

# Endocrinologie-diabétologie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ R. COUTANT  
Service Endocrinologie Pédiatrique,  
CHU, ANGERS.

Chaque année, de nouvelles connaissances scientifiques et médicales émergent qui, certainement, influenceront notre pratique à plus ou moins long terme. Vous trouverez ici une sélection de travaux relatifs à l'endocrinologie-diabétologie pédiatrique publiés à la fin 2011 ou durant l'année 2012. Ils ont été classés par thèmes, et appartiennent aussi bien au champ de la clinique qu'à celui de la recherche expérimentale [1].

## Hypophyse : comment former une hypophyse ?

Les deux études indiquées ci-dessous, bien que fondamentales, sont une étape vers une meilleure compréhension de la formation de l'hypophyse ; elles pourraient aboutir à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

### 1. Former l'antéhypophyse à partir de cellules souches embryonnaires

A partir de cellules souches embryonnaires murines, il a été possible de "cultiver" une antéhypophyse fonctionnelle en présence d'agonistes de la signalisation de Sonic Hedgehog (SHH). Le tissu hypophysaire ainsi formé s'est organisé dans les 3 dimensions, les cellules ont été capables de produire de l'ACTH et, sous stimulation de la voie Wnt, de la GH et de la prolactine [2]. Il reste à valider les mêmes expériences chez l'Homme, pour accomplir un premier pas vers le traitement complet des déficits hypophysaires.

### 2. Former un craniopharyngiome en modifiant la voie Wnt

Le craniopharyngiome, dans sa variété adamantineuse, est une tumeur bénigne de la région sellaire-suprasellaire de l'enfant. Il s'associe à un déficit hypophysaire le plus souvent complet, soit d'emblée, soit après traitement. Le traitement est chirurgical, mais la localisation hypothalamique de la tumeur, soit conduit à une chirurgie agressive (avec des lésions hypothalamiques, une obésité, une altération du métabolisme de base et de la tolérance à l'effort, ainsi qu'une forte altération de la qualité de vie), soit aboutit à laisser un reliquat tumoral potentiellement évolutif.

Dans un modèle murin, il a été possible de créer un craniopharyngiome en activant de manière constitutive la voie de signalisation Wnt/bêta-caténine. Cela devrait permettre d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques (autres que la chirurgie), à l'aide de molécules

## En pratique

### COMMENT FORMER UNE HYPHYPHSE ?

Il est possible de former une hypophyse à partir de cellules souches embryonnaires. Un futur traitement des insuffisances hypophysaires ?

capables d'interrompre la signalisation Wnt, susceptibles d'être au préalable testées sur le modèle [3].

## La thyroïde : formation, fonction et action

### 1. Former une thyroïde fonctionnelle à partir de cellules souches embryonnaires

A partir de cellules souches embryonnaires murines, il a été possible de "cultiver" une thyroïde fonctionnelle en présence des facteurs de transcription NKX2.1 et PAX8 (impliqués dans de rares formes d'hypothyroïdie congénitale), et en présence de TSH. Les cellules étaient organisées en follicules, et la greffe de ces structures chez des souris thyroïdectomisées a permis de corriger l'hypothyroïdie, confirmant que la thyroïde cultivée in vitro était bien fonctionnelle [4]. Il reste à valider les mêmes expériences chez l'Homme pour accomplir un premier pas vers le traitement complet des hypothyroïdies congénitales.

### 2. L'hypothyroïdie maternelle est-elle délétère pour le fœtus ?

Plusieurs études ont indiqué que les hypothyroïdies maternelles non traitées

au premier trimestre de grossesse étaient associées à une diminution de quelques points de QI chez leurs enfants [5].

Dans cette nouvelle étude [6], 21 846 mères ont eu un bilan thyroïdien à 12 semaines, et les mères dont la TSH était supérieure au 97,5<sup>e</sup> percentile, ou dont la T4L était inférieure au 2,5<sup>e</sup> percentile, ont reçu ou non un traitement substitutif par lévothyroxine. À 3 ans, il n'y avait pas de différence de QI chez les enfants de mères traitées ou non traitées. Il convient de noter que dans cette étude, la majorité des hypothyroïdies traitées étaient très modestes : cela pourrait expliquer l'absence de différence ; en revanche, dans les hypothyroïdies franches [5], le traitement a prévenu l'altération du QD. Il reste donc à déterminer le seuil à partir duquel un traitement devient réellement utile...

