

Endocrinologie-diabétologie pédiatrique : quoi de neuf ?

Chaque année, les articles foisonnent dans le domaine de l'endocrinologie et diabétologie pédiatrique. Cette année, la génétique est plus que jamais présente, et nous éclaire de plus en plus sur les mécanismes responsables des dysfonctionnements hormonaux. La revue non exhaustive de la littérature de fin 2013-début 2014 ci-dessous tente de mettre en exergue les articles les plus pertinents de cette année, notamment en termes de retentissement sur notre pratique au quotidien.



→ M. CASTANET

Unité d'Endocrinologie et Diabétologie pédiatrique, Département de Pédiatrie, CHU Charles-Nicolle, ROUEN.

Thyroïde

1. Hypothyroïdie congénitale : enfin un consensus européen sur la prise en charge [1]

L'hypothyroïdie congénitale est une pathologie dépistée par le fameux "Guthrie" ou buvard, réalisé dans les maternités le plus souvent à 3 jours de vie.

Cette pathologie touche maintenant plus de 1/3 000 nouveau-nés avec une incidence en augmentation constante depuis quelques années. La prise en charge en termes d'examen complémentaires, de recherche étiologique, de traitement et de suivi a évolué avec le recul et les nouvelles connaissances acquises dans ce domaine. Ainsi, après près de 35 ans de dépistage systématique en France, ce guide permettra à chacun d'entre nous d'offrir au patient et à sa famille une prise en charge

uniciste, au moins dans ses "grandes lignes". Est soulignée dans ce guide notamment la prise en charge d'une femme porteuse d'une hypothyroïdie congénitale au moment de la grossesse afin d'éviter les sous-dosages et/ou surveillance échographique insuffisante pouvant entraîner des conséquences sur le nouveau-né, parfois catastrophiques.

Deux autres articles traitent de la prise en charge et du suivi de l'hypothyroïdie congénitale. Dans le premier, Bongers-Schokking *et al.* mettent en garde quant au risque de surdosage en L-thyroxine dans les 2 premières années de la vie qui pourrait être néfaste sur le développement neurologique des enfants (étude du QI à 11 ans chez 61 enfants porteurs d'hypothyroïdie congénitale) [2].

Dans le deuxième article, l'équipe française du Pr Léger rapporte des baisses de l'audition et surdités plus fréquentes à l'âge adulte chez les patients dépistés et traités dans les premières années du dépistage. Une surveillance attentive de l'audition avec éventuellement un audiogramme devrait donc à présent se faire chez ces patients [3].

2. La carence iodée : toujours un problème de santé publique même dans les pays développés

La carence en iode est connue de longue date pour être responsable d'hypothyroïdie en période néonatale avec de possibles conséquences délétères sur

le développement neurologique. Une large étude prospective démontre cette année l'effet délétère de la carence en iode durant le 1^{er} trimestre de grossesse sur le QI des enfants de 8-9 ans, insistant ainsi sur ce problème de santé publique et la nécessité d'une supplémentation iodée chez la femme enceinte même dans les pays développés [4].

3. Génétique des hypothyroïdies congénitales : encore du nouveau...

Depuis quelques années, les causes moléculaires des hypothyroïdies congénitales sont de mieux en mieux étudiées même si toutes sont encore loin d'être élucidées.

Cette année, trois articles originaux peuvent être cités ici. Le premier étudie le gène *Nkx2.1* chez 101 cas index et rapporte l'implication de ce gène dans près d'un quart des cas en élargissant le phénotype au retard de croissance et aux anomalies cardiaques congénitales associées aux hypothyroïdies congénitales [5].

Le deuxième s'intéresse à la pendrin et identifie pour la première fois, à l'aide des techniques d'*exome sequencing*, une mutation homozygote du gène *SLC26A4* chez des patients porteurs d'une hypoplasie de la glande thyroïde sans surdité associée, suggérant un effet apoptique de la pendrin sur le tissu thyroïdien [5].

