



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014

**Analyse phénotypique et génétique des patients  
pédiatriques présentant un déficit hypophysaire associé à  
des anomalies oculaires**

**THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 3 septembre 2014  
pour obtenir le grade de docteur en Médecine

**PAR**

Sarah CASTETS  
Née le 19 février 1984  
A Lyon

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

### **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie



Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Françis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot	Arnaud	Médecine interne
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Richard	Jean-Christophe	gynécologie médicale
Rossetti	Yves	Réanimation ; médecine d'urgence
Rouvière	Olivier	Physiologie
Saoud	Mohamed	Radiologie et imagerie médicale
Schaeffer	Laurent	Psychiatrie d'adultes
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Wattel	Eric	Neurologie
		Hématologie ; transfusion

### Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

### Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Zerbib	Yves

### Professeurs émérites

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

### Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques

Le Bars Lièvre	Didier Michel	Biophysique et médecine nucléaire Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand Persat Pharaboz-Joly Piaton Rigal Sappey-Marinier Timour-Chah	Jean-Claude Florence Marie-Odile Eric Dominique Dominique Quadiri	Médecine et santé au travail Parasitologie et mycologie Biochimie et biologie moléculaire Cytologie et histologie Hématologie ; transfusion Biophysique et médecine nucléaire Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

### Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader Barnoud Bontemps Bricca	Florence Raphaëlle Laurence Giampiero	Maladies infectieuses ; maladies tropicales Anatomie et cytologie pathologiques Biophysique et médecine nucléaire Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier Chalabreysse Charbotel-Coing-Boyat Collardeau Frachon Cozon Dubourg Escuret Poncin Franco-Gillioen Hervieu Jarraud Kolopp-Sarda Lasset Laurent Lesca Maucourt Boulch	Colette Lara Barbara Sophie Grégoire Laurence Vanessa Patricia Valérie Sophie Marie Nathalie Christine Frédéric Gaëtan Delphine	Biochimie et biologie moléculaire Anatomie et cytologie pathologiques Médecine et santé au travail Anatomie et cytologie pathologiques Immunologie Physiologie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Physiologie Anatomie et cytologie pathologiques Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Immunologie Epidémiologie, économie de la santé et prévention Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Génétique Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication Anatomie et cytologie pathologiques
Meyronet Peretti Pina-Jomir Plotton Rabilloud	David Noel Géraldine Ingrid Muriel	Nutrition Biophysique et médecine nucléaire Biochimie et biologie moléculaire Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter Roman Streichenberger Tardy Guidollet Tristan Vlaeminck-Guillem Voiglio Wallon	Jacques Sabine Nathalie Véronique Anne Virginie Eric Martine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention Physiologie Anatomie et cytologie pathologiques Biochimie et biologie moléculaire Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Biochimie et biologie moléculaire Anatomie Parasitologie et mycologie

### Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers



## Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie

## Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

## COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc NICOLINO

Membres :

Monsieur le Professeur Pierre CHATELAIN

Monsieur le Professeur Gérald RAVEROT

Madame le Docteur Delphine BERNOUX

## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

### A **Monsieur le Professeur Marc NICOLINO**

Merci de m'avoir proposé ce travail, merci de votre confiance.

Votre expérience et vos connaissances sont exemplaires. Merci de m'accueillir au sein de votre équipe.

### A **Monsieur le Professeur Pierre CHATELAIN**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Vos connaissances en endocrinologie pédiatrique sont précieuses.

### A **Monsieur le Professeur Gérald RAVEROT**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

### A **Madame le Docteur Delphine BERNOUX**

Merci de ta présence dans le jury.

Merci de m'avoir transmis tes connaissances en endocrinologie pédiatrique, et de m'avoir encouragée dans cette voie. Tes conseils me sont précieux.

Au **Pr Rachel Reynaud** et au **Dr Alexandru Saveanu** pour le partage de leurs connaissances sur les gènes impliqués dans la pathologie hypophysaire.

Au **Pr Morel**, au **Dr Florence Roucher** et à **Delphine Mallet** pour leur participation à ce travail et leurs explications patientes.

A **Marie-Pierre Mélinon** pour son aide précieuse et son soutien.



A Paul, pour ton soutien infaillible et pour tout ce que tu m'apportes, sans toi tout cela n'aurait pas été possible.

A notre Joachim, petit garçon formidable, grâce à qui tous les soucis paraissent bien peu de chose...

A mes parents, pour votre présence inconditionnelle, votre confiance, et la transmission des valeurs qui vous sont chères et qu'aujourd'hui nous partageons. Merci de m'avoir donné le goût de l'effort et du don de soi.

A mon frère, qui me pousse à voir plus loin.

A ma grand-mère Jeanne, dont la pensée m'apporte du réconfort, à ma grand-mère Anne-Liese, à toute ma famille.

A mes amis éparpillés, Marion M, Maxime et Mélodie, Sophie, Marion V, pour votre fidélité malgré mon peu de disponibilité, et pour l'oxygène que vous m'apportez ! A mes chers amis internes, Isabelle, Camille W, Marine, Camille O, Elodie, Laure, Nicolas, Clothilde, pour tous ces bons moments partagés et ceux à venir. A tous les petits bouts nés récemment, Orion, Sunny, Lucas, Ben, Léonie, Valentine, Margot, Mélodie, Thomas, Juliette, qui embellissent nos vies.

A toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de mon internat. Merci en particulier à l'équipe d'endocrinologie pédiatrique pour votre accueil et votre gentillesse, je suis heureuse de bientôt vous rejoindre. Merci à l'équipe de neuropédiatrie, je garde un intérêt particulier pour votre belle discipline. Merci à l'équipe de pneumopédiatrie, en particulier à Claire, pour votre soutien lors de la dernière ligne droite. Merci aux équipes de réanimation néonatale, de réanimation pédiatrique, des urgences pédiatriques, de Valence et de la clinique de l'Union pour le partage de vos connaissances.

Merci à l'équipe de Genève de m'avoir accueillie pendant 1 an, c'était une expérience formidable et enrichissante, vous me manquez souvent.

A tous mes co-internes, pour le partage de votre expérience, votre sympathie, et la bonne entente qui règne entre nous et nous facilite la vie, en particulier Pauline, Audrey, Noémie, Corentin, Anne-lise, Séverine, Laurianne, et bien-sûr la « team-endoc ».

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adrenocorticotropique hormone  
AMH : Anti-Müllerian hormone  
BPES : Blépharophimosis Ptosis Epicanthus inversus Syndrome  
CIA : Communication inter-auriculaire  
CIV : Communication inter-ventriculaire  
CPHD : Combined pituitary hormone deficiency  
DHAS : Dehydroepiandrosterone sulfate  
DI : Diabète insipide  
DS : Dérivation standard  
DSO : Dysplasie septo-optique  
FSH : Follicle-stimulating hormone  
GH : Growth hormone  
GHD : Growth hormone deficit  
GHRH : Growth hormone releasing hormone  
HbA1c: Hémoglobine glyquée  
hCG : Human chorionic gonadotropin  
IGF1: Insulin-like growth factor 1  
IGFBP3 : Insulin-like growth factor binding protein 3  
IGHD : Isolated growth hormone deficit  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
LH : Luteinizing hormone  
LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone  
MLPA : Multiplex ligation-dependant probe amplification  
PCR : Polymerase chain reaction  
SAGhE : Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe  
SIT : Syndrome d'interruption de tige  
T3 : Triiodothyronine  
T4 : Thyroxine  
TCF : Taille cible familiale  
TSH : Thyroid stimulating hormone

## Sommaire

<b>1</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Revue de la littérature</b> .....	<b>4</b>
2.1	Les déficits hypophysaires .....	4
2.1.1	Développement embryonnaire de l'hypophyse .....	4
2.1.2	Définitions de l'hypopituitarisme.....	5
2.1.3	Description clinique et imagerie .....	5
2.1.4	Démarche diagnostique .....	7
2.1.5	Prise en charge thérapeutique.....	10
2.1.6	Gènes impliqués dans les hypopituitarismes.....	13
2.2	Anomalies oculaires et retard de croissance.....	22
2.2.1	BPES et <i>FOXL2</i> .....	22
2.2.2	Dysplasie septo-optique.....	25
2.2.3	Génétique des hypopituitarismes avec anomalies oculaires.....	26
2.2.4	Gènes connus pour donner des anomalies oculaires, dont le rôle dans les hypopituitarismes est discuté.....	26
2.2.5	Syndromes associant hypopituitarisme et anomalies oculaires sans gènes identifiés .....	28
2.2.6	Syndromes associant anomalies des paupières et petite taille sans déficit en hormone de croissance .....	28
<b>3</b>	<b>Méthodes et objectifs</b> .....	<b>29</b>
3.1	Type d'étude.....	29
3.2	Objectifs de l'étude .....	29
3.3	Population.....	29
3.3.1	Critères d'inclusion.....	29
3.3.2	Centres participants .....	30
3.4	Critères étudiés.....	30
3.4.1	Données cliniques et biologiques .....	30
3.4.2	Données radiologiques.....	31

3.4.3	Analyse moléculaire .....	31
3.5	Aspects éthiques.....	34
<b>4</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>35</b>
4.1	Caractéristiques cliniques et radiologiques.....	35
4.2	Caractéristiques moléculaires .....	54
5	Discussion.....	59
	<b>Conclusions</b> .....	<b>79</b>
	<b>Annexes</b> .....	<b>82</b>
	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>87</b>



# 1 Introduction

Le déficit hypophysaire, ou hypopituitarisme, est une affection définie par le déficit d'une ou plusieurs hormones hypophysaires. Il s'agit le plus souvent d'un déficit acquis, secondaire à une atteinte centrale de la région hypothalamo-hypophysaire telle qu'une tumeur ou de la radiothérapie, mais parfois l'hypopituitarisme peut être congénital, s'exprimant dès l'enfance. Ces formes congénitales sont rares, souvent associées à des anomalies structurelles de la région hypothalamo-hypophysaire, avec ou sans signes extra-hypophysaires. Elles sont en lien plus particulièrement avec des mutations de facteurs de transcription impliqués dans le développement hypophysaire, dont la connaissance s'approfondit depuis ces dernières années. Cependant, ces mutations ne sont retrouvées que dans une minorité de cas d'hypopituitarisme congénital en pratique. Il existe donc probablement d'autres gènes du développement à découvrir.

Nous étudions ici une cohorte de patients pédiatriques présentant un déficit hypophysaire congénital associé à des anomalies oculaires, qu'il s'agisse d'anomalies des paupières, d'anomalies du globe oculaire ou d'anomalies des voies optiques. Nous nous intéressons en particulier au BPES (*Blépharophimosis Ptosis Epicanthus inversus Syndrome*), causé par une mutation de *FOXL2*, caractérisé par des malformations congénitales des paupières caractéristiques, associées parfois à une insuffisance ovarienne précoce. Un des objectifs de notre recherche est de documenter la fréquence de l'association entre BPES et déficit en hormone de croissance, quelques cas ayant en effet été décrits sans que cette association n'ait jamais été étudiée.

Ce travail comporte d'une part une description clinique et radiologique de ces patients présentant un hypopituitarisme syndromique, et d'autre part une analyse moléculaire visant à identifier les gènes impliqués dans cette pathologie. Nous avons fait l'hypothèse d'une possible implication du gène *FOXL2* dans les déficits hypophysaires, et nous avons ainsi étudié ce gène chez les patients présentant des anomalies des paupières. Par ailleurs, un screening d'*OTX2*, responsable d'hypopituitarisme et d'anomalies oculaires variées, et de *HESX1*, impliqué dans les dysplasies septo-optiques, a été réalisé. Enfin, les autres gènes candidats ont été testés en fonction du tableau clinique et radiologique présenté par chacun des patients.

## 2 Revue de la littérature

### 2.1 Les déficits hypophysaires

#### 2.1.1 Développement embryonnaire de l'hypophyse

L'hypophyse se développe très précocement, vers la 5<sup>ème</sup> semaine après la conception chez l'homme. L'antéhypophyse et la posthypophyse ont deux origines embryonnaires distinctes. Le développement de l'antéhypophyse débute dès 22 jours de gestation par un épaissement de l'ectoderme provenant de la cavité buccale primitive, le stomodeum, juste en avant de la notochorde. Cette ébauche s'invagine vers 28 jours de gestation pour former la poche de Rathke, qui va progressivement s'allonger. Elle est attachée au stomodeum par le pédicule pharyngo-hypophysaire qui va ensuite régresser complètement. La post-hypophyse naît du planche du neuroépithélium du diencephale, par évagination jusqu'à rencontrer la poche de Rathke. Elle reste attachée au diencephale par la tige pituitaire. Les cellules de la poche de Rathke prolifèrent ensuite pour former le lobe antérieur, et le lobe tubéral qui entourera la tige pituitaire.<sup>1</sup> La figure 1 illustre le développement de l'hypophyse chez la souris.

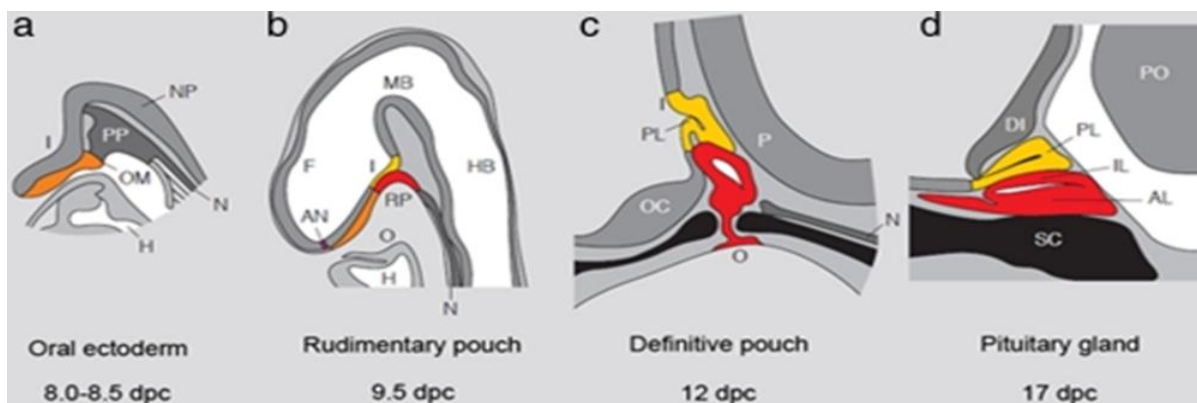


Figure 1. Développement de l'hypophyse chez la souris, tiré de Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT, Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse, Endocr Rev. 2009 Dec;30(7):790-829.