### 3. Une nouvelle pathologie : les mutations du récepteur alpha des hormones thyroïdiennes

Les résistances aux hormones thyroïdiennes correspondent habituellement à des mutations du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes. Elles sont détectées devant des taux anormalement élevés de T4L et T3L, contrastant avec des taux normaux de TSH. Elles entraînent des manifestations variées, car sur certains tissus, c'est le récepteur bêta qui domine, alors que sur d'autres, c'est le récepteur alpha. Ainsi, les tissus où le TR bêta domine sont en "hypothyroïdie", et ceux où le TR alpha domine sont en "hyperthyroïdie" : goitre, tachycardie, hyperactivité, retard statural,

hypoacousie et retard de développement sont parmi les manifestations les plus fréquentes.

La première mutation du TR-alpha a été décrite cette année [7] : il s'agissait d'un enfant avec des manifestations classiques d'hypothyroïdie (retard de croissance, retard de développement, anomalies osseuses, notamment épiphysaires, constipation sévère) contrastant avec des anomalies modestes du bilan thyroïdien : T4 libre légèrement inférieure à la normale, T3 libre normale ou dans la moitié supérieure, TSH normale. Sous lévothyroxine, la T4 libre se normalisait, la TSH s'effondrait, et la T3 libre s'élevait modérément au-dessus des normes.

C'est un séquençage du génome entier qui a permis de détecter la mutation de TR-alpha. Le phénotype de cette "nouvelle maladie" reste encore à décrire sur un nombre plus important de sujets. En attendant, il convient d'y penser devant des signes cliniques d'hypothyroïdie contrastant avec un bilan subnormal, évoquant a priori un déficit thyroïdienne (T4 basse, TSH normale).

A suivre...

## Os et vitamines

### 1. L'acrodysostose est secondaire à des mutations de PRKAR1 $\alpha$ ou de PDED4

L'acrodysostose est une maladie squelettique responsable d'une petite taille (pas constante), et surtout d'une brièveté des pieds et des mains, d'une hypoplasie nasale et d'un retard mental.

Des anomalies du gène PRKAR1 $\alpha$  ont été pour la première fois identifiées par une équipe française dans cette maladie, en association avec une résistance à la parathormone et à la TSH. Le gène code pour une sous-unité protéique impliquée dans la signalisation par l'AMPC généré en réponse à la PTH, et

les mutations décrites ont donc altéré cette signalisation. Cette observation, plus généralement, souligne l'importance de la voie de l'AMPC dans le métabolisme osseux [8].

Cette même année, un second gène, lui aussi impliqué dans la signalisation par l'AMPC généré en réponse à la PTH, PDED4, a été retrouvé muté dans plusieurs cas d'acrodysostose [9, 10], là aussi par une équipe française.

### 2. La vitamine E pourrait être mauvaise pour l'os

Dans un modèle murin, il a été montré que la vitamine E augmentait la résorption osseuse. À l'inverse, le déficit génétique en vitamine E (par invalidation de sa protéine de transfert) était associé à une augmentation de la masse osseuse [11]. Cela doit rendre prudent sur les suppléments vitaminiques globales, supposées être bénéfiques pour la santé et prévenir globalement les altérations liées au vieillissement.

### 3. L'hypersensibilité à la vitamine D et mutation de CYP24A1

L'hypersensibilité à la vitamine D est secondaire à une mutation de CYP24A1, enzyme responsable de l'inactivation de la 1,25-dihydroxyvitamine D.

La supplémentation systématique en vitamine D s'associe parfois à des hypercalcémies infantiles dites idiopathiques, pouvant aboutir à des taux symptomatiques, voire dangereux (hypotonie, constipation, retard statural et développemental, néphrocalcinose).

#### En pratique

#### LA THYROÏDE : FORMATION, FONCTION ET ACTION

Il est possible de former une thyroïde à partir de cellules souches embryonnaires. Un futur traitement des hypothyroïdies congénitales ?

#### En pratique

#### OS ET VITAMINES

Toutes les vitamines ne sont pas bonnes pour les os.

Des mutations de CYP24A1, ou 24-hydroxylase, enzyme transformant la forme active de vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D en forme inactive 24-hydroxylée, ont été identifiées à l'origine de la maladie, qui n'est donc plus idiopathique [12].