Enfin, le dernier article français fait état d'une nouvelle mutation de *FOXE1*, cette fois activatrice sur l'expression des gènes thyroïdiens (thyroperoxydase et thyroglobuline) chez un patient porteur d'une hypothyroïdie congénitale secondaire à une athyréose associée à une fente palatine (syndrome de Bamforth-Lazarus), alors que les rares mutations rapportées jusqu'à présent étaient toutes inhibitrices, ce qui rend maintenant plus complexe les explications physiopathologiques [7].

Croissance

1. Hormone de croissance : un effet musculaire bénéfique ?

Si l'hormone de croissance a été utilisée comme dopant chez les athlètes, ce n'est pas par hasard ; en effet, elle est connue pour augmenter la force musculaire, mais est-ce vrai en cas de pathologie musculaire ?

Deux articles traitent de ce sujet cette année dans le domaine de l'endocrinologie.

>>> Le premier s'intéresse aux patients atteints du syndrome de Prader-Willi, syndrome responsable notamment d'une obésité et d'une hypotonie. Si le traitement par hormone de croissance (GH) est maintenant bien admis chez ces enfants, il est plus discuté chez les adultes atteints de ce syndrome. Cet article rapporte un effet bénéfique du traitement chez 15 adultes à la fois sur le tonus musculaire mais également sur la composition corporelle, sans effet néfaste sur la régulation glycémique, ce qui incite à poursuivre ce traitement à l'âge adulte [8].

>>> La deuxième étude s'intéresse aux patients traités par corticoïdes au long cours, traitement dont on connaît les effets délétères sur la croissance et le muscle. Afin de savoir si l'hormone de croissance (GH) pouvait avoir un effet bénéfique chez des enfants de petite taille traités par corticothérapie au long cours, 30 enfants ont été enrôlés dans un essai français (dose moyenne de GH de 0,065 mg/kg/j). Un effet bénéfique de la GH a été montré sur la croissance et la masse maigre. Cependant, les résultats sur le muscle sont encore très discutables, possiblement du fait de l'hétérogénéité des pathologies sous-jacentes et de l'âge des enfants inclus. Toutefois, cette étude ouvre un champ thérapeutique à explorer dans les années à venir [9].

2. L'hormone de croissance peut-elle prévenir le diabète auto-immun ?

Cette question paraît de prime abord surprenante. Toutefois, de nombreux arguments plaident maintenant en faveur d'une relation étroite entre immunité et système neuroendocrine, relation complexe encore à l'étude.

L'hormone de croissance, au-delà de son rôle sur la croissance et le métabolisme, exerce également des effets dans le système immunitaire en régulant notamment la prolifération des cellules T et B, la synthèse d'immunoglobulines et la maturation des cellules myéloïdes progénitrices.

Une récente étude dans un modèle murin semble maintenant montrer un rôle protecteur de la GH sur la cellule β , réduisant notamment son apoptose et stimulant ses capacités prolifératives, prévenant ainsi le diabète auto-immun [10]. Si cette perspective paraît très attractive, ce modèle murin n'est pas le reflet complet de ce qui se passe chez l'homme, et il est bien sûr prématuré de spéculer sur un tel traitement dans la prévention du diabète en clinique. Toutefois, on attend maintenant avec impatience des études chez l'homme.

3. Axe somatotrope, surpoids, syndrome métabolique et stéatose hépatique non alcoolique (NASH)

Pourquoi grossissons-nous quand nous mangeons ? Cette question relativement naïve a peut-être maintenant une explication physiopathologique plus complexe qu'il n'y paraît. L'étude des souris obèses et du tissu adipocytaire humain de sujets obèses a permis de mettre en évidence l'implication du récepteur IGF1/IGFBP4 présent à la surface des adipocytes et du couple IGF1/IGFBP4, modulé par le signal nutritionnel, sur l'expansion des cellules adipocytaires. Cette étude confirme ainsi que l'adipocyte est une cellule endocrine à part

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

entière, et offre une nouvelle cible thérapeutique pour améliorer le syndrome métabolique des sujets obèses [11].

Le couple IGF1/GH est également connu pour jouer un rôle dans le développement et la progression des lésions de NASH. Cependant, aucun facteur biologique n'a jusqu'à présent été identifié pour permettre d'estimer le risque de développer de telles lésions chez les patients obèses.