### 2.1.2 Définitions de l'hypopituitarisme

Les déficits hypophysaires, ou hypopituitarismes, sont définis par une insuffisance de synthèse ou de sécrétion d'une ou de plusieurs hormones antéhypophysaires. On parle de déficit hypophysaire isolé en cas d'atteinte d'une seule lignée hypophysaire, comme le déficit isolé en hormone de croissance, ou de déficit hypophysaire combiné multiple en cas d'atteinte d'au moins deux lignées. Les déficits hypophysaires combinés multiples comprennent le plus souvent un déficit somatotrope associé à un ou plusieurs autres déficits antéhypophysaires. L'hypopituitarisme peut être secondaire à une cause lésionnelle (tumeur, post-chirurgie, post-radiothérapie, post-traumatisme crânien), peut être idiopathique avec une réversibilité possible dans les cas de déficit isolé en hormone de croissance, ou plus rarement peut être congénital, lié par exemple à des anomalies des facteurs de transcription impliqués dans le développement hypophysaire. La prévalence de ces hypopituitarismes congénitaux est difficile à établir, estimée à 1 naissance sur 3000 à 4000, mais possiblement surestimée du fait de la difficulté de différencier les déficits en hormone de croissance transitoires des vrais hypopituitarismes congénitaux (3).

### 2.1.3 Description clinique et imagerie

#### **Déficit somatotrope**

Les signes cliniques du déficit en hormone de croissance (GHD) sont variables en fonction de l'âge de l'enfant. En période néonatale, le diagnostic doit être évoqué devant des hypoglycémies récidivantes, ou un micropénis chez le garçon. Après 4 ans, le signe principal est un ralentissement de la vitesse de croissance avec cassure de la courbe de croissance, aboutissant à un retard statural, avec parfois un infléchissement associé de la courbe pondérale. Chez le nourrisson, un ralentissement de la vitesse de croissance avec retard statural est observé, même s'il ne s'agit en général pas du seul signe d'appel.<sup>2,3</sup>

#### **Déficit thyroïdrotrope**

Les signes cliniques du déficit thyroïdrotrope en période néonatale sont les mêmes que ceux de l'hypothyroïdie congénitale, et peuvent comporter une stagnation staturale, une hypotonie, une fontanelle antérieure large avec persistance de la fontanelle postérieure, une

macroglossie, un ictère néonatal, une peau sèche, un cri rauque, des difficultés d'alimentation, une hernie ombilicale, une constipation, une hypothermie. En l'absence de traitement, on observe un retard psychomoteur. Chez l'enfant, les signes sont ceux du syndrome d'hypométabolisme : asthénie, frilosité, constipation. La croissance est ralentie, avec une prise de poids et un retard de maturation osseuse.<sup>3</sup>

### **Déficit corticotrope**

En période néonatale, il faut évoquer un déficit corticotrope devant des hypoglycémies répétées et sévères, et un ictère prolongé. Chez l'enfant, les signes évocateurs sont une asthénie, une hypotension artérielle, des hypoglycémies. En cas de décompensation aiguë, l'enfant peut présenter une asthénie majeure, une hypotension artérielle avec tachycardie, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements avec une déshydratation, pouvant aller jusqu'au choc.<sup>3</sup>

### **Déficit gonadotrope**

Le déficit gonadotrope s'exprime à l'âge pubertaire par un retard pubertaire. Il peut y avoir un déficit fonctionnel en hormone de croissance associé à l'insuffisance gonadotrope responsable d'un ralentissement de la croissance. Chez le garçon en période néonatale, un déficit gonadotrope peut être déjà évoqué devant un micropénis ou une cryptorchidie.<sup>3</sup>

Le déficit en prolactine est asymptotique chez l'enfant.<sup>3</sup>

### **Signes extra-hypophysaires associés**

L'hypopituitarisme peut être isolé, ou associé à d'autres atteintes, auquel cas on peut parler d'hypopituitarisme syndromique. Les signes possiblement associés sont variés, mais les anomalies de la ligne médiane sont classiques : fente palatine, palais ogival, hypertélorisme, malpositions dentaires, anomalies du corps calleux ou du septum pellucidum. On classe à part la dysplasie septo-optique, aussi appelée syndrome de De Morsier, définie par au moins deux des trois caractères suivants : déficit hypophysaire, hypoplasie des nerfs optiques et anomalies neurologiques de la ligne médiane<sup>15</sup>.



## Imagerie

L'imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire peut révéler en cas d'atteinte congénitale des anomalies morphologiques, telles qu'une hypoplasie ou une agénésie de l'antéhypophyse, une posthypophyse ectopique ou non vue, une tige pituitaire grêle ou interrompue, voire le syndrome d'interruption de tige comprenant la triade posthypophyse ectopique, hypoplasie ou agénésie de l'antéhypophyse, et tige pituitaire grêle ou interrompue.<sup>4</sup> La région hypothalamo-hypophysaire peut cependant être normale. Une large étude menée sur plus de 1500 enfant avec un hypopituitarisme congénital, a montré que les anomalies morphologiques de la région hypothalamo-hypophysaire étaient présentes dans 70% des cas.<sup>5</sup>

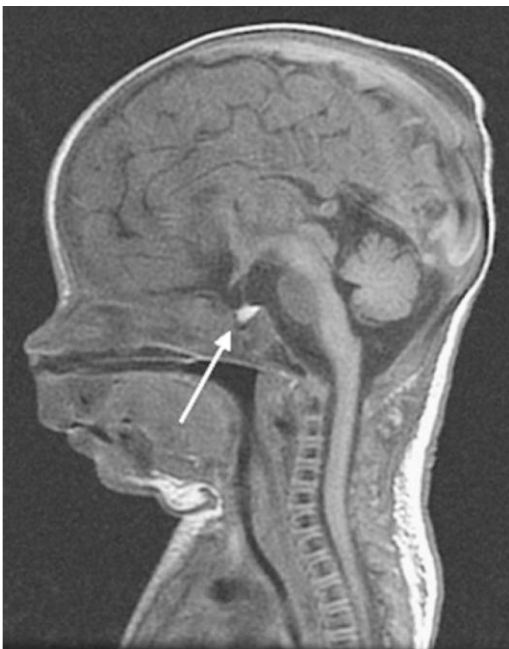


Figure 2a. IRM coupe sagittale T1. Hypophyse normale.



Figure 2b. IRM coupe sagittale T1. Syndrome d'interruption de tige : posthypophyse ectopique, antéhypophyse hypoplasique, absence de tige.

Tiré de Tsai, 2010<sup>4</sup>

### 2.1.4 Démarche diagnostique

#### Le déficit somatotrope

Il s'agit d'un diagnostic délicat, portant sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques.

Un déficit en hormone de croissance, associé ou non à un déficit des autres axes, est recherché devant les signes d'appel cliniques décrits ci-dessus. Selon les recommandations de 2000 de la GH Research Society « Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of GHD in Childhood and Adolescence », un déficit en hormone de croissance doit être recherché en cas (1) d'un retard statural sévère (taille < -3 DS), (2) d'une taille -1,5 DS en dessous de la taille cible familiale, (3) d'un retard statural avec taille < -2DS et vitesse de croissance < -1DS ou perte de taille d'au moins 0,5 DS en 1 an, (4) en l'absence de retard statural, vitesse de croissance < -2DS sur 1 an ou < -1,5 DS sur 2 ans, (5) de signes neurologiques de focalisation, (6) de signes de déficit hypophysaire combiné multiple, (7) de signes néonataux de GHD incluant hypoglycémies, ictère prolongé, micropénis, ou anomalies craniofaciales de la ligne médiane.<sup>6</sup>

Le dosage des facteurs de croissance IGF1 et IGFBP3 donne un reflet de l'hormone de croissance circulante, avec contrairement à la GH, un taux stable sur le nyctémère. Les taux s'interprètent en fonction de l'âge osseux, et sont influencés par l'état nutritionnel chronique pour IGF1, et par les apports alimentaires récents. Ils ne permettent pas à eux seuls le diagnostic de déficit en hormone de croissance mais sont utiles en association aux autres critères diagnostiques.<sup>7</sup> Chez le nouveau-né, en présence d'un tableau évocateur, un dosage basal de la GH inférieur à 20 ng/ml évoque fortement un déficit en hormone de croissance, surtout si le dosage est réalisé en hypoglycémie.<sup>6</sup>

Les tests de stimulation de l'hormone de croissance agissent soit en stimulant la GHRH par stimulation de la voie alpha-adrénergique, soit en inhibant la somatostatine par inhibition de la voie bêta-adrénergique. Les substrats les plus couramment utilisés sont l'insuline, le glucagon, la clonidine, l'arginine, le betaxolol. Ils ont des effets secondaires possiblement graves, comme l'hypoglycémie, et doivent être utilisés en milieu hospitalier. La fiabilité des tests de stimulation de l'hormone de croissance est controversée. En effet, l'interprétation des résultats est délicate. Tout d'abord, le seuil en-dessous duquel on retient le diagnostic de GHD est arbitraire, et variable selon les pays et les établissements hospitaliers, le seuil couramment retenu en France étant 20 mUI/l soit 6,6 ng/ml avec les facteurs de conversion actuels,<sup>8</sup> alors que certains retiennent le seuil de 10 ng/ml.<sup>3</sup> Ensuite, de nombreuses études ont montré que la reproductibilité des tests est mauvaise. La réponse est variable selon le test utilisé, et peu reproductible pour un même test. Ainsi on ne retrouve pas de corrélation

entre deux tests réalisés chez un même patient à quelques semaines d'intervalle. Une étude a même montré que 85% des enfants avec une réponse de l'hormone de croissance insuffisante lors de deux tests avaient une réponse normale lors d'un 3<sup>ème</sup> test réalisé 1 à 6 mois plus tard.<sup>7</sup> De plus, le taux de GH est très variable selon les techniques de dosage utilisées par le laboratoire, avec des variations jusqu'à 11,4 ng/ml pour un même échantillon.<sup>7</sup> Enfin, la réponse est variable également selon les caractéristiques du patient telles que l'âge et le stade pubertaire. La réponse de l'hormone de croissance aux tests de stimulation est ainsi diminuée en période pré-pubertaire ainsi qu'en cas d'obésité.<sup>7</sup>

## **Imagerie**

L'âge osseux révèle un retard de maturation osseuse en cas de GHD.

L'IRM cérébrale avec des coupes fines centrées sur la région hypothalamo-hypophysaire, permet tout d'abord d'exclure une cause tumorale, puis cherche à mettre en évidence des anomalies morphologiques hypophysaires. Ces anomalies seront des arguments pour le diagnostic de déficit en hormone de croissance, et orientent plutôt vers une origine congénitale de l'hypopituitarisme, plutôt que vers un déficit idiopathique réversible. La hauteur ou le volume de l'antéhypophyse sont mesurés et comparés à des données de références en fonction de l'âge. L'intérêt de l'imagerie est aussi pronostic, les atteintes cliniques étant plus sévères en cas d'anomalies morphologiques, avec un plus grand risque de développer d'autres déficits hypophysaires. Parmi les anomalies morphologiques, l'hypoplasie isolée de l'antéhypophyse est associée à un déficit en hormone de croissance moins sévère et à une plus faible fréquence de déficits hypophysaires associés, alors que les patients avec un syndrome d'interruption de tige semblent avoir un phénotype plus sévère.<sup>4,5</sup>

La recherche d'une cause génétique est à discuter au cas par cas, particulièrement indiquée en cas de retard de croissance précoce, d'histoire familiale, de consanguinité, de retard statural sévère avec une taille < -3DS, ou de déficit profond en hormone de croissance,<sup>6</sup> ainsi que d'anomalies morphologiques de la région hypothalamo-hypophysaire ou d'atteinte extra-hypophysaire associée.

### **Déficit thyroïdienne**

Le diagnostic est porté devant des taux d'hormones thyroïdiennes périphériques T4 et T3 abaissés, avec une TSH basse ou anormalement normale. Il n'y a pas de test de stimulation nécessaire.<sup>3</sup>

### **Déficit corticotrope**

Le déficit en ACTH induit une insuffisance glucocorticoïde, avec un cortisol plasmatique abaissé. On dose le cortisol à 8h le matin, une diminution du cortisol à l'heure du pic physiologique associée à une diminution de l'ACTH étant fortement évocateur. Plus rarement, le diagnostic est affirmé par un test dynamique tel que l'hypoglycémie insulinique, révélant une réponse insuffisante si le cortisol est inférieur à 500 nmol/l. Un taux bas de DHAS est également très indicatif. Il n'y a pas de retentissement du déficit corticotrope sur la sécrétion d'aldostérone, et donc pas de déficit minéralocorticoïde. Toutefois, on peut retrouver une hyponatrémie de dilution, à natriurèse conservée.<sup>3</sup>

### **Déficit gonadotrope**

Le diagnostic biologique est difficile car il ne permet pas de différencier un retard pubertaire simple d'un déficit gonadotrope. Il met en évidence un taux de testostérone ou d'estradiol bas pour l'âge, avec des gonadotrophines basses ou anormalement normales. Il est possible de doser les gonadotrophines sur les urines de 24h. Le test de stimulation par LHRH montre une insuffisance de sécrétion des gonadotrophines.<sup>3</sup> Chez le garçon en période néonatale, le déficit gonadotrope peut être mis en évidence devant une absence de « mini-puberté », avec une absence de pic de testostérone dans les premières semaines de vie. Chez l'enfant avant la puberté, un taux anormalement bas d'AMH est indicatif et peut permettre le diagnostic différentiel avec un retard simple de puberté.

#### **2.1.5 Prise en charge thérapeutique**

Le traitement de l'hypopituitarisme est l'hormonothérapie substitutive des axes déficitaires. Il n'existe pas de traitement étiologique.