## Diabète

### 1. L'immunothérapie avec la GAD65 au début du diabète ne maintient pas l'insulinosécrétion résiduelle

Depuis de nombreuses années, des essais thérapeutiques visant à moduler l'auto-immunité sont proposés au tout début du diabète: leur objectif est alors de maintenir l'insulinosécrétion résiduelle présente au début de la maladie. Leur second objectif, en cas de succès, est de proposer le même traitement à des apparentés de sujets avec un diabète auto-immun, à haut risque de diabète, de manière à prévenir la maladie.

La GAD65 est un antigène bien identifié de la cellule bêta. Dans un essai randomisé [13], l'intérêt de l'administration précoce de GAD65 recombinante a été évalué dans les 3 mois suivant la découverte du diabète. Il n'y a pas eu de différence, en termes de préservation de la sécrétion d'insuline, entre les sujets traités et le placebo 1 an plus tard...

### 2. Traitement du diabète avec des anticorps monoclonaux anti-CD3 (teplizumab)

Le traitement avec des anticorps monoclonaux anti-CD3 (teplizumab) au début

#### En pratique

#### DIABETE

Les traitements modulant l'immunité ont une efficacité limitée au début du diabète. Le temps est venu d'envisager des essais thérapeutiques combinant plusieurs médicaments ciblant l'immunité.

du diabète ne maintient pas l'insulinosécrétion résiduelle.

L'administration de teplizumab dans cet essai randomisé dans les 12 premières semaines de diabète n'a pas maintenu l'insulinosécrétion résiduelle après 1 an, par comparaison au placebo [14].

Il y a eu sur presque 30 ans de nombreux essais thérapeutiques visant à moduler l'auto-immunité dans le diabète de type 1, montrant soit une efficacité partielle, soit pas d'efficacité. Ces essais concernaient soit des traitements modulant globalement l'immunité (plus ou moins ciblée), soit des agents supposés moduler l'auto-immunité de manière ciblée (antigénotherapie). L'échec de ces traitements montre au minimum qu'un agent unique n'est pas suffisamment efficace, peut-être parce que les voies de l'auto-immunité (comme de l'immunité) sont multiples. Le temps est sans doute venu de mettre en place des essais combinant plusieurs agents modulant l'immunité: il faudra pour cela que les industriels du médicament s'entendent entre eux...

#### Bibliographie

1. ONG K, HOCHBERG ZE'EV. 2012 Yearbook of pediatric endocrinology. Karger, 2012.

2. SUGA H, KADOSHIMA T, MINAGUCHI M *et al.* Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture. *Nature*, 2011; 480: 57-62.
3. GASTON-MASSUET C, ANDONIADOU CL, SIGNORE M *et al.* Increased Wntless (Wnt) signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise to pituitary tumors in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011; 108: 11 482-11 487.
4. ANTONICA F, KASPRZYK DF, OPITZ R *et al.* Generation of functional thyroid from embryonic stem cells. *Nature*, 2012. [Epub ahead of print]
5. HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999; 341: 549-555.
6. LAZARUS JH, BESTWICK JP, CHANNON S *et al.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*, 2012; 366: 493-501.
7. BOCHUKOVA E, SCHOENMAKERS N, AGOSTINI M *et al.* A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med*, 2012; 366: 243-249.
8. LINGLART A, MENGUY C, COUVINEAU A *et al.* Recurrent PRKAR1A mutation in acro-dysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2 218-2 226.
9. MICHOT C, LE GOFF C, GOLDENBERG A *et al.* Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am J Hum Genet*, 2012; 90: 740-745.
10. LEE H, GRAHAM JM JR, RIMOIN DL *et al.* Exome sequencing identifies PDE4D mutations in acrodysostosis. *Am J Hum Genet*, 2012; 90: 746-751.
11. FUJITA K, IWASAKI M, OCHI H *et al.* Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nat Med*, 2012; 18: 589-594.
12. SCHLINGMANN KP, KAUFMANN M, WEBER S *et al.* Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*, 2011; 365: 410-421.
13. LUDVIGSSON J, KRISKY D, CASAS R *et al.* GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2012; 366: 433-442.
14. SHERRY N, HAGOPIAN W, LUDVIGSSON J *et al.* Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 378: 487-497.

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