Une étude italienne vient rapporter chez plus de 100 enfants obèses dont 14 atteints de NASH une corrélation inverse entre le taux d'IGF1 et la sévérité des lésions hépatiques, alors que le taux d'IGF2 pourrait prédire le degré de fibrose et le rapport IGF1/IGFBP-3, le degré d'inflammation hépatique [12]. Ces observations intéressantes méritent bien sûr d'être confirmées à plus large échelle.

L'insuline pourrait-elle réduire la mortalité et la morbidité des prématurés? Cette question se justifie totalement lorsque l'on sait que la morbidité des prématurés est en lien avec les taux bas d'IGF1 et que l'insuline stimule la production hépatique d'IGF1. Basée sur cette hypothèse, près de 300 prématurés (poids naissance < 1500 g) ont été enrôlés dans une vaste étude multicentrique anglaise, visant à étudier les effets métaboliques d'un traitement par insuline par voie intraveineuse en continue dès les premiers jours de vie pendant 1 semaine. Cet essai a permis de mettre en évidence une augmentation du taux d'IGF1 entre le 8^e et le 28^e jour et un risque d'hyperglycémie et de maladie pulmonaire chronique majoré chez les sujets qui avaient le taux le plus bas d'IGF1.

Aussi, ce traitement pourrait s'envisager à plus large échelle afin de confirmer ses effets bénéfiques et d'étudier notamment ses effets sur la production endogène d'insuline [13].

Squelette et métabolisme phosphocalcique

1. Les bisphosphonates : un nouvel espoir pour une administration orale chez l'enfant ?

Deux études multicentriques rapportent cette année des essais thérapeutiques avec des bisphosphonates oraux dans les fragilités osseuses chez l'enfant.

>>> Dans la première étude, italienne, un traitement par alendronate est testé chez plus de 100 enfants atteints de mucoviscidose avec déminéralisation osseuse secondaire persistante malgré un apport de calcium et vitamine D suffisant. Le résultat sur l'amélioration de la densité osseuse ne fait aucun doute (+16,3 % vs + 3,1 % dans le groupe placebo), au terme d'un an de traitement. Toutefois, l'effet protecteur sur les fractures n'est pas rapporté [14].

>>> La deuxième étude s'intéresse au traitement par risendronate (2,5 ou 5 mg) chez une centaine d'enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite. Si ce traitement entraîne également une augmentation significative de masse osseuse (+16,3 % vs + 7,6 % dans le groupe placebo), il apparaît également bénéfique sur le risque de fractures qu'il permet de réduire nettement (31 % de fractures dans le groupe traité vs 49 % dans le groupe placebo) au bout d'un an, effet bénéfique également prolongé au-delà de la première année [15].

>>> Aucun effet secondaire majeur n'est rapporté dans ces deux études, permettant d'espérer une généralisation à court terme des formes orales de bisphosphonate chez l'enfant.

>>> Toutefois, des études à plus large échelle sont au préalable requises afin de bien mettre en balance le rapport bénéfique/risque.

2. Autre espoir thérapeutique chez les patients atteints de rachitisme hypophosphatémique lié à l'X : le RNK23 ?

Les rachitismes hypophosphatémiques (RVR) ont été nettement améliorés depuis les traitements par vitamine D et la supplémentation en phosphore; cependant, ce traitement "conventionnel" reste encore non optimal. Quinze ans après sa découverte, le FGF23 apparaît comme un axe thérapeutique prometteur du fait de son rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique et la formation osseuse. Dans le RVR lié à l'X, ont été montrés des taux circulants de FGF23 très élevés, et récemment vient d'être développé un anticorps anti-FGF23 (KRN23) – administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée – qui semble efficace à court terme sur l'hypophosphatémie chez 38 adultes atteints de RVR, et ce sans effets secondaires majeurs [16]. Aussi, les effets à plus long terme et les essais en pédiatrie sont maintenant attendus avec impatience avant de pouvoir offrir ce traitement chez nos enfants atteints de RVR.

