<sup>2,a</sup>

*Aude Brac de la Perrière<sup>3,a</sup>, Daniela Gorduza<sup>4,a</sup>, Rita Menassa<sup>1,a</sup>, Carine Villanueva<sup>2,a</sup>, Patricia Bretones<sup>2,a</sup>, Emilie Doye<sup>2,a</sup>, Claire Bouvattier<sup>2,b</sup>, Françoise Paris<sup>2,c</sup>, Maryse Cartigny<sup>2,d</sup>, Lise Duranteau<sup>3,b</sup>, Yves Morel<sup>1,a</sup>, Pierre Mouriquand<sup>4,a</sup>, Cyril Amouroux<sup>2,c</sup>, Nicolas Kalfa<sup>4,c</sup>, Rémi Besson<sup>4,d</sup>, Ingrid Plotton<sup>1,a</sup>*

*(Laboratoire Endocrinologie Moléculaire<sup>1</sup>, Endocrinologie pédiatrique<sup>2</sup>, Endocrinologie adulte<sup>3</sup> Chirurgie pédiatrique<sup>4</sup>)*

*Hospices Civils de Lyon<sup>a</sup>, Hôpital Bicêtre Paris<sup>b</sup>, CHU Montpellier<sup>c</sup>, CHU de Lille<sup>d</sup>*

*Centre de référence du Développement Génital DEV-GEN*

La prise en charge prénatale proposée aux couples à risque d'enfant atteint de forme classique de déficit en 21-hydroxylase est standardisée en France (1) et doit être effectuée en CHU par une équipe multidisciplinaire en lien avec le Centre de Référence. Un conseil génétique doit être réalisé avant toute grossesse. La détermination précoce du sexe fœtal sur sérum maternel permet de ne proposer un traitement prénatal par Dexaméthasone qu'en cas de fœtus féminin. Pour éviter ou limiter la masculinisation des organes génitaux (enjeu majeur alors que la chirurgie des OGE sans consentement de l'enfant est remise en question), le traitement doit débuter avant 6 SG (8 SA). Le rapport bénéfices/ risques du traitement prénatal fait l'objet de débats notamment car les filles non atteintes (3 cas sur 4) y sont exposées jusqu'au diagnostic prénatal (9SG ou 11 SA). L'hyperandrogénie fœtale risque d'entraîner une masculinisation du comportement et des troubles psychologiques (2) alors que l'exposition fœtale à la dexaméthasone pourrait induire des troubles neurocognitifs qui restent débattus (3-4) (PHRC en cours) et des troubles métaboliques à confirmer. Hyperandrogénie et Dexaméthasone seraient responsables de modifications épigénétiques (5-6). Le diagnostic prénatal non-invasif est une piste pour ne plus traiter les filles indemnes mais difficiles à mettre en place (précocité du test, complexité du gène) (7).

A la naissance, les particularités du traitement des filles atteintes traitées en anténatal sont peu documentées. Une étude rétrospective nationale semble indispensable pour préciser posologie et timing de mise en route du traitement.

## Références

- 1- Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, David M<sup>†</sup>, Bouvattier-Morel C, Baumann C, Houang M, Lorenzini F, Philip N, Odent S, Guichet A, and Morel Y: New Management Strategy of Pregnancies at Risk of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Fetal Sex Determination in Maternal Serum: French Cohort of 258 Cases (2002–2011), JCEM 2014, vol 99(4), 1180–1188.
- 2- Engberga H, Butwickac A, Nordenström A, Hirschbergf AL, Falhammarh H, Lichtenstein P, Nordenskjöldf A, Friséna L, Landén M. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. *Psychoneuroendocrinology* 60 (2015) 195–205.
- 3- Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *JCEM* 2007 Feb;92(2):542-8.
- 4- Karlsson L, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment in the context of at risk CAH pregnancies: Long-term behavioral and cognitive outcome. *Psychoneuroendocrinology* 91 (2018) 68–74
- 5- Holterhus PM, Bebermeier JH, Werner R, Demeter J, Richter-Unruh A, Cario G, Appari M, Siebert R, Riepe F, Brooks JD, Hiort O. Disorders of sex development expose transcriptional autonomy of genetic sex and androgen-programmed hormonal sex in human blood leukocytes. *BMC Genomics*. 2009 Jul 1;10:292.
- 6- Karlsson L, Barbaro M, Ewing E, Gomez-Cabrero D, Lajic S. Epigenetic Alterations Associated With Early Prenatal Dexamethasone Treatment. *J Endocr Soc*. 2018 Dec 12; 3(1):250-263.
- 7- New Maria L., Tong Yu K., Yuen T, Jiang P, Pina C, Allen Chan K.C., Khattab A, Gary J.W. Liao JW, Yau M, Kim S-M, Rossa, W. K. Chiu, Sun L, Zaidi M, and Dennis Lo Y. M.: Non invasive Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Cell-Free Fetal DNA in Maternal Plasma, *JCEM* 2014 Jun;99 (6):E1022-30.

## Espoirs thérapeutiques dans les maladies rares

### Professeur Nicolas Lévy, MD, PhD

*Directeur de l'unité U1251-MMG « Marseille Medical Genetics Center », Inserm-Aix Marseille Université, Marseille Directeur du département de Génétique médicale, CHU Timone, AP-HM, Marseille Porteur du projet d'institut GIPTIS « Genetics Institute for Patients Therapies Innovation & Science »*

Les maladies rares représentent un groupe important et hétérogène de plus de 8000 affections touchant 3 millions d'individus en France, 30 Millions en Europe et 50 Millions dans l'espace Méditerranéen. Généralement d'origine génétique, chroniques, graves et potentiellement mortelles, la plupart d'entre elles entraîne des handicaps majeurs et parfois la mort prématurée sans aucune option thérapeutique. L'âge d'apparition se situe souvent au cours de l'enfance ou de l'adolescence, mais de nombreux cas sont révélés chez l'adulte. Les progrès récents de la génomique ont permis des avancées majeures au cours des dernières années puisque les gènes et mutations responsables sont détectables dans plus de la moitié des cas. Certes, moins de 5% des malades bénéficie déjà d'un traitement adapté, mais il semble évident que l'accélération des développements thérapeutiques sera la prochaine révolution du domaine.

Cette évidence repose sur des constats et des études thérapeutiques pré-cliniques et cliniques, utilisant des approches pharmacologiques que les









# **- MERCI A NOS PARTENAIRES -**

**ARARD**

**LABORATOIRES GENEVRIER**

**HRA PHARMA**

**IPSEN PHARMA**

**ISIS DIABETE**

**LILLY FRANCE**

**MERCK SERONO**

**NHC SAS**

**NOVO NORDISK**

**ORKYN SA PHARMADON**

**PFIZER**

**SANDOZ**