## Traitement du déficit somatotrope

Il s'agit du traitement par hormone de croissance humaine biosynthétique, réalisé en Europe à la dose moyenne de 25 à 35 µg/kg/j en injections sous-cutanée,<sup>9</sup> au rythme de 6 à 7 jours par semaine, le soir. L'objectif est statural d'une part avec l'obtention d'une croissance satisfaisante et d'une taille finale proche ou égale à la taille cible familiale, et métabolique d'autre part avec l'éviction des hypoglycémies, l'augmentation de la masse musculaire et la diminution de la masse grasse. Il est instauré en cas de déficit en hormone de croissance documenté. Il est prolongé au minimum jusqu'à la fin de la croissance, soit jusqu'à un âge osseux d'au moins 13 ans pour la fille et 15 ans pour le garçon, avec une vitesse de croissance inférieure à 3 cm/an. Une fois la croissance terminée, il peut être repris à visée métabolique en cas de persistance d'un déficit documenté par un test de stimulation, avec un effet bénéfique sur la qualité de vie. Les possibles effets secondaires sont rares (hypertension intracrânienne bénigne, épiphysiolyse fémorale, insulino-résistance, gynécomastie, pancréatite, arthralgies, oedèmes, syndrome du canal carpien, réactions locales, apparition d'anticorps anti-GH), mais nécessitent une surveillance régulière. Leur apparition fait suspendre temporairement le traitement mais n'est pas une contre-indication absolue à sa poursuite. La surveillance de la tolérance et de l'efficacité du traitement est clinique (taille, vitesse de croissance, effets secondaires), radiologique (âge osseux) et biologique (IGF1 et IGFBP3, glycémie ou HbA1c, bilan des autres axes). Le suivi doit être réalisé de façon régulière en milieu spécialisé, tous les 3 à 6 mois.<sup>6</sup> Des études récentes semblent révéler que la réponse à l'hormone de croissance dépend plus du taux d'IGF1 que de la dose de GH, celle-ci devant être ainsi adaptée pour obtenir la meilleure croissance, tout en gardant des facteurs de croissance dans la norme pour l'âge.<sup>9</sup> Les effets secondaires à long terme font l'objet de controverses. Les premiers résultats français de l'étude SAGhE en 2011 soulignaient un nombre de décès plus important qu'attendu chez les sujets traités par hormone de croissance depuis l'enfance, avec en particulier un nombre plus important de décès par tumeur osseuse, pathologie cardiovasculaire ou cause inconnue que dans la population générale. Il semblait y avoir une corrélation entre le décès et la taille ou les doses de GH utilisées. Cependant, les accidents étaient la première cause de décès, ce qui rend moins probable une responsabilité de l'hormone de croissance.<sup>10</sup> Les résultats de cette étude sont très largement remis en cause, en particulier du fait de sa méthodologie avec une

absence de population contrôle adaptée. L'étude SAGhE préliminaire en Suède, aux Pays-bas, et en Belgique retrouvait également chez les patients suivis une grande majorité de décès secondaires à un accident ou à un suicide, et aucun décès lié à un cancer ou à une pathologie cardiovasculaire.<sup>11</sup> Des études sur les effets à long terme portant sur les autres pays européens sont en cours.

### **Traitement du déficit thyroïdienne**

Le traitement consiste en une substitution par L-thyroxine, à vie, en prise orale quotidienne, dont la posologie dépend de l'âge et du poids. Le traitement doit être instauré rapidement en cas de déficit thyroïdienne en période néonatale pour permettre un développement cognitif normal. Les doses sont ensuite adaptées en fonction des signes cliniques et du dosage des hormones thyroïdiennes périphériques<sup>3</sup>

### **Traitement du déficit corticotrope**

Il s'agit d'une substitution en hydrocortisone, à vie, à la posologie de 5 mg/m<sup>2</sup> puis plus tard dans la vie à la dose de 15 à 25 mg/j.<sup>3</sup> Il n'y a pas de déficit minéralocorticoïde en théorie, donc pas de traitement par fludrocortisone nécessaire. Il faut éduquer le patient au risque d'insuffisance surrénalienne : les régimes sans sel sont contre-indiqués, les doses doivent être doublées en cas de stress majeur ou d'infection, l'hydrocortisone doit être administrée par voie intraveineuse en cas d'impossibilité de prise orale. Le patient doit porter une carte spécifiant qu'il est insuffisant surrénalien.<sup>3</sup> La dose d'hydrocortisone est adaptée essentiellement en fonction de la clinique : tension artérielle, asthénie, malaises.

### **Traitement de l'insuffisance gonadotrope**

Chez le nourrisson masculin, le micropénis et la cryptorchidie peuvent être traités par testostérone ou hCG. Actuellement des protocoles sont en cours pour reproduire la « mini-puberté » par utilisation combinée de LH et FSH recombinantes. Le traitement consiste ensuite en une substitution en testostérone ou estradiol à l'âge pubertaire. L'âge du début du traitement est décidé avec l'adolescent, en fonction de ses souhaits. Il faut s'assurer avant de déclencher la puberté qu'un éventuel déficit en hormone de croissance associé soit bien traité afin d'éviter une soudure prématurée des cartilages de conjugaison avec petite taille finale.<sup>3</sup>

La surveillance porte d'une part sur l'apparition de nouveaux déficits et d'autre part sur la bonne tolérance et l'efficacité du traitement.

### 2.1.6 Gènes impliqués dans les hypopituitarismes

Les gènes impliqués dans le développement de l'hypophyse sont nombreux, codant surtout pour des facteurs de transcription qui interviennent dans le développement hypophysaire. La figure 3 illustre les différents facteurs de transcription impliqués dans le développement hypophysaire. L'incidence des mutations retrouvées est variable selon le facteur de transcription impliqué, selon qu'il s'agisse de cas sporadiques ou familiaux, et selon l'origine des patients. Mais en dépit de progrès importants dans la compréhension des pathologies hypophysaires avec des découvertes récentes de nouveaux gènes impliqués, les mutations ne sont retrouvées que dans une minorité de cas en pratique.

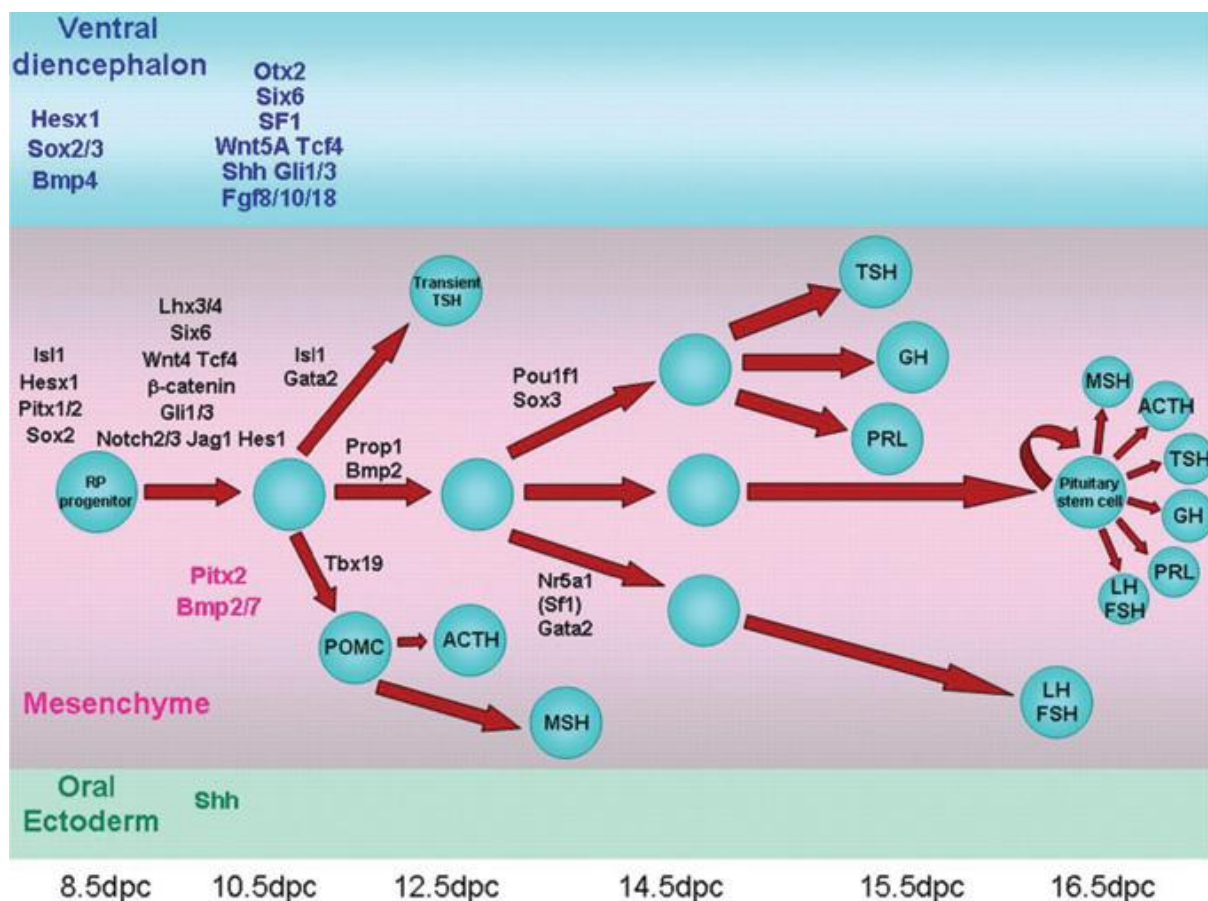


Figure 3. Représentation schématisée de la cascade de gènes impliqués dans le développement hypophysaire, tiré de Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT, Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse, *Endocr Rev.* 2009 Dec;30(7):790-829.

### 2.1.6.1 Gènes impliqués dans le déficit isolé en hormone de croissance

#### ***GH1* (Growth hormone 1) et *GHRHR* (GHRH receptor)**

Le phénotype est un déficit isolé en hormone de croissance avec un retard statural important. L'IRM peut montrer une hypoplasie de l'antéhypophyse. Sur une cohorte de 224 enfants avec un GHD isolé, une mutation de *GH1* a été trouvée dans 7,4%, une mutation de *GHRHR* dans 3,7% des cas, et une mutation d'un des deux gènes a été trouvée chez 38,6% des cas avec des antécédents familiaux de GHD.<sup>7</sup>

Il est donc recommandé de tester ces gènes en cas de déficit isolé sévère en hormone de croissance avec une histoire familiale de déficit en hormone de croissance.

#### ***HMGA2***

Une mutation de ce gène a été mise en évidence chez un patient d'une cohorte de 105 patients présentant un déficit isolé en hormone de croissance. Ce patient présentait un retard statural sévère, et un syndrome d'interruption de tige. Les études fonctionnelles n'ont pas permis de conclure formellement quant à la responsabilité de cette mutation dans le déficit, mais celle-ci est possible puisque ce gène fait partie des gènes manquants en cas de délétion 12q14, responsable d'un retard de développement psychomoteur, d'une très petite taille et d'anomalies faciales.<sup>12</sup>

### 2.1.6.2 Gènes impliqués dans le déficit combiné non syndromique

Dans ce cas, il n'y a pas d'atteinte extra-hypophysaire. Ces gènes ont été les premiers facteurs de transcription découverts impliqués dans les hypopituitarismes.

#### ***PROP1***

Le gène *PROP1* est localisé sur le chromosome 3 et code pour une protéine de 226 acides aminés. C'est un facteur de transcription hypophysaire à homéodomaine. Il est exprimé précocement chez la souris et nécessaire au développement des lignées somatotropes, lactotropes, thyrotropes et gonadotropes. Chez la souris, il semble que *PROP1* soit nécessaire à l'activation de *Pit-1*, l'orthologue murin de *POU1F1*.

Il s'agit de la mutation la plus fréquemment retrouvée dans les hypopituitarismes, se transmettant sur un mode autosomique dominant. Une mutation de *PROP1* induit un déficit somatotrope précoce, puis thyroïdrotrope, gonadotrope, et parfois corticotrope, apparaissant secondairement. Le phénotype est cependant variable, avec l'existence de trois cas inhabituels d'hypogonadisme isolé, qui ont présenté ensuite à l'âge adulte un déficit somatotrope et thyroïdrotrope.<sup>3</sup> Il n'y a cependant jamais de puberté spontanée. L'hypophyse peut être hypoplasique, avec parfois initialement une hyperplasie hypophysaire, mais la post-hypophyse est toujours normale.<sup>3,13</sup>

### ***POU1F1***

Le gène *POU1F1* est localisé sur le bras court du chromosome 3 et code pour une protéine de 291 acides aminés. C'est un facteur de transcription hypophysaire appartenant à la famille des facteurs de transcription à homéodomaine POU. Son rôle dans le développement de l'hypophyse a d'abord été mis en évidence chez la souris, où *Pit-1*, l'orthologue murin de *POU1F1*, est nécessaire au développement des lignées somatotropes, lactotropes et thyroïdotropes, avec par ailleurs un effet anti-apoptotique favorisant la croissance des cellules antéhypophysaires.

Le mode de transmission est autosomique récessif dans la majorité des cas, mais des mutations hétérozygotes ont été décrites. Une mutation de *POU1F1* induit un déficit somatolactotrope souvent précoce, puis un déficit thyroïdrotrope pouvant survenir à un âge variable, avec à l'imagerie une hypoplasie hypophysaire ou une région hypothalamo-hypophysaire normale. La puberté se déroule normalement. Ces mutations sont cependant rarement retrouvées, chez 1 à 3 % des cas sporadiques avec un phénotype compatible, et chez 10 à 30% des cas familiaux avec un phénotype compatible.<sup>3</sup>

#### **2.1.6.3 Gènes impliqués dans les hypopituitarismes de forme syndromique**

L'hypopituitarisme syndromique est défini par un déficit hypophysaire congénital associé à des anomalies extra-hypophysaires. Ces syndromes sont causés par des mutations de gènes codant pour des facteurs de transcription intervenant en particulier précocement dans l'embryogenèse et le développement hypophysaire. Les gènes actuellement connus sont les suivants :

### **HESX1 (Homeobox expressed in ES 1)**

Il s'agit d'un facteur de transcription de la famille des protéines à homéodomaine qui intervient précocement dans le développement hypophysaire, codé par un gène de 4 exons situé sur le bras court du chromosome 3. La suppression de ce gène chez la souris est responsable d'une hypoplasie de l'antéhypophyse et de l'hypotalamus, d'une absence de nerfs optiques avec microphthalmie ou anophthalmie, d'une microcéphalie, d'anomalies des cavités nasales et des bulbes olfactifs. Chez l'humain, il peut causer une insuffisance hypophysaire allant du déficit en hormone de croissance isolé au panhypopituitarisme complet, avec une hypoplasie de l'antéhypophyse, et parfois une posthypophyse ectopique ou une interruption de la tige pituitaire. Des anomalies de la ligne médiane (agénésie du corps calleux, agénésie du septum pellucidum) et une hypoplasie des nerfs optiques peuvent être associées, réalisant alors un tableau de dysplasie septo-optique. Le mode de transmission peut être autosomique dominant ou récessif. La première mutation de ce gène a été mise en évidence en 1998 à l'état homozygote chez deux frères et soeurs présentant une dysplasie septo-optique, issus de parents consanguins.<sup>14</sup> Cependant le screening de ce gène sur une population de 800 patients atteints de dysplasie septo-optique n'a permis de trouver une mutation que dans moins de 1% des cas.<sup>15</sup>

### **LHX3 (LIM homeobox 3)**

Ce gène situé sur le chromosome 9 code pour un facteur de transcription à domaine LIM. Il est exprimé précocement chez la souris, au niveau de la poche de Rathke, et intervient dans le développement hypophysaire et dans la différenciation des motoneurones. Le mode de transmission est autosomique récessif. L'atteinte hypophysaire touche les lignées somatotropes, thyrotropes et gonadotropes, avec très rarement une atteinte corticotrope. L'hypophyse peut être hypoplasique, ou hyperplasique avec un aspect de pseudo-adénome. L'hypopituitarisme peut être associé à une surdité ou une anomalie des vertèbres cervicales avec limitation de la rotation du cou dans la majorité des cas.<sup>3,16</sup>

### **LHX4 (LIM homeobox 4)**

Ce gène est situé sur le chromosome 1, il code pour un facteur de transcription à domaine LIM, d'expression précoce chez la souris. Le mode de transmission des mutations de *LHX4*



est autosomique dominant. Le phénotype hypophysaire comprend une atteinte somatotrope, thyroïdienne et parfois corticotrope, voire gonadotrope. L'hypophyse est hypoplasique et il peut y avoir une interruption de la tige pituitaire. Des anomalies du corps calleux et des malformations d'Arnold Chiari ont été rapportées.<sup>16</sup>

### SOX3 (SRY-box 3)

Ce gène code pour un des facteurs de transcription de la famille SOX, impliqués dans le développement cérébral. Il s'agit d'une transmission récessive liée à l'X, responsable d'un déficit somatotrope, associé de façon variable à un déficit thyroïdienne, gonadotrope, corticotrope et lactotrope. Le retard mental est fréquent, mais non constant. L'hypophyse est habituellement hypoplasique, fréquemment associée à une post-hypophyse ectopique. Des anomalies du corps calleux ont été décrites.<sup>16, 17</sup>

Les atteintes observées en cas de mutation de ces facteurs de transmission sont résumées dans le tableau 1.