3. Et encore des nouveaux gènes dans le métabolisme phosphocalcique

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est un groupe hétérogène de maladies génétiques caractérisées par une fragilité osseuse, une faible masse osseuse et une tendance aux fractures de sévérité variable. Cinq formes cliniques différentes d'OI ont été identifiées selon la sévérité de la maladie. Dans 95 % des cas, l'OI est due à des mutations des gènes *COL1A1* et *COL1A2* (17q21.33 et 7q21.3), codant pour les chaînes alpha1 et alpha2 du collagène de type 1, mutations qui se transmettent de manière autosomique dominant. Il existe aussi des formes plus rares autosomiques récessives, dues à des mutations des gènes *LEPRE1*, *CRTAP*, et *PPIB* (1p34.1, 3p22 et 15q21-q22). Cette année un

nouveau gène, le *PLS3* codant pour la plastin 3, vient d'être identifié par analyse de *linkage* dans cinq familles, venant ainsi expliciter les ostéogénèses liées à l'X. Les études effectuées sur le *zebrafish* confirment l'implication de cette protéine dans la régulation du métabolisme osseux; mais des études complémentaires sont nécessaires pour bien en comprendre le mécanisme [17].

Les hypercalcémies hypocalciuriques familiales (FHH) et les hypocalcémies dominantes autosomiques (ADH) sont deux pathologies en miroir fréquemment en lien avec des mutations du calcium *sensor* (CASR), dans un cas mutation activatrice et dans l'autre inhibitrice. Toutefois, ces mutations ne sont pas retrouvées dans 100 % des cas et, l'année dernière, un partenaire du calcium *sensor* (AP2S1) avait ainsi été retrouvé mis en cause dans certains cas. Cette année, par une approche gène candidat, des mutations d'un autre partenaire (*Gα11*) codant pour une sous-unité de la protéine G impliquée dans le signal du calcium *sensor* (GNA11) ont été identifiées chez certains patients atteints de cette affection [18]. En parallèle, un deuxième groupe a pointé également ce nouveau gène dans les ADH grâce à une approche plus large de type *genome-wide sequencing* [19], entérinant ainsi cette découverte majeure pour le diagnostic prénatal et la prise en charge néonatale de ces pathologies familiales.

Hypophyse et neuroendocrinologie

1. De nouveaux gènes dans l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les nouvelles techniques de génétique humaine, telles que l'homozygotie *mapping* et/ou l'*exome sequencing*, ont permis cette année d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ainsi, grâce à ces méthodes, l'identification de mutations des gènes codant pour les protéines RNF216 et OTUD4 dans un syndrome particulier associant hypogonadisme hypogonadotrope, ataxie, démence et/ou dysarthrie (appelé syndrome de Gordon Holmes) a permis de découvrir l'importance des mécanismes d'ubiquitination dans le système reproductif [20].

De manière similaire, l'étude d'un autre syndrome surprenant associant hypopituitarisme, microcéphalie post-natale et anomalies visuelles et rénales a permis d'identifier un nouveau facteur de transcription ARNT2, exprimé dès 8 semaines de gestation dans le cerveau et l'hypophyse. Ce facteur vient ainsi s'ajouter à une liste déjà conséquente (*Hesx1*, *BMP4*, *OTX2*, *SOX2*, etc.) de facteurs impliqués dans la croissance post-natale, les voies optiques et le développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire [21].

Enfin, pour la première fois cette année, une mutation hétérozygote perte de fonction dans le gène codant pour le récepteur de la prolactine a été identifiée dans un cas familial d'hyperprolactinémie non tumorale. Dans ces cas, la cause exacte de la galactorrhée, de l'oligoménorrhée et de l'infertilité associée à l'hyperprolactinémie reste maintenant à élucider [22].

2. Micro-ARN et fertilité

Depuis quelques années, à côté de la génétique mendélienne classique, se développe l'étude de petits ARN non codants appelés micro-ARN qui a permis de révéler un nouveau champ de la génétique post-transcriptionnelle impliquée dans de nombreuses pathologies notamment endocriniennes.

Le rôle de ces micro-ARN dans le domaine de la reproduction n'avait jusqu'alors pas été exploré. C'est chose faite à présent avec le groupe japonais

d'Hasuwa *et al.*, qui montre pour la première fois à l'aide de souris *knock-out* (KO) que deux micro-ARN – miR-200b et miR-429 – sont impliqués dans les phénomènes d'ovulation et de fertilité. Ces deux micro-ARN, exprimés dans l'hypophyse, semblent jouer un rôle sur la synthèse et la sécrétion de LH via leur action sur leur gène cible *Zeb1*, expliquant de ce fait l'anovulation des souris femelles KO [23].

Cette étude identifie ainsi le gène *Zeb1* comme une nouvelle cible pharmacologique potentielle pour moduler l'activité de l'axe gonadotrope.

Puberté et fertilité

1. Puberté précoce centrale : une pathologie génétique ?

Les pubertés précoces centrales se rencontrent de plus en plus fréquemment notamment chez la fille, pourquoi ? Quels facteurs règlent le *timing* de la puberté chez l'homme ? À côté des facteurs environnementaux, de nombreux arguments plaident en faveur de facteurs génétiques, mais peu avaient été identifiés jusqu'à présent. Cette année, une approche *exome sequencing* chez 40 sujets issus de 15 familles présentant des pubertés précoces a permis d'identifier quatre mutations hétérozygotes dans un nouveau gène *MRKN3* chez 15 de ces sujets. Ce gène semble soumis à empreinte paternelle, les mutations étant constamment héritées du père. De manière intéressante, ce gène est localisé dans la région responsable du syndrome de Prader-Willi, et pourrait ainsi expliquer les anomalies gonadotropes observées dans ce syndrome [24].

2. Faut-il traiter les pubertés précoces idiopathiques : effet à long terme sur la fertilité ?

Cette question légitime reste récurrente chez les parents en cas de puberté

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

précoce, l'indication du traitement freinateur restant essentiellement guidé par le pronostic statural (p. ex. accélération de la vitesse de croissance et avance de maturation osseuse). Une large étude israélienne a tenté de répondre à cette question en comparant de manière rétrospective le devenir de 214 femmes qui avaient présenté une puberté précoce (dont 135 traitées par analogues de la LHRH) et 446 femmes contrôles entre la 3^e et la 5^e décade. Si l'hyperandrogénie se voit plus fréquemment dans le premier groupe, les femmes qui ont eu une puberté précoce freinée semble avoir moins de problèmes de fertilité, comparées aux femmes qui ont présenté une puberté précoce non traitée [25].

Ainsi, le traitement apparaît plutôt comme bénéfique à long terme, ce qui est relativement rassurant pour notre pratique au quotidien.

3. L'ostéocalcine : quand les questions sur l'os et la fertilité se rejoignent

L'ostéocalcine est une hormone sécrétée par les ostéoblastes. Son dosage est utilisé généralement pour appréhender le renouvellement osseux, notamment dans les cas d'ostéopénie chez l'enfant. Son rôle dans le système reproductif masculin a été récemment mis en évidence chez la souris. Cette année, une étude franco-américaine a décortiqué ce mécanisme et montré que l'ostéocalcine se fixait dans les testicules au récepteur GPRC6A présents dans les cellules de Leydig et stimulait de ce fait la sécrétion de testostérone chez la souris, mais également chez l'homme, indépendamment de la stimulation par la LH (lutéine hormone). Ces équipes ont de plus identifié deux mutations de GPRC6A chez 2 hommes stériles parmi une soixantaine d'hommes souffrant d'infertilité avec taux bas de testostérone et taux élevé de LH, confirmant donc l'importance de cette voie dans la fonction reproductive de l'homme [26].

Diabète

1. L'ostéocalcine : décidément une hormone centrale en endocrinologie et en diabétologie ?

Si l'ostéocalcine a révélé des fonctions inédites dans le domaine de la fertilité chez l'homme, elle semble une nouvelle fois une hormone clé dans le domaine du diabète. En effet, les souris KO pour son récepteur, le GPRC6A apparaissent intolérantes au glucose du fait d'un défaut de production d'insuline, démontrant ainsi le rôle du couple GPRC6A/ostéocalcine dans la prolifération des cellules β des îlots de Langerhans [27]. Ainsi, l'os semble devenir un organe endocrine à part entière avec comme médiateur clé l'ostéocalcine, potentielle cible thérapeutique à explorer.