Table 1  
Clinical phenotypes, mode of inheritance and MRI presentation in combined pituitary hormone deficiencies involving gene alterations affecting each particular transcription factor

Facteur de transcription	Mode de transmission	Déficit GH	Déficit TSH	Déficit LH-FSH	Déficit ACTH	Déficit PRL	Hypophyse	Posthypophyse	Autres
<i>POU1F1</i>	Récessif ou dominant	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Hypoplasie	Normale	
<i>PROP1</i>	Récessif	Oui	Oui	Oui	Variable	Oui	Hyperplasie puis hypoplasie	Normale	
<i>HESX1</i>	Récessif ou dominant	Oui	Variable	Variable	Variable	Variable	Hypoplasie	Ectopique	Dysplasie septo-optique
<i>LHX3</i>	Récessif	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Variable	Normale	Anomalie de la rotation de la tête
<i>LHX4</i>	Dominant	Oui	Oui	Variable	Variable	Non	Hypoplasie	Variable	Malformations cérébrales
<i>SOX3</i>	Lié à l'X	Oui	Variable	Variable	Variable	Variable	Hypoplasie	Ectopique	Retard psychomoteur, anomalies du corps calleux

Tableau 1. Tiré de Castinetti F., Reynaud R., Saveanu A., Quentien M.-H., Albarel F., Barlier A., Enjalbert A., Brue T. Déficit hypophysaire combiné multiple : aspects cliniques et génétiques. Encyclopédie Orphanet. Mars 2008.<sup>3</sup>

La connaissance du mode de présentation des hypopituitarismes congénitaux en fonction de l'étiologie moléculaire a permis d'établir des arbres décisionnels orientant les analyses génétiques en fonction du phénotype présenté. L'algorithme représenté figure 4 a par exemple été établi dans le cadre du réseau GENHYPOPIT.

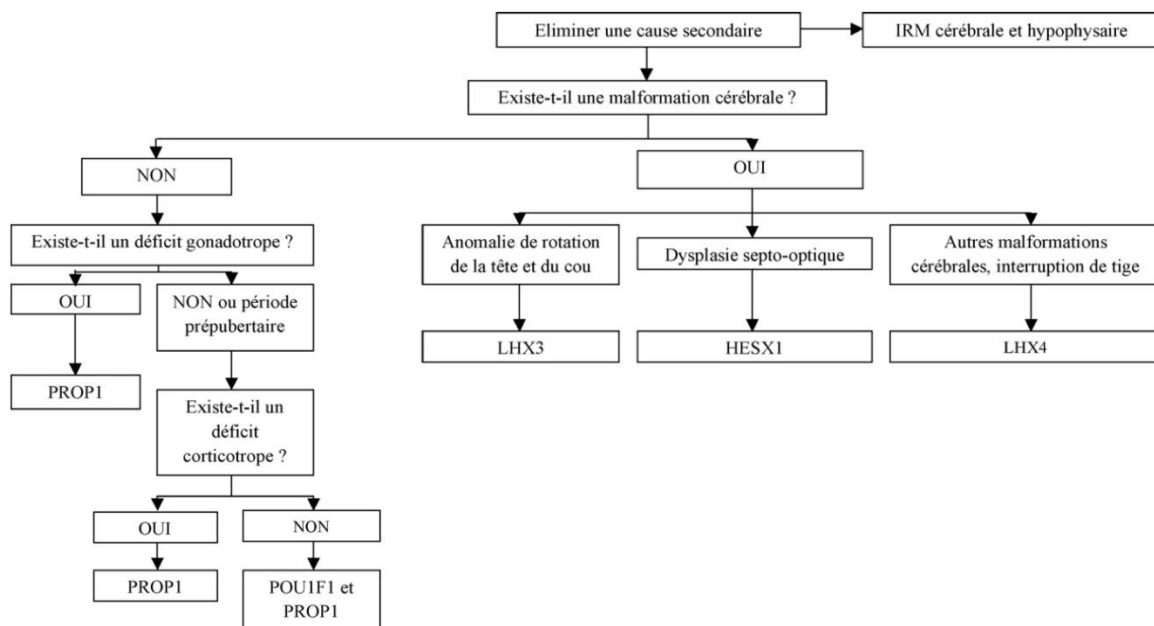


Fig. 1. Algorithme décisionnel simplifié pour déterminer les facteurs de transcription hypophysaire à séquencer.

Figure 4. Algorithme décisionnel simplifié pour déterminer les facteurs de transcription hypophysaires à séquencer. Tiré de Castinetti F, 2008.<sup>3</sup>

Ainsi, quand l'hypopituitarisme n'est pas associé à des anomalies extra-hypophysaires, il convient en premier lieu de rechercher une mutation de *PROP1*, qui est le gène de plus souvent responsable d'hypopituitarisme lorsque celui-ci est exceptionnellement rattaché à une cause moléculaire. Les mutations de *POU1F1* sont rares, et leur recherche doit être réservée aux cas de déficit somatotrope et thyrotrope ayant présenté une puberté spontanée. Les anomalies morphologiques à l'IRM guident la suite des investigations : il convient de rechercher une mutation d'*HESX1* en cas de dysplasie septo-optique, même si elle est rarement retrouvée. Un syndrome d'interruption de tige doit faire tester le gène *LHX4*, d'autant plus qu'il existe des malformations cérébrales associées, telle qu'une malformation d'Arnold Chiari. Enfin, en cas d'absence de mutation *PROP1*, *LHX3* peut être testé chez les patients sans déficit corticotrope, sans dysplasie septo-optique ni syndrome d'interruption de tige. Cependant, en dehors de *PROP1*, les mutations sont rarement identifiées. Ainsi en 2006, Reynaud et al rapporte qu'après un screening selon l'arbre décisionnel de la figure 4, aucune mutation de *HESX1* n'a été retrouvée sur 16 cas d'hypopituitarisme avec dysplasie septo-optique, une seule mutation de *LHX4* a été retrouvée sur 39 cas de syndrome d'interruption de tige, aucune mutation de *LHX3* n'a été

retrouvée sur 20 cas d'hypopituitarisme sans déficit corticotrope, sans dysplasie optique, ni syndrome d'interruption de tige, et une seule mutation de *POU1F1* a été retrouvée sur 12 cas d'hypopituitarisme avec déficit somatotrope et thyroïdienne ayant présenté une puberté spontanée.<sup>17</sup> Les mutations de *PROP1* étaient les plus fréquentes, retrouvées dans 18 cas sur 73 cas de déficit somatotrope associé à un déficit gonadotrope. Il existe donc d'autres facteurs de transcription impliqués dans les hypopituitarismes.

### ***OTX2*** (Orthodenticle homeobox 2)

*OTX2* est un facteur de transcription de la famille des protéines à homéodomaine, impliqué dans le développement cérébral, hypophysaire et oculaire, et localisé sur le chromosome 14. Au niveau hypophysaire, il joue un rôle de facteur activateur de *POU1F1* et de *HESX1*.<sup>18</sup> Les mutations de *OTX2* peuvent causer une anophtalmie ou microophtalmie, des colobomes, des anomalies des voies optiques et du chiasma optique, voire une amaurose. Ces anomalies oculaires sont présentes dans la majorité des cas, mais peuvent être absentes.<sup>18</sup> L'insuffisance hypophysaire associée est variable, allant du déficit somatotrope isolé au déficit de l'ensemble des lignées. Il y a parfois des anomalies structurales à l'IRM du type hypoplasie hypophysaire ou posthypophyse ectopique. L'insuffisance hypophysaire serait retrouvée chez au moins 19% des patients porteurs de la mutation.<sup>19</sup> En 2012, 29 mutations avaient été décrites.<sup>20</sup> La transmission se fait sur un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète, avec plusieurs cas de mutations de novo.<sup>19, 20</sup>

### ***PITX2*** (pituitary homeobox 2)

*PITX2* est un facteur de transcription à homéodomaine impliqué dans le développement de plusieurs organes, dont l'hypophyse. Sa mutation est responsable du syndrome d'Axenfeld Rieger, défini par une ectopie irienne, une polycorie, parfois un glaucome. Une hypoplasie dentaire, une hypoplasie maxillaire, un hypertélorisme, une hernie ombilicale, un encéphalocèle, un diverticule de Meckel, des anomalies des organes génitaux externes ou une dystrophie myotonique peuvent être associés. Chez la souris, la suppression des deux allèles de ce gène induit une hypoplasie hypophysaire sévère. Ces souris ne sont pas viables à cause de malformations cardiaques sévères. Chez l'humain, il a été décrit dans de rares cas une hypophyse hypoplasique avec déficit en hormone de croissance.<sup>3</sup>

### **SOX2** (SRY-related HMG-box gene 2)

*SOX2* est un gène codant pour un facteur de transcription de la famille SOX, qui possède un domaine HMG (High Mobility Group) semblable à celui du gène SRY (Sex-determining Region on Y). Il est exprimé chez la souris comme chez l'homme dans l'épithélium cérébral (cortex, cervelet, moelle), dans l'hypothalamus et l'ante-hypophyse, dans l'œil (cristallin, rétine, nerfs optiques), ainsi que dans la trachée, l'œsophage, l'estomac et l'intestin.<sup>21</sup> Chez l'homme, la mutation de *SOX2* induit une anophtalmie ou une microphthalmie sévère bilatérale, une hypoplasie de l'ante-hypophyse, et un hypogonadisme hypogonadotrope. Il y a parfois un déficit en GH mais le plus souvent pas d'autres déficits hypophysaires. L'hypogonadisme hypogonadotrope pourrait être d'origine hypothalamique.<sup>21</sup> Les possibles atteintes associées sont une hypoplasie du corps calleux, des hamartomes hypothalamiques, une malformation de l'hippocampe, une atrésie de l'œsophage, un déficit auditif et un retard psychomoteur.<sup>22</sup>

### **PROKR2** (Prokineticin receptor 2)

Il s'agit du gène codant pour le récepteur de la protéine Prokineticin 2, qui joue un rôle dans le développement des bulbes olfactifs, dans la migration des neurones à GnRH, mais aussi dans l'angiogenèse endocrinienne, dans la régulation des rythmes circadiens, et dans la contraction des muscles lisses intestinaux. Cette protéine est exprimée dans l'hypophyse et l'hypothalamus. Le gène *PROKR2* est connu dans le syndrome de Kallmann, et il a récemment été mis en cause dans des cas de déficit hypophysaire combiné et de dysplasie septo-optique. Le phénotype hypophysaire pouvait comprendre une atteinte variable des lignées somatotrope, thyrotrope, corticotrope, et gonadotrope, ou bien un hypogonadisme hypogonadotrope isolé dont il est difficile de préciser l'origine hypophysaire ou hypothalamique. A l'IRM, la région hypothalamo-hypophysaire pouvait être normale, ou révéler une ante-hypophyse hypoplasique, une post-hypophyse ectopique, ou un syndrome d'interruption de tige. Cependant le rôle de ces mutations dans les hypopituitarisme observés n'est pas formellement établi, certains des apparentés des cas index pouvaient en effet présenter la mutation et être totalement asymptomatiques, suggérant au minimum une hérédité digénique ou oligogénique. Ces mutations peuvent être transmises sur un mode autosomique dominant ou récessif.<sup>23, 24, 25</sup>

### ***FGFR1*** (Fibroblast growth factor receptor 1)

Le gène est situé sur le chromosome 8 et code pour un facteur de transcription de la famille FGFR. Des mutations de *FGFR1* ont été mises en évidence dans deux pathologies : le nanisme ostéoglophonique, caractérisé par un nanisme, un défaut d'éruption des dents, une craniosynostose, une acrocéphalie, un front proéminent, une arête nasale déprimée, un hypertélorisme, une hypoplasie médio-faciale, une macroglossie, un défaut d'éruption des dents, un cou court, des membres courts et arqués, des mains et des doigts courts et larges et des pieds plats, avec radiologiquement une dysplasie fibreuse, des liserés métaphysaires et une platyspondylie ;<sup>26</sup> et le syndrome de Kallmann. Il a récemment été décrit dans la dysplasie septo-optique.<sup>24</sup>

### ***FGF8*** (Fibroblast growth factor 8)

Il s'agit d'un facteur de croissance impliqué dans le développement du diencephale, de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Une mutation de ce gène peut être responsable du syndrome de Kallmann. Il a récemment été mis en évidence une mutation de *FGF8* chez une patiente présentant une hypoplasie des nerfs optiques, une absence de corps calleux, et un syndrome de Moebius (faiblesse musculaire faciale congénitale non progressive associée à des mouvements limités des yeux vers l'extérieur), soulevant la question de son possible rôle dans les dysplasies septo-optiques.<sup>27</sup>

### ***GLI2***

*GLI2* fait partie de la famille des protéines GLI, facteurs de transcription à doigts de zinc, qui sont des médiateurs de la voie de signalisation de Sonic Hedgehog.<sup>13</sup> Ce gène, initialement décrit dans l'holoprosencéphalie, a récemment été impliqué dans les hypopituitarismes. Les patients avec une mutation de *GLI2* peuvent présenter un hypopituitarisme, avec parfois diabète insipide, une polydactylie, et des anomalies faciales du spectre de la ligne médiane telles qu'un hypertélorisme, une hypoplasie de l'étage médian, une fente labiopalatine, le plus souvent sans holoprosencéphalie. L'IRM révèle une hypoplasie de l'ante-hypophyse et une post-hypophyse ectopique ou non vue. Le mode de transmission est autosomique dominant, à pénétrance incomplète, avec des phénotypes très variables pour une même mutation. Le rôle de ce facteur dans les hypopituitarismes reste à préciser, avec comme pour les autres facteurs de transmission l'hypothèse d'une participation de facteurs

environnementaux ou d'une hérédité oligogénique expliquant les différents phénotypes observés.<sup>28, 29</sup> Pour França, les patients avec hypopituitarisme congénital et posthypophyse ectopique, avec ou sans polydactylie ou anomalies de la ligne médiane, sont des candidats pour l'étude du gène *GLI2*.<sup>13</sup>

### **ARNT2** (Aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2)

Ce facteur de transcription a récemment été impliqué dans les hypopituitarisme grâce à l'identification d'une mutation homozygote retrouvée chez plusieurs membres d'une famille consanguine, responsable d'un tableau associant un hypopituitarisme, une microcéphalie avec atrophie cérébrale fronto-temporale, une épilepsie, un retard de développement psychomoteur sévère, une cécité, une dysmorphie (front proéminent, yeux enfoncés, philtrum marqué, rétrognathie), un reflux gastro-oesophagien sévère et des anomalies rénales (hydronéphrose, reflux vésico-urétéral, vessie neurologique). Le phénotype hypophysaire comprenait une atteinte des lignées somatotrope, thyrotrope, corticotrope, et gonadotrope, ainsi qu'un diabète insipide central. L'imagerie révélait un syndrome d'interruption de tige, avec une hypoplasie de l'antéhypophyse, une post-hypophyse non vue et une tige grêle.<sup>13</sup>

## **2.2 Anomalies oculaires et retard de croissance**

### **2.2.1 BPES et *FOXL2***

Le Blepharophimosis – Ptosis – Epicanthus inversus Syndrome (BPES) est caractérisé par des malformations congénitales des paupières avec en particulier quatre anomalies : **blépharophimosis** (réduction de l'ouverture des paupières dans toutes leurs dimensions), **ptosis** (affaissement de la paupière supérieure), **épicanthus inversus** (repli de peau partant du bord interne de la paupière inférieure et rejoignant la paupière supérieure en recouvrant partiellement le canthus interne), et **télécanthus** (écartement excessif de l'angle interne des yeux).<sup>31</sup> Il existe deux formes de BPES : dans le type 1, les anomalies oculaires sont associées à une insuffisance ovarienne, tandis que dans le type 2 seules les anomalies de paupières sont retrouvées.<sup>32</sup>

D'autres anomalies oculaires, telles que des anomalies des voies lacrimales, un strabisme, une amblyopie, ou des troubles de la réfraction, sont retrouvées de façon plus fréquente

que dans la population générale.<sup>33</sup> Certains traits morphologiques, tels qu'une ensellure nasale large, des oreilles basses implantées, ou un philtrum court, peuvent parfois être associés. Enfin, il a été décrit dans quelques cas un retard de développement et dans de rares cas une cardiopathie.<sup>34</sup>

La transmission de ce syndrome se fait sur le mode autosomique dominant. L'équipe du Pr Nicolino a participé à l'étude princeps qui a permis d'identifier le gène responsable, *FOXL2*, localisé en 3q23.<sup>35</sup> Il s'agit d'un gène composé d'un seul exon de 2,9 kb. La protéine *FOXL2*, composée de 376 acides-aminés, appartient à la famille des facteurs de transcription Forkhead, dont la structure protéique est du type winged helix. Les protéines FOX peuvent se fixer au niveau de régions promotrices spécifiques et hautement conservées (Forkhead bOX), et sont impliquées dans le développement embryonnaire.

*FOXL2* est essentiel pour le développement et la fonction ovarienne. Il est exprimé dans les cellules somatiques des gonades féminines uniquement. Les cibles de *FOXL2* dans l'ovaire sont des facteurs indispensables pour le fonctionnement des cellules de la granulosa et de développement de follicules.<sup>36</sup> Dans le syndrome BPES de type 1, les patientes présentent une insuffisance ovarienne précoce.

Ce gène joue un rôle dans la détermination sexuelle. Chez l'animal, il a récemment été associé aux phénomènes de réversion sexuelle, mettant en évidence le rôle actif de l'ovaire dans le maintien de sa différenciation. En effet *FOXL2* est un répresseur de *SOX9*. L'inactivation de *FOXL2* entraîne l'expression de *SOX9* et la transdifférenciation de l'ovaire en testicule après la naissance, avec inversion du phénotype femelle vers le phénotype mâle. Ce phénomène a été mis en évidence chez la chèvre avec le « Polled intersex syndrome » chez des chèvres XX sans cornes, de phénotype mâle.<sup>37</sup> De même chez la souris adulte, l'inactivation de l'expression de *FOXL2* dans l'ovaire entraîne l'expression de *SOX9*, la différenciation des cellules de la granulosa et des cellules thécales en cellules Sertoli-like et Leydig-like avec une sécrétion de testostérone comparable à celle des mâles XY.<sup>38</sup> Chez l'homme, les mutations de *FOXL2* sont responsables d'insuffisance ovarienne, avec parfois des formes sévères où les gonades sont réduites à l'état de streaks ou bandelettes. Dans les familles atteintes, les hommes porteurs de la mutation ayant une fonction testiculaire

normale, on observe des arbres généalogiques particuliers où l'anomalie oculaire se transmet sur un mode patrilinéaire.

*FOXL2* a été impliqué dès 2009 dans la genèse des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.<sup>39</sup> La mutation somatique ponctuelle de *FOXL2* C402G (Cys134Trp) est retrouvée dans 97% des tumeurs de la granulosa adultes, et assez spécifique de ce type de tumeur. Cette mutation est retrouvée dans 10% des formes juvéniles de tumeurs de la granulosa et dans 21% des thécomes, mais absente pour tous les autres types de tumeurs ovariennes. La façon dont cette mutation contribue à la pathogenèse de ces tumeurs reste inexpliquée. L'activité de *FOXL2* semble être diminuée dans les tumeurs de la granulosa juvéniles agressives en comparaison avec les tumeurs de la granulosa juvénile moins agressives ou de forme adulte.<sup>36</sup>

D'autre part, une étude récente révèle que la méthylation du gène *FOXL2* est augmentée dans les cas de cancer pulmonaire non à petites cellules, soulevant la question du rôle de *FOXL2* dans la tumorigénèse au niveau pulmonaire.<sup>40</sup>

*FOXL2* est par ailleurs exprimé dans l'hypophyse. Chez la souris, cette expression est précoce, au niveau ventral de l'hypophyse, et régule l'expression de la sous-unité alpha de l'hormone glycoprotéique. Cette sous-unité alpha est un des composants communs à la FSH, la LH, la hCG et la TSH. *FOXL2* intervient après *LHX3* et *LHX4*, et semble activé par ces facteurs, mais a priori indépendant de *PROP1*. C'est un des marqueurs les plus précoces de la différenciation hypophysaire.<sup>41</sup>

Chez l'humain, *FOXL2* est exprimé majoritairement dans les cellules gonadotropes, avec probablement un rôle dans la différenciation des cellules gonadotropes. On le retrouve dans les adénomes gonadotropes également. *FOXL2* est retrouvé dans une moindre mesure dans quelques cellules thyroïdiques, mais ni dans les cellules somatotropes ni dans les cellules corticotropes.<sup>42</sup>

Chez la souris, l'inactivation des deux allèles du gène *FOXL2* entraîne une importante mortalité périnatale. Les souris survivantes présentent des anomalies oculaires comparables au BPES, et sont significativement plus petites avec des taux d'IGF1 abaissés de 60%, ce qui pourrait indiquer un déficit hypophysaire.<sup>43</sup>



Un retard de croissance a été observé chez plusieurs cas de BPES. Wales a décrit en 1998 un cas de BPES avec déficit en hormone de croissance sans autres déficits hypophysaire. Il s'agissait d'un garçon de 11 ans avec un BPES probablement hérité de son père. Il présentait une petite taille avec un retard de maturation osseuse, le test de stimulation ayant mis en évidence un déficit complet en GH, sans atteinte des autres lignées. L'hypophyse était hypoplasique à l'IRM. Le gène *FOXL2* n'a pas été séquencé pour ce patient.<sup>44</sup> Vargese en 2002 rapporte également un cas de BPES associé à un déficit en hormone de croissance (données non publiées). Dans l'étude de notre équipe, trois sujets BPES présentaient un déficit en hormone de croissance, et la mutation de *FOXL2* était documentée chez un d'entre eux.<sup>45</sup> Enfin, l'équipe du Pr Bonneau avait recensé 56 cas de BPES avec mutation de *FOXL2*, dont 8 présentaient un déficit en hormone de croissance (données personnelles).

### 2.2.2 Dysplasie septo-optique

La dysplasie septo-optique (SOD), aussi appelée syndrome de De Morsier, est définie par au moins deux des trois caractères suivants : (1) déficit hypophysaire, (2) hypoplasie des nerfs optiques et (3) anomalies neurologiques de la ligne médiane. Il s'agit d'un syndrome rare, avec une incidence estimée à 1/10 000, la majorité des cas étant sporadiques.

Dans l'atteinte hypothalamo-hypophysaire du SOD, l'élévation de la PRL (73%) et déficit en GH (58%) sont les éléments les plus courants, suivis par déficit thyroïdienne (39%) et déficit corticotrope (31%). Diabète insipide, insuffisance gonadotrope et puberté précoce sont aussi possibles mais plus rares. A l'IRM, on peut retrouver une hypoplasie de l'antéhypophyse, une tige pituitaire grêle ou interrompue, et une post-hypophyse ectopique. L'obésité est fréquente chez les enfants avec dysplasie septo-optique, peut-être en lien avec une atteinte hypothalamique. La réponse à l'hormone de croissance est bonne, comparable à celle des patients présentant un déficit en GH sans dysplasie septo-optique.<sup>46</sup>

Les troubles neurologiques sont fréquents (retard psychomoteur, épilepsie, hémiparésie, difficultés d'apprentissage, troubles du comportement). A l'imagerie, l'absence de septum pellucidum est retrouvée dans 75 à 80% des cas, l'absence de corps calleux est fréquente de même qu'une hypoplasie cérébelleuse ou une schizencéphalie.<sup>46</sup>

Au niveau ophtalmologique, le signe principal est l'hypoplasie des nerfs optiques. Il s'agit de la première cause de cécité congénitale. Le nerf optique apparaît pâle et petit au fond d'œil, avec parfois d'autres signes tels que le signe du double anneau, ou des vaisseaux rétiniens tortueux. Elle peut être unilatérale ou bilatérale (12% vs 88%), associée de façon variable à une microphthalmie, une anophtalmie, des troubles de la vision, un nystagmus ou un strabisme, qui doivent être des signes d'appel.<sup>15</sup>

### 2.2.3 Génétique des hypopituitarismes avec anomalies oculaires

Les gènes *HESX1*, *PROKR2*, *FGFR1* et *FGF8* peuvent être impliqués dans les tableaux de dysplasie septo-optique.

Les gènes *OTX2*, *SOX2* et *PITX2* peuvent être responsables d'hypopituitarisme associé à des anomalies oculaires. Le phénotype oculaire en cas de mutation d'*OTX2* est très variable, avec une possible anophtalmie ou microphthalmie, des colobomes, des anomalies des voies optiques ou du chiasma optique, mais parfois proche de la normale.<sup>18</sup> En cas de mutation de *SOX2*, on observe une anophtalmie ou une microphthalmie bilatérale sévère.<sup>21</sup> Les mutations de *PITX2* sont associées au syndrome d'Axenfeld Rieger comprenant une ectopie irienne, une polycorie, et parfois un glaucome.<sup>3</sup>

Ces gènes sont décrits plus longuement dans le paragraphe 2.1.6.

### 2.2.4 Gènes connus pour donner des anomalies oculaires, dont le rôle dans les hypopituitarismes est discuté

Chez quelques patients présentant une anophtalmie, un hypopituitarisme, des anomalies des oreilles et des malformations digitales, une délétion sur le bras long du chromosome 14 (del 14q22-23) comprenant entre autres les gènes *OTX2*, *BMP4* et *SIX6* a pu être mise en évidence.<sup>47</sup> Les mutations de *BMP4* (bone morphogenetic protein 4) sont connues pour donner des malformations oculaires et digitales avec un retard statural. Le rôle de *BMP4* dans l'atteinte hypophysaire chez ces patients a été questionné, étant donné qu'il s'agit d'un facteur de transcription intervenant dans le développement de l'hypophyse.<sup>48</sup> Cependant, il n'a pas été mis en évidence à ce jour d'hypopituitarisme en l'absence de mutation d'*OTX2*.