2. Comprendre et régénérer les cellules β des îlots de Langerhans

De nombreuses études s'attachent cette année à mieux comprendre les mécanismes responsables de la prolifération des cellules β des îlots, cela afin de mieux cibler les thérapeutiques régénératives dans le diabète auto-immun. Ainsi, outre l'ostéocalcine, la famille des intégrines (notamment $\beta 1$) [28] et le VEGF-A (*vascular endothelial growth factor*), produit par les cellules endocrines des îlots [29], semblent être deux facteurs impliqués dans la prolifération des cellules β des îlots. Ces deux derniers facteurs identifiés grâce aux modèles murins apparaissent donc, là encore, comme potentiellement intéressants pour le traitement du diabète dans le futur. Affaire à suivre.

3. Prédire et prévenir le diabète

Qui ne rêve pas de prévenir cette pathologie chronique pendant sa phase pré-clinique ? Une large étude longitudinale pédiatrique internationale, regroupant plus de 13 000 enfants, a ainsi cherché

à définir le risque de voir apparaître un diabète en fonction du nombre et du taux des anticorps pancréatiques. Cette étude a permis de montrer qu'en cas de séroconversion de plus de deux auto-anticorps, le risque de développer un diabète était de 70 % à 10 ans et de 84 % à 15 ans, le risque étant à moduler en fonction du typage HLA (le génotype HLA DR3-DR4-DQ8 conférant un risque plus important), de l'âge et du sexe (risque plus élevé si l'âge < 3 ans et le sexe féminin). En revanche, le risque est quasi nul en cas d'absence d'auto-anticorps [30].

Une autre approche a visé à étudier 12 gènes de susceptibilité (*INS, ERBB3, PTPN2, IF1H1, PTPN22, KIAA0350, CD25, CTLA4, SH2B3, IL2, IL18RAP, IL10*) dans une cohorte d'enfants de parents diabétiques et à suivre ces patients depuis la naissance. Cette approche a permis de montrer l'importance des variants génétiques de 5 de ces gènes (*INS, IF1H1, CD25, IL2, IL18RAP*) dans le risque et la rapidité de destruction des cellules β une fois le processus auto-immun enclenché [31].

4. Le pancréas artificiel ou boucle fermée : vers une fin heureuse d'une longue histoire ?

Depuis de nombreuses années, les études s'acharnent à simplifier le traitement du diabète de l'enfant, le pancréas artificiel en étant le rêve ultime de chacun. Depuis de nombreuses années, un travail international tente de mettre en place la boucle fermée qui consiste au couplage entre pompe à insuline et capteurs de glycémie, faisant intervenir un algorithme complexe afin d'adapter la dose d'insuline à la glycémie instantanée. L'année dernière, avait été rapportée une première victoire en montrant une amélioration nette de l'équilibre glycémique nocturne chez des enfants en camp de vacances, fruit des premières études extrahospitalières. Cette année, c'est dans des conditions

réelles de vie testées sur une vingtaine de jours chez une quinzaine de sujets diabétiques que cette boucle fermée semble opérationnelle, laissant de fort espoir pour chacun d'entre nous [32]. La boucle fermée enfin pour demain ?