**LHX2** (LIM homeobox 2) est un facteur de transcription de la famille des protéines à homéodomaine. Chez la souris, il a été montré son implication dans le développement de l'hypophyse (en particulier de la post-hypophyse et de l'infundibulum), des structures oculaires (en particulier de la rétine qui provient comme la post-hypophyse du neurectoderme du diencephale), et de la fonction érythropoïétique du foie. Sa suppression chez la souris entraîne une absence de posthypophyse, une malformation de l'antéhypophyse, une anophtalmie, et une fibrose hépatique avec une anémie congénitale létale. Son implication dans les hypopituitarismes ou les anomalies oculaires chez l'humain n'a pour le moment pas été mise en évidence. Si ce gène est impliqué dans ces pathologies, il s'agirait d'une situation rare.<sup>49</sup>

**PAX6** (Paired box protein 6) est un facteur de transcription de la famille des gènes à homeobox, de la classe Paired, intervenant dans le développement oculaire, neurologique et pancréatique. Les mutations de ce gène sont responsables de malformations oculaires telles qu'une aniridie, des anomalies de la cornée, des anomalies des nerfs optiques, une cataracte, une hypoplasie irienne, une hypoplasie de la fovéa, des colobomes maculaires, et rarement une microphthalmie. Les mutations de *PAX6* peuvent également être associées à des troubles du métabolisme glucidique (intolérance glucidique, voire diabète), et à des troubles auditifs avec agénésie du corps calleux.<sup>50</sup> *PAX6* intervient dans le développement hypophysaire chez l'humain, et semble jouer un rôle dans la fonction hypophysaire chez la souris : l'absence de *PAX6* chez la souris entraîne une augmentation de la lignée thyroïdienne et une diminution des lignées somatotropes et lactotropes,<sup>51</sup> avec des taux de GH et de PRL abaissés.<sup>52</sup> Il a été décrit un cas d'hypopituitarisme avec déficit thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope et une hypoplasie de l'hypophyse et de l'hypothalamus à l'IRM chez un enfant présentant une trisomie 21 et une mutation des deux allèles de *PAX6*. Cet enfant présentait par ailleurs une microphthalmie bilatérale, un diabète néonatal, une atrésie de choanes, une dysplasie rénale, une microcéphalie sévère, de nombreuses anomalies neurologiques morphologiques (agénésie du corps calleux, kyste interhémisphérique, hypoplasie vermiennes,...) et un retard de développement.<sup>50</sup> Cependant, une étude récente n'a pas retrouvé de déficit hypophysaire chez 5 patients d'une même famille présentant une mutation de *PAX6*.<sup>53</sup>

Le syndrome de Peters-plus est décrit par l'association d'un glaucome, d'une dysmorphie caractéristique, d'une fente labio-palatine, d'anomalies auriculaires, d'anomalies des mains, d'un nanisme dysharmonieux, et d'un retard mental. Des anomalies cardiaques, génito-urinaires et neurologiques peuvent être retrouvées. Il est causé par une mutation du gène **B3GALTL**, de transmission autosomique récessive. Il a été décrit en 2004 un cas de syndrome de Peters-plus avec déficit en hormone de croissance et très bonne réponse au traitement substitutif, soulevant la question de la participation d'un déficit hypophysaire dans ce syndrome.<sup>54</sup>

### **2.2.5 Syndromes associant hypopituitarisme et anomalies oculaires sans gènes identifiés**

Le syndrome d'hypopituitarisme-microphthalmie ou de Kaplowitz-Bodurtha a été décrit dès 1993. Il associe une microphthalmie et un hypopituitarisme avec déficit en hormone de croissance toujours retrouvé, et un déficit thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope parfois associés. D'autres malformations oculaires peuvent être présentes (micro-cornée, glaucome), ainsi qu'un blépharophimosis. Une microcéphalie et un retard psychomoteur peuvent être associés.<sup>55</sup>

Jung avait décrit en 1995 des patients présentant également des anomalies oculaires concernant la chambre antérieure, un déficit en hormone de croissance, une hypothyroïdie, une dysmorphie, hypoplasie cérébelleuse, une sténose trachéale et un retard de développement, avec la recherche de la mutation *B3GALTL*, non retrouvée.<sup>56</sup> Al-Gazali rapporte en 2008 les cas de deux enfants présentant des anomalies de la chambre antérieure de l'œil, une petite taille et une hypophyse hypoplasique, avec là encore la mutation du syndrome de Peters non retrouvée.<sup>57</sup>

### **2.2.6 Syndromes associant anomalies des paupières et petite taille sans déficit en hormone de croissance**

Par ailleurs, quelques syndrome connus associent des anomalies des paupières et un retard de croissance, tels que les syndromes de Noonan, de Marden-Walker, Schwartz Jampel, de Dubowitz, ou de Smith-Lemli-Opitz, mais les signes associés sont alors caractéristiques, et il n'y a pas de déficit en hormone de croissance.

## 3 Méthodes et objectifs

### 3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une analytique observationnelle multicentrique.

### 3.2 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de documenter l'association entre le syndrome blépharophimosis-épicanthus-inversus (BPES) et le déficit hypophysaire, et ainsi de répondre à la question suivante : le gène *FOXL2* peut-il être responsable de déficit hypophysaire, en particulier de déficit en hormone de croissance ? En effet, il a été remarqué en pratique clinique quelques cas de retard de croissance ou de déficit hormonal établi chez des enfants présentant ce syndrome. Quelques autres cas sont décrits dans la littérature, sans que cette association n'ait jamais été étudiée.

Les objectifs secondaires sont l'étude des autres tableaux associant hypopituitarisme et anomalies oculaires, avec une étude du phénotype clinique et radiologique de ces patients, et un screening des gènes candidats.

### 3.3 Population

#### 3.3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus :

- les enfants de moins de 18 ans au moment du diagnostic
- présentant un déficit en hormone de croissance isolé ou combiné à d'autres déficits hypophysaires et associé à au moins un des 3 critères suivant :
  - une anomalie des paupières
  - une autre anomalie oculaire significative de type colobome, strabisme, nystagmus, amblyopie, paralysie oculaire
  - une anomalie des nerfs optiques

Le déficit en hormone de croissance est défini de façon conventionnelle par un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques : un retard statural d'au moins 2 DS, et/ou une vitesse de croissance inférieure à -1 DS pour l'âge, ainsi que des taux inférieurs aux normes biologiques au test de stimulation de l'hormone de croissance, soit un pic de GH inférieur à 20 mUI/ml ou 6,6 ng/ml après stimulation.

### **3.3.2 Centres participants**

Il y a deux centres participants : le Service d'Endocrinologie pédiatrique, diabète, et maladies héréditaires du métabolisme du Pr Nicolino, à l'Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon (HFME), et le service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique du Dr Schwitzgebel, aux Hôpitaux Universitaires de Genève en Suisse.

## **3.4 Critères étudiés**

### **3.4.1 Données cliniques et biologiques**

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients : le sexe, le terme, le poids et la taille de naissance, la notion de consanguinité, la taille des parents, l'âge au diagnostic de déficit hypophysaire, les types de déficit hypophysaires et leur chronologie d'apparition, les signes cliniques de déficit hypophysaires, la taille et le poids lors du diagnostic de déficit hypophysaire, l'âge osseux au diagnostic, le taux de GH lors du test de stimulation, les signes évocateurs d'anomalies de la ligne médiane, le type d'anomalie oculaire associée, les autres anomalies associées, la réponse au traitement par GH après un an de traitement puis à chaque année supplémentaire de traitement.

Les diagnostics de déficits thyroïdienne, corticotrope, gonadotrope et le diabète insipide avaient été posés au diagnostic ou au cours du suivi par le médecin en charge de l'enfant.

Les taux de GH exprimés en ng/ml étaient convertis en mUI/L en utilisant l'équivalence  $3\text{mUI/L} = 1\text{ ng/ml}$ .<sup>8</sup> Le déficit en GH était considéré comme complet si le pic de GH maximal était inférieur à 10 mUI/L (ou 3,3 ng/ml), ou partiel pour un pic entre 10 et 20 mUI/L (ou entre 3,3 et 6,6 ng/ml).

### 3.4.2 Données radiologiques

Nous avons recueilli les anomalies structurelles révélées par l'IRM telles qu'une hypoplasie hypophysaire, une interruption de la tige pituitaire, une post-hypophyse ectopique, des anomalies de la ligne médiane (anomalies du corps calleux, anomalie du septum pellucidum, hypoplasie des nerfs optiques, canal basipharyngé, etc), ou d'autres anomalies du système nerveux central.

### 3.4.3 Analyse moléculaire

Concernant l'analyse moléculaire, l'étude comportait deux axes :

- A. Pour les patients présentant des anomalies des paupières :

Le gène *FOXL2* a été étudié. L'analyse moléculaire a été réalisée dans le laboratoire du Pr Yves Morel (groupement Hospitalier Est du CHU de Lyon). Ce gène localisé en 3q23 est composé d'un seul grand exon de 2,9 kb ; sa séquence, les mutations et les polymorphismes connus sont décrits par le logiciel Alamut.

Les mutations ponctuelles ont été cherchées par séquençage du gène. Le séquençage concernait la partie 5'UTR du gène, site de liaison de facteurs de transcription, et l'exon. L'ADN du patient était initialement amplifié par PCR en 2 fragments étant donné la longueur du gène. L'ADN a ainsi été extrait à partir du sang et dilué pour obtenir 50 ng de matériel par réaction, puis ont été ajoutées les 2 amorces spécifiques d'environ 20 paires de bases, une en se liant en amont de la partie du gène à séquencer (forward) et une en aval (reverse). Ces amorces ont été dessinées à partir de la séquence du gène avec utilisation du logiciel Primer 3, et ont été choisies pour leur température de fusion proche pour les 2 amorces, l'absence de polymorphisme et l'absence de répétition de polymères au sein de l'amorce. Le logiciel SNP Check 3, qui recense tous les polymorphismes connus, a permis de vérifier secondairement l'absence de polymorphisme décrit sur les amorces choisies et de contrôler que ces amorces ne risquaient pas de s'hybrider sur une autre partie du chromosome. Les réactifs utilisés pour la PCR comprenaient par ailleurs des dNTP, du magnésium sous forme de MgCl<sub>2</sub> (essentiel à l'action de la Taq-polymérase), un tampon, de l'eau et du diméthylsulfoxyde. La réaction de PCR comportait la phase de dénaturation de l'ADN par une

température élevée (94-95°C), la phase d'hybridation des amorces en 5' et 3' à 56°C, et la phase d'élongation par la Taq-polymérase. La PCR était suivie d'une phase de purification par ultrafiltration sur colonne. L'analyse quantitative et qualitative de la PCR a été réalisée par électrophorèse sur l'appareil Labchip GX, permettant de contrôler la qualité de la PCR par analyse de la taille et de la quantité de fragments obtenues.

Le séquençage a ensuite été réalisé sur séquenceur, par l'ajout d'une amorce pour chaque brin, de dNTP et de ddNTP (induisant un arrêt de la polymérase), marqués par des fluorochromes différents. Des brins de taille différente ont donc été obtenus, avec une différence de 1 nucléotide à chaque fois en fonction de la position à laquelle s'est hybridé le ddNTP. Les brins ont été séparés par électrophorèse avec lecture automatisée des résultats. La séquence obtenue a été comparée à la séquence de référence grâce au logiciel Seqscape. Le séquençage ne permet cependant pas de repérer les grandes délétions hétérozygotes, celles-ci étant masquées par l'allèle sain. On peut uniquement affirmer qu'il n'y a pas de délétion en cas de polymorphisme hétérozygote.

Les grandes délétions ont donc été recherchées par MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Le principe de cette technique est d'obtenir la ligation de 2 sondes A et B juxtaposées sur le gène ou le fragment de gène étudié. En cas de grande délétion, au moins une des sondes ne s'hybridera pas, la ligation ne sera pas possible. Le kit MLPA utilisé (Salsa MLPA probemix P054-B2 FOXL2-TWIST1) comprenait des sondes s'hybridant à une sélection de gènes impliqués dans les anomalies oculaires : *FOXL2*, *TWIST 1*, *FOXC1*, *FOXC2*, *ATR*, *PITX2* et *GPR143*. Les différentes sondes étaient de tailles différentes grâce aux « stuffers » de tailles différentes ajoutés à l'extrémité 3' de chaque sonde B. Le kit contenait 3 sondes pour le gène *FOXL2*. L'ADN a été initialement dénaturé à température élevée (85-90°C), les sondes ont été ajoutées, se sont hybridées à l'ADN, puis ont été reliées entre elles par une réaction de ligation pour obtenir une seule sonde de taille connue, qui a ensuite été amplifiée par PCR grâce à des amorces universelles placées en 5' de la sonde A et en 5' de la sonde B. L'amplification étant quantitative, elle permet de détecter les anomalies de dose des régions testées (délétion ou duplication). Les fragments ont été passés sur le séquenceur, puis les résultats ont été analysés avec le logiciel GeneMapper. Ces résultats ont ensuite été exportés pour analyse de la hauteur des pics en comparant les pics du patient entre eux et avec ceux d'un témoin. En cas de délétion hétérozygote, la dose du



fragment analysé sera deux fois moindre et la hauteur du pic sera deux fois moins importante. En cas de délétion homozygote, il n'y aura pas de pic. Une mutation ou un polymorphisme dans la région reconnue par la sonde pouvant diminuer l'hybridation et aboutir à une diminution du pic, toute délétion détectée par MLPA devait être ensuite confirmée par PCR quantitative.

- B. Pour les patients ne présentant pas d'anomalies des paupières ou pas de mutation identifiée de FOXL2:

Un screening des gènes candidats a été réalisé en collaboration avec le Pr Brue à l'Hôpital de La Timone à Marseille. Il s'agit du Centre de Référence des Maladies Rares d'Origine Hypophysaires DEFHY. Le réseau GENHYPOPIT concentre ses recherches sur l'analyse des gènes candidats connus et l'étude de nouveaux gènes chez les patients porteurs de déficits hypophysaires congénitaux. Il s'agit d'un réseau multicentrique international collectant des données originaires de 20 pays. Les gènes *HESX1* et *OTX2* ont été testés de manière systématique pour tous les patients de la cohorte pour qui nous disposions d'ADN. Les autres gènes candidats ont été choisis après étude de chaque dossier clinique par le Pr Reynaud et le Dr Saveanu. Le choix des gènes étudiés était guidé par l'algorithme de la figure 5 établi dans le cadre du réseau GENHYPOPIT, par les données plus récentes de la littérature, par l'équipe du Pr Brue, et par la disponibilité de programmes de recherche permettant le séquençage de certains gènes, non réalisé en routine.

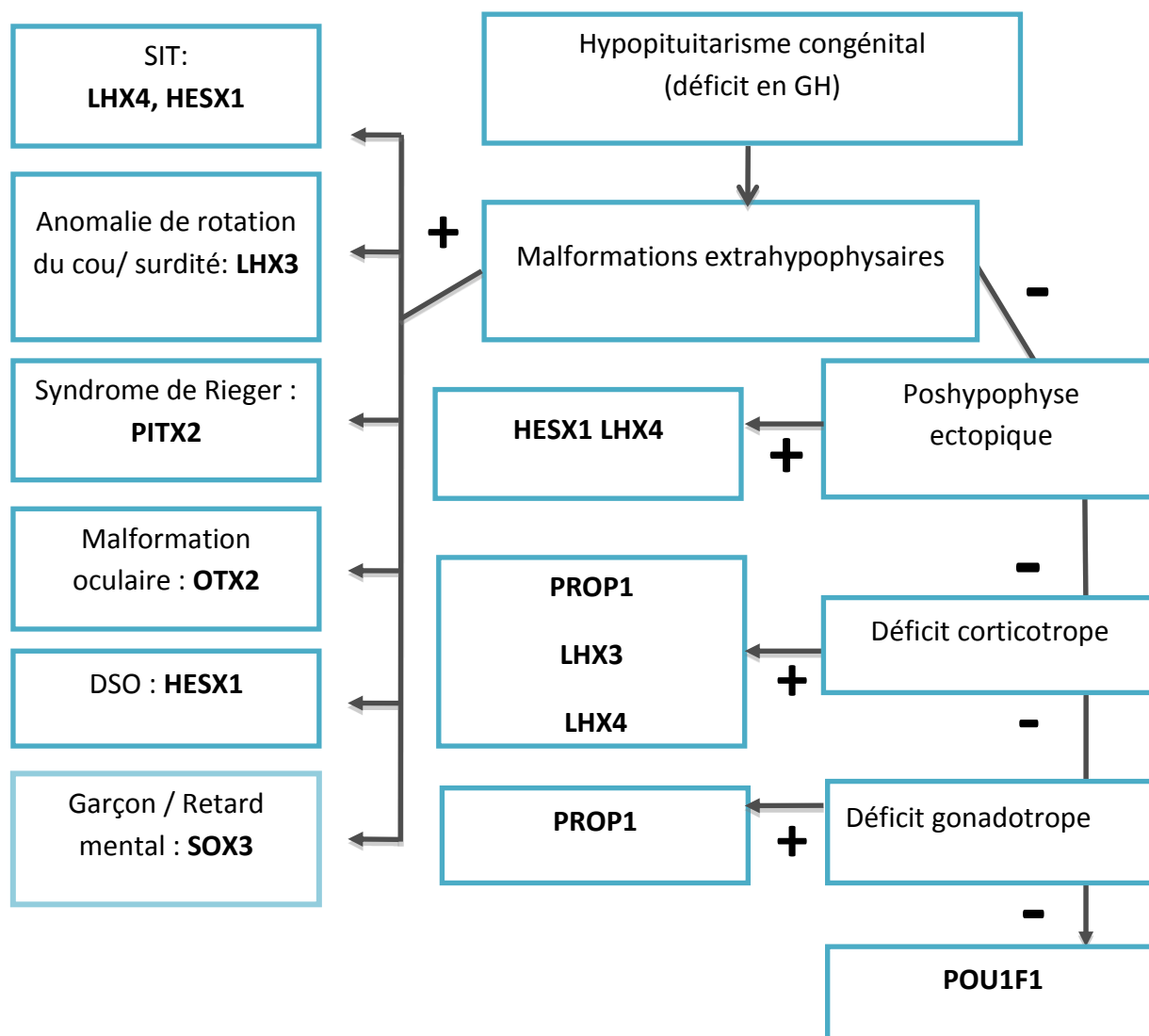


Figure 5. Algorithme décisionnel pour déterminer les gènes à séquencer devant un déficit hypophysaire, selon l'équipe du Pr Reynaud

### 3.5 Aspects éthiques

Un formulaire de consentement pour l'analyse génétique des gènes impliqués dans les hypopituitarismes a été fait signer aux parents des patients inclus.

## 4 Résultats

### 4.1 Caractéristiques cliniques et radiologiques

La cohorte comprenait 22 patients.

Huit patients présentaient des anomalies des paupières, un blépharophimosis pour trois patients, un blépharophimosis avec soit ptosis soit épicanthus pour deux patients, et un tableau complet de BPES pour trois patients. Une des patientes avec un blépharophimosis présentait par ailleurs une cataracte bilatérale opérée à l'âge de deux ans.

Neuf patients présentaient un tableau de dysplasie septo-optique défini par l'association d'au moins deux des trois caractères suivants : (1) déficit hypophysaire, (2) hypoplasie des nerfs optiques et (3) anomalies neurologiques de la ligne médiane. Les signes ophtalmologiques retrouvés chez ces enfants étaient les suivants, associés de façon plus ou moins complète : cécité congénitale, amblyopie uni- ou bilatérale, paralysie oculomotrice, strabisme, nystagmus, myopie forte, microphthalmie, et dysplasie congénitale vitro-rétinienne.

Cinq patients présentaient des anomalies variées incluant amblyopie, astigmatisme, myopie forte, colobomes iriens et réiniens, strabisme, nystagmus, et paralysie oculomotrice. Chez une patiente était retrouvé de façon plus spécifique un Morning Glory syndrome bilatéral ainsi qu'une hyperplasie du vitré primitif gauche.

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans les tableaux 2 et 10.

Phénotype clinique et biologique		Aspects IRM hypophysaire	
Anomalie oculaire	Déficit hypophysaire		
1	<b>BPES</b>	GH, TSH, ACTH, LH-FSH	Hypoplasie antehypophyse, posthypophyse ectopique, interruption de tige
2	<b>BPES</b>	GH, TSH, ACTH	Hypoplasie antehypophyse
3	<b>BPES</b>	GH	Hypoplasie antehypophyse, posthypophyse ectopique, tige grêle
4	<b>Blépharophimosis</b>	GH, ACTH, POF	Normale
5	<b>Blépharophimosis</b>	GH, TSH, LH-FSH, ACTH	Hypoplasie antehypophyse, posthypophyse ectopique, interruption de tige
6	<b>Blépharoph. + ptosis</b>	GH, TSH	Hypoplasie antehypophyse
7	<b>Blépharoph. + cataracte</b>	GH, TSH, ACTH, LH-FSH	Aplasia antehypophyse
8	<b>Blépharoph. + Ep. inv.</b>	GH	Hypoplasie antehypophyse
9	<b>DSO + ptosis</b>	GH, LH-FSH	Normale
10	<b>DSO</b>	GH, TSH, ACTH, DI	Hypoplasie ante et posthypophyse, tige grêle
11	<b>DSO</b>	GH, TSH, ACTH, LH-FSH	Posthypophyse ectopique, interruption de tige
12	<b>DSO</b>	GH, TSH, ACTH	Hypoplasie antehypophyse, posthypophyse non vue, interruption de tige
13	<b>DSO</b>	GH, ACTH	Post-hypophyse non vue
14	<b>DSO</b>	GH	Normale
15	<b>DSO</b>	GH, puberté précoce	Normale
16	<b>DSO</b>	GH, TSH	Hypoplasie antehypophyse, posthypophyse non vue
17	<b>DSO</b>	GH	Posthypophyse non vue
18	<b>Colobome, nystagmus, myopie, MGS</b>	GH, TSH, ACTH DI post-chir	Antehypophyse, posthypophyse et tige non visualisées
19	<b>Colobome, strabisme, amblyopie</b>	GH, TSH	Posthypophyse ectopique, tige grêle
20	<b>Myopie, nystagmus, strabisme, paralysie du droit externe droit</b>	GHD, TSH, ACTH, LH-FSH	Post-hypophyse ectopique, interruption de tige
21	<b>Strabisme, paralysie du muscle oculaire externe bilatérale</b>	GHD, ACTH, TSH	Agénésie antehypophyse, interruption de tige, posthypophyse ectopique
22	<b>Ptosis bilatéral, strabisme divergent, astigmatisme</b>	GH, ACTH, TSH, LH-FSH	Hypoplasie antehypophyse, posthypophyse non vue, interruption de tige

Tableau 2. Résumé du phénotype ophtalmologique, hypophysaire et radiologique des 22 patients.

DSO = dysplasie septo-optique ; blepharoph = blépharophimosis ; ep. inv. = epicanthus inversus ; MGS = morning glory syndrome.

## Age au diagnostic

L'âge au diagnostic de déficit hypophysaire s'échelonnait entre 1 jour de vie et 17 ans.

Deux des enfants présentant une dysplasie septo-optique étaient nés à l'étranger (en Algérie et en Macédoine) et le diagnostic a été porté plus tardivement en France à l'âge de 11 ans et 6 mois et 17 ans respectivement. Ils ont donc été exclus du calcul de l'âge moyen au diagnostic du fait de ce biais.

Après exclusion de ces deux sujets, l'âge au diagnostic s'échelonnait entre 1 jour de vie et 11 ans 10 mois, avec un âge moyen à 30,4 mois. Le diagnostic a été porté en période néonatale, soit dans le premier mois de vie, pour cinq enfants.

Dans le groupe avec anomalies de paupières, l'âge au diagnostic s'échelonnait entre 3 jours et 10 ans avec un âge moyen à 23,6 mois, et un diagnostic en période néonatale pour 3 enfants sur 8. Dans le groupe avec dysplasie septo-optique, l'âge au diagnostic s'échelonnait entre 3 jours de vie et 11 ans 10 mois avec un âge moyen à 5,4 ans, et un diagnostic en période néonatale pour un enfant sur neuf. Dans le groupe avec anomalies oculaires variées, l'âge au diagnostic s'échelonnait entre 1 jour de vie et 2 ans, avec un âge moyen à 10,8 mois, et un diagnostic en période néonatale pour un enfant sur cinq.

L'âge moyen au diagnostic était de 26 mois pour les déficits hypophysaires combinés multiples et de 5 ans 10 mois pour les déficits isolés en hormone de croissance.

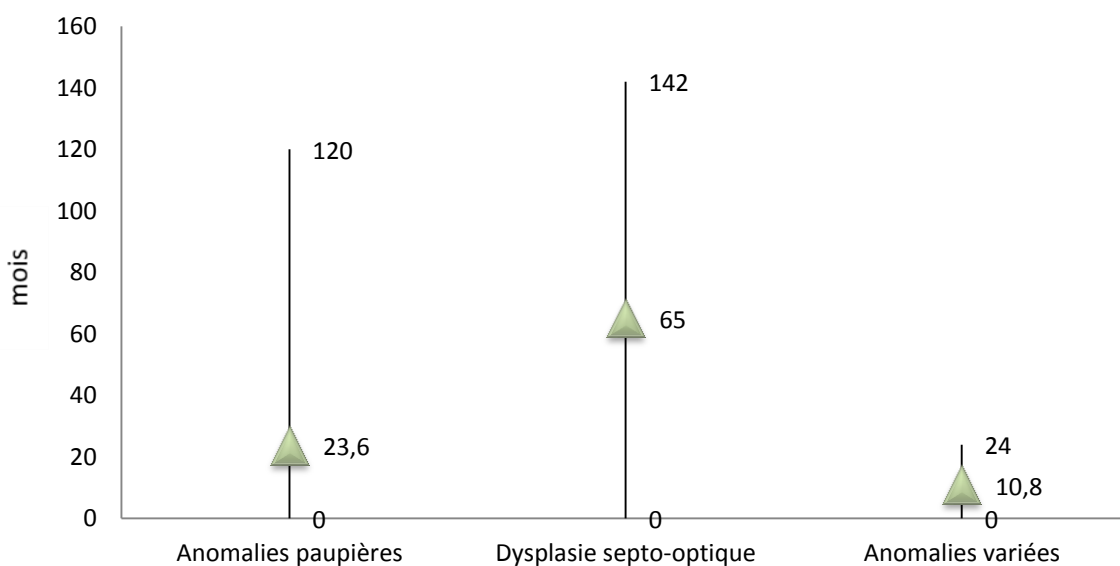


Figure 6. Age au diagnostic en mois selon le phénotype oculaire.

## Sexe

La cohorte comprenait 9 filles et 13 garçons.

Le groupe avec anomalies de paupières était composé de trois filles et cinq garçons, le groupe avec dysplasie septo-optique de trois filles et six garçons, et le groupe avec anomalies oculaires variées de trois filles et deux garçons.

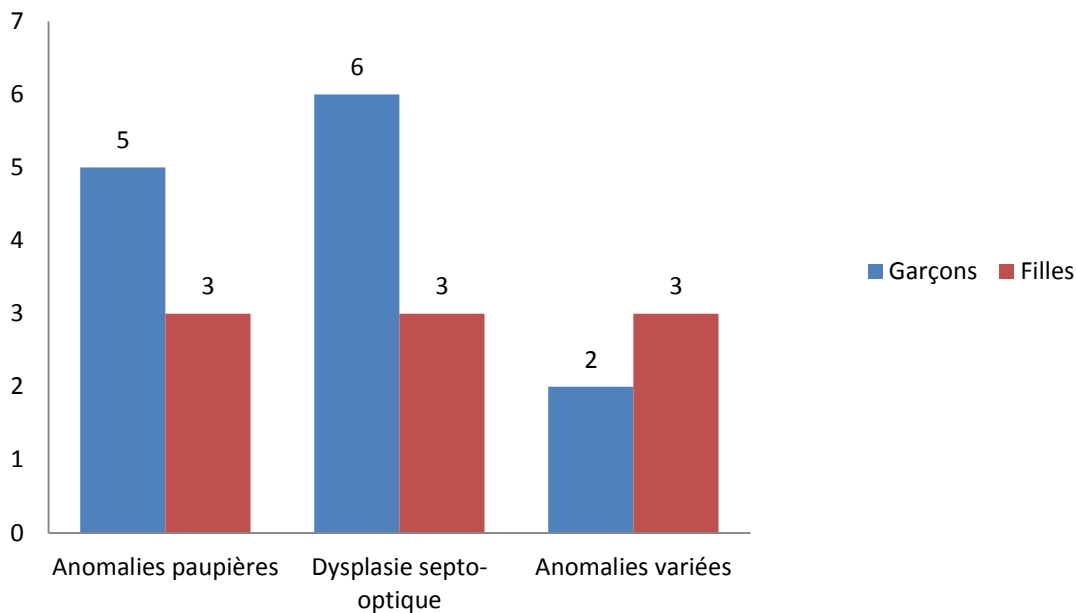


Figure 7. Nombre de garçons et de filles en fonction du phénotype oculaire.

## Antécédents familiaux

Tous les cas étaient sporadiques sauf un : le sujet 2 présentait un BPES retrouvé également chez son père, son oncle paternel et son grand-père paternel, qui ne présentaient pas de pathologie endocrinienne, en particulier pas d'hypopituitarisme. On retrouve une notion de consanguinité chez un seul patient qui présente des anomalies des paupières, sans antécédents familiaux notables.

On note pour une patiente présentant un blépharophimosis des hypoglycémies d'allure fonctionnelle chez le père dans l'enfance, ainsi que chez plusieurs membres de la famille du côté paternel, sans explorations particulières et sans symptomatologie à l'âge adulte. Pour un des enfants présentant une dysplasie septo-optique, on note un antécédent paternel de diabète insulino-dépendant ayant débuté à l'âge de 22 ans.