Bibliographie

1. LÉGER J, OLIVIERI A, DONALDSON M *et al.* on behalf of ESPEPES- SLEP-JSPE-APEG-APPEPES-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:363-384.
2. BONGERS-SCHOKKING JJ, RESING WC, DE RIJKE YB *et al.* Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98: 4499-4506.
3. LICHTENBERGER-GESLIN L, DOS SANTOS S, HASSANI Y *et al.* Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:3644-3652.
4. BATH SC, STEER CD, GOLDING J *et al.* Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet*, 2013;382:331-337.
5. THORWARTH A, SCHNITTERT-HUBENER S, SCHRUMPF P *et al.* Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. *J Med Genet*, 2014;51:375-387.
6. KUHNEN P, TURAN S, FROHLER S *et al.* Identification of PENDRIN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:E169-E176.
7. CARRE A, HAMZA RT, KARIYAWASAM D *et al.* A novel FOXE1 mutation (R73S) in Bamforth-Lazarus syndrome causing increased thyroidal gene expression. *Thyroid*, 2014;24:649-654.
8. LAFORTUNA CL, MINOCCI A, CAPODAGLIO P *et al.* Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with prader-will syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:1816-1824.
9. SIMON D, ALBERTI C, ALISON M *et al.* Effects of recombinant human growth hormone for 1 year on body composition and muscle strength in children on long-term steroid therapy: randomized controlled, delayed-start study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:2746-2754.
10. VILLARES R, KAKABADSE D, JUARRANZ Y *et al.* Growth hormone prevents the development of autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013;110:E4619-E4627.
11. GEALEKMAN O, GURAV K, CHOUINARD M *et al.* Control of adipose tissue expandability in response to high fat diet by the insulin-like growth factor-binding protein-4. *J Biol Chem*, 2014;289:18327-18338.
12. CIANFARANI S, INZAGHI E, ALISI A *et al.* Insulin-like growth factor-I and -II levels are associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *J Pediatr*, 2014;165:92-98.
13. BEARDSALL K, VANHAESEBROUCK S, FRYSTYK J *et al.* Relationship between insulin-like growth factor I levels, early insulin treatment, and clinical outcomes of very low birth weight infants. *J Pediatr*, 2014;164:1038-1044 e1031.
14. BIANCHI ML, COLOMBO C, ASSAEL BM *et al.* Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. *Lancet Respir Med*, 2013;1:377-385.
15. BISHOP N, ADAMI S, AHMED SF *et al.* Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013;382: 1424-1432.
16. CARPENTER TO, IMEL EA, RUPPE MD *et al.* Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*, 2014;124:1587-1597.
17. VAN DIJK FS, ZILLIKENS MC, MICHA D *et al.* PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med*, 2013;369:1529-1536.
18. NESBIT MA, HANNAN FM, HOWLES SA *et al.* Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med*, 2013;368:2476-2486.
19. MANNSTADT M, HARRIS M, BRAVENBOER B *et al.* Germline mutations affecting Galpha11 in hypoparathyroidism. *N Engl J Med*, 2013; 368:2532-2534.
20. MARGOLIN DH, KOUSI M, CHAN YM *et al.* Ataxia, dementia, and hypogonadotropism caused by disordered ubiquitination. *N Engl J Med*, 2013;368:1992-2003.
21. WEBB EA, ALMUTAIR A, KELBERMAN D *et al.* ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. *Brain*, 2013;136:3096-3105.
22. NEWBY PJ, GORVIN CM, CLELAND SJ *et al.* Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med*, 2013;369:2012-2020.
23. HASUWA H, UEDA J, IKAWA M *et al.* miR-200b and miR-429 function in mouse ovulation and are essential for female fertility. *Science*, 2013;341:71-73.
24. ABREU AP, DAUBER A, MACEDO DB *et al.* Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*, 2013;368:2467-2475.
25. LAZAR L, MEYEROVITCH J, DE VRIES L *et al.* Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014;80:570-576.
26. OURY F, FERRON M, HUIZHEN W *et al.* Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest*, 2013;123:2421-2433.
27. WEI J, HANNA T, SUDA N *et al.* Osteocalcin promotes beta-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes*, 2014;63:1021-1031.
28. DIAFERIA GR, JIMENEZ-CALIANI AJ, RANJITKAR P *et al.* Beta1 integrin is a crucial regulator of pancreatic beta-cell expansion. *Development*, 2013;140:3360-3372.
29. BRISSOVA M, AAMODT K, BRAHMACHARY P *et al.* Islet microenvironment, modulated by vascular endothelial growth factor-A signaling, promotes beta cell regeneration. *Cell Metab*, 2014;19:498-511.
30. ZIEGLER AG, REWERS M, SIMELL O *et al.* Seropositivity to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*, 2013;309:2473-2479.
31. BONIFACIO E, KRUMSIEK J, WINKLER C *et al.* A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol*, 2014;51:403-411.
32. HOVORKA R, ELLERI D, THABIT H *et al.* Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 2014;37:1204-1211.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.