## **Enfants nés petits pour l'âge gestationnel**

Cinq patients sont nés petits pour l'âge gestationnel avec une taille inférieure à  $-2$  DS à la naissance, et un poids et un périmètre crânien dans la norme pour l'âge gestationnel (trois cas dans le groupe avec anomalies de paupières et deux cas dans le groupe avec anomalies oculaires variées). Les mensurations à la naissance étaient manquantes pour trois patients. Les 14 patients restants avaient des mensurations normales à la naissance.

## **Déficit somatotrope**

Tous les sujets présentaient un déficit en GH.

Huit patients ont eu deux tests de stimulation de la GH avec un pic de GH insuffisant aux deux tests. Deux patients ont eu un dosage de la GH de base en période néonatale avec des taux bas à 5 ng/ml et 5,8 ng/ml et un patient a eu un dosage en hypoglycémie avec une réponse estimée insuffisante de la GH à 35 mUI/l. Pour ces trois patients, le déficit a été documenté par un test de stimulation de la GH dans un second temps. Un patient n'a pas eu de test de stimulation de la GH mais uniquement un dosage de GH bas en hypoglycémie en période néonatale.

Dix patients ont eu un seul test de stimulation de la GH révélant un déficit.

Parmi les patients n'ayant eu qu'un test de stimulation de la GH, quatre avaient une dysplasie septo-optique connue, cinq avaient moins de 2 ans avec des facteurs de croissance abaissés et des anomalies structurelles de l'hypophyse à l'IRM, les arguments pour un déficit en hormone de croissance ayant alors été considérés comme suffisants pour se contenter d'un seul test de stimulation. Enfin pour une patiente, le deuxième test est programmé prochainement.

Les tests utilisés étaient le test à l'ornithine dans la majorité des cas (neuf cas), puis le test au Glucagon ou au betaxolol-Glucagon (huit cas), le test à la clonidine (quatre cas), le test au GRF (deux cas), et le test à l'arginine (un cas). L'information sur le test réalisé est manquante dans cinq cas.

Le dosage des facteurs de croissance comprenait soit le dosage d'IGF1, soit le dosage d'IGFBP3, soit les deux. IGF1 et IGFBP3 étaient normaux dans un cas de déficit complet en hormone de croissance, et IGF1 était normal sans IGFBP3 dosé dans un autre cas de déficit

complet. Dans deux cas de dysplasie septo-optique (un avec GHD complet, un avec GHD partiel), seul IGFBP1 était abaissé, avec un IGFBP3 normal. Dans tous les autres cas, les facteurs de croissance dosés étaient abaissés.

### Signes cliniques

Pour une patiente présentant un BPES avec mutation de *FOXL2*, le déficit en hormone de croissance a été diagnostiqué lors du suivi endocrinologique systématique dans le cadre du BPES, avant tout symptôme. Tous les autres patients étaient symptomatiques de leur hypopituitarisme, même lorsque le diagnostic était réalisé lors du suivi systématique pour dysplasie septo-optique.

Les signes de présentation de l'hypopituitarisme sont représentés dans la figure 8.

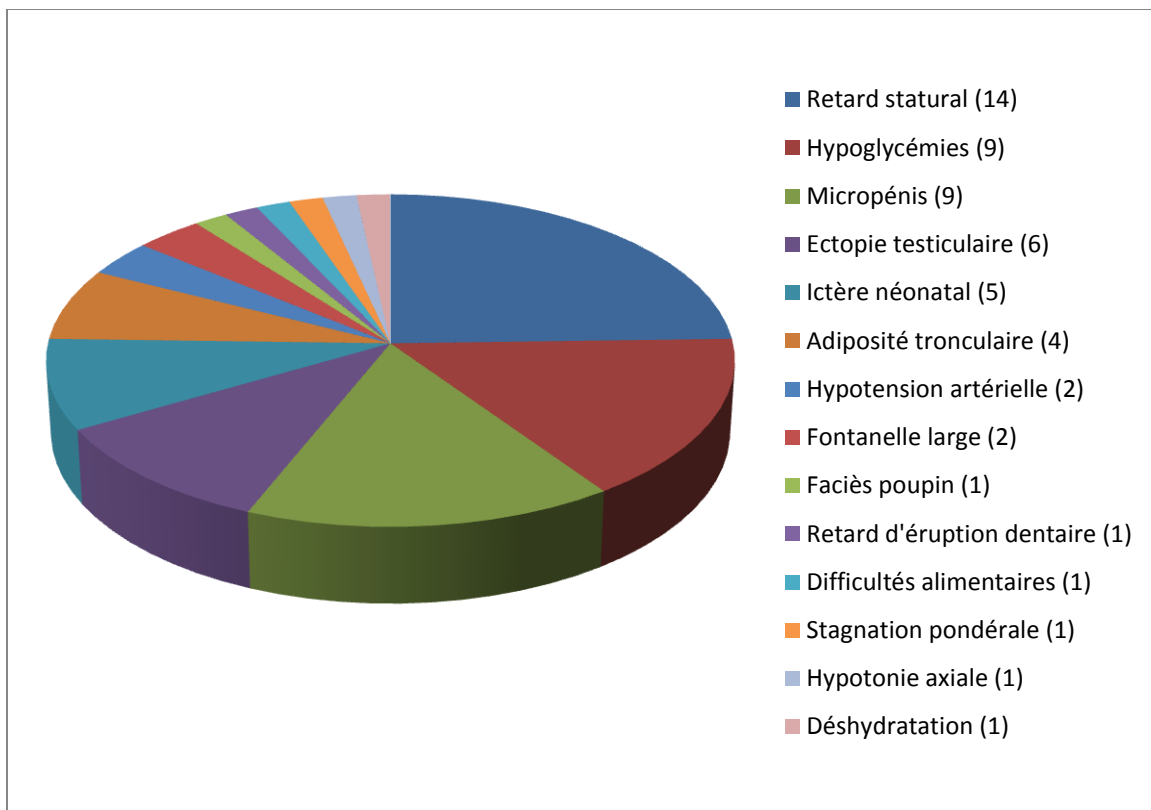


Figure 8. Mode de présentation de l'hypopituitarisme

Les hypoglycémies étaient retrouvées chez huit patients dont le diagnostic a été fait avant 2 ans et un patient dont le diagnostic a été fait après 2 ans. Elles étaient responsables de convulsions dans un seul cas.



L'ectopie testiculaire était bilatérale dans quatre cas et unilatérale dans deux cas. Elle était retrouvée chez quatre patients dont le diagnostic a été fait avant 2 ans et deux patients dont le diagnostic a été fait après 2 ans. Un micropénis était retrouvé chez sept patients dont le diagnostic a été fait avant 2 ans et deux patients dont le diagnostic a été fait après 2 ans.

La taille au diagnostic était de -2,0 DS en moyenne, s'échelonnant entre -5 et 1 DS. La taille au diagnostic selon les caractéristiques cliniques et radiologiques est présentée dans le tableau 3.

Phénotype (n=22)	Age au diagnostic (an)	Taille au diagnostic (DS)	Pic de GH (mUI/L)	CPHD
<b>Clinique</b>				
Anomalies des paupières (n=8)	1,9	-1,8 (-5 à 0,25)	7,7 (1,5 à 14,5)	6/8
Dysplasie septo-optique (n=9)	5,4	-1,3 (-4 à 1)	9,2 (0,2 à 20)	6/9
Anomalies oculaires variées (n=5)	2,2	-2,7 (-4,5 à 1)	5,8 (1,4 à 12,5)	5/5
Diagnostic en période néonatale (n=5)	0	-1,4 (-3 à 0)	8,3 (2,4 à 14,5)	5/5
<b>Radiologique</b>				
Syndrome d'interruption de tige (n=11)	1,7	-1,4 (-4,5 à 1)	7,2 (0,2 à 17)	10/11
Autres anomalies IRM hypophysaire (n=7)	3,9	-2,4 (-5 à 0)	7,3 (1,5 à 12,5)	5/7
IRM hypophysaire normale (n=4)	6,2	-1,9 (-3,3 à 1)	11,1 (0,5 à 20)	2/4
<b>Total (=22)</b>	2,5	-2 (-5 à 1)	8 (0,2 à 20)	17/22

Tableau 3. Taille moyenne au diagnostic, pic de GH et type de déficit selon le phénotype clinique et radiologique.

Pic GH = réponse maximale de la GH lors des tests de stimulation, CPHD = déficit hypophysaire combiné multiple.

Chez les enfants de moins de 2 ans, un retard de croissance avec une taille < -2 DS était fréquente, retrouvé chez neuf patients sur 13. Parmi les neuf nourrissons présentant un retard statural, six présentaient un déficit thyroïdienne, et sept présentaient un infléchissement statural.

On note au diagnostic une obésité pour deux patients et un surpoids pour deux patients. Ces patients étaient âgés respectivement de 2 ans, 11 ans 10 mois, 10 ans, et 3 jours. Trois de

ces quatre patients présentaient une dysplasie septo-optique. Une patiente était en insuffisance pondérale au diagnostic à l'âge de 17 mois. Les données de BMI au diagnostic étaient manquantes pour trois patients.

### **GHD complet et GHD partiel**

Le déficit en GH était considéré comme complet pour 12 patients avec un pic de GH aux tests de stimulation de l'hormone de croissance inférieur à 10mUI/l (ou 3,3 ng/ml), et partiel pour neuf patients, huit avec un pic de GH entre 10 et 20 mUI/l (ou 6,6 ng/ml), et un ayant eu un test au GRF réalisé il y a plusieurs années, avec une réponse à 26,8 ng/ml. Ce même enfant avait un taux de GH à 5 ng/ml à 3 jours de vie et le déficit en GH a été considéré comme partiel. La sévérité du déficit est plus difficile à classer pour un patient qui n'a pas eu de test de stimulation de la GH : le diagnostic a été porté en période néonatale avec une absence d'élévation de la GH en hypoglycémie, associé à une atteinte de tous les autres axes hypophysaires et à un syndrome d'interruption de tige.

La moyenne du meilleur pic de GH lors du test de stimulation était 7 mUI/L pour l'ensemble de la cohorte.

Dans le groupe avec anomalies de paupières le déficit était complet pour cinq enfants et partiel pour trois enfants. Dans le groupe avec dysplasie septo-optique, le déficit était complet pour quatre enfants et partiel pour cinq enfants. Dans le groupe avec anomalies oculaires variées, le déficit était complet pour trois enfants et partiel pour un enfant. Un des enfants de ce dernier groupe est celui qui n'a pas eu de test de stimulation de la GH.

### **GHD isolé et GHD combiné**

Le déficit en GH était isolé pour cinq enfants (deux présentant des anomalies de paupières et trois présentant une dysplasie septo-optique) et combiné pour les 17 autres. Parmi les déficits combinés, 14 présentaient un déficit thyroïdienne, 13 un déficit corticotrope, sept un déficit gonadotrope. Un diabète insipide était retrouvé dans un cas de dysplasie septo-optique et dans un autre cas survenu après chirurgie d'un kyste de la poche de Rathke.

Le déficit thyroïdienne se présentait toujours par une diminution de la T4 avec une TSH normale. Chez les enfants pour qui le déficit thyroïdienne a été retenu, les taux de T4 s'échelonnaient entre 5,9 et 12 pmol/l et les taux de TSH entre 1,2 et 5 mU/l. Un test au TRH a été réalisé chez trois enfants, avec une réponse insuffisante de la TSH dans deux cas confirmant le déficit hypophysaire thyroïdienne, et une réponse ample et prolongée dans un cas signant un déficit hypothalamique.

Le déficit corticotrope était diagnostiqué devant un cortisol de base et un ACTH à 8h abaissés, ou une réponse insuffisante du cortisol en hypoglycémie. Les taux de cortisol de base des enfants avec déficit corticotrope s'échelonnaient entre des valeurs indosables et 164 nmol/l, et les taux d'ACTH entre des valeurs indosables et 15 ng/l. Pour un des patients, le déficit était considéré comme partiel, avec un taux de cortisol de base à 172 nmol/l, s'élevant de façon insuffisante à 285 nmol/l au test à l'ornithine. Le test au synacthène a été réalisé pour 2 patients, avec une réponse insuffisante. La DHAS était le plus souvent diminuée (six cas sur sept, non dosée pour les autres cas).

Le déficit gonadotrope était soupçonné chez les garçons devant un micropénis et/ou une ectopie testiculaire dans cinq cas, confirmé dans quatre cas par une absence de pic de testostérone entre 4 et 8 semaines de vie (testostérone de 0,2 à 0,6 nmol/l). Il n'y a pas eu de bilan réalisé en mini-puberté dans le 5<sup>ème</sup> cas mais le déficit gonadotrope a été confirmé à l'âge de 15 ans par l'absence de développement pubertaire spontané, des gonadotrophines indosables et une testostérone basse à 0,28 nmol/l. L'inhibine B a été dosée chez un patient, avec une valeur très abaissée à 10 ng/l (N=42-268 ng/l pour la tranche d'âge). Pour un des patients venant de l'étranger, le diagnostic d'hypopituitarisme a été porté à 17 ans, avec une absence de développement pubertaire, une testostérone à 0,56 nmol/l, et des gonadotrophines basses. Le 7<sup>ème</sup> cas d'hypogonadisme concerne une fille, mis en évidence à 12 ans lors du suivi pour hypopituitarisme devant l'absence de développement pubertaire, un oestradiol indosable, des gonadotrophines urinaires des 24h effondrées et une AMH<1pmol/l signant l'absence de réserve ovarienne.

### **Chronologie d'apparition des déficits**

La chronologie d'apparition des déficits est décrite dans le tableau 4.

Un déficit gonadotrope était associé pour 6 patients, il a été diagnostiqué en période de mini-puberté (entre 4 et 8 semaines) pour 3 garçons, et à l'âge pubertaire pour 2 garçons et une fille.

Chronologie d'apparition des déficits	Nombre de cas
GH isolé	5
GH > TSH	2
GH > ACTH	1
GH > TSH > ACTH	2
GH - TSH	2
GH - ACTH	1
GH - TSH > ACTH	4
GH - TSH + ACTH	3
GH - TSH - ACTH > DI	1

Tableau 4. Chronologie d'apparition des déficits hypophysaires.

### Puberté précoce

On note un cas de puberté précoce survenu à 3 ans et 4 mois chez une patiente suivie pour dysplasie septo-optique. Le test au LHRH réalisé à 3 ans et 6 mois montrait un pic élevé de FSH à 25,7 U/l, et une augmentation de la LH de 0,1 à 2,1 U/l. L'échographie pelvienne retrouvait des signes d'imprégnation oestrogénique (réalisée à Roanne). Devant l'absence de régression de la glande mammaire après 6 mois de surveillance, un traitement freinateur a été instauré.

### Insuffisance ovarienne

Une insuffisance ovarienne était suspectée chez une patiente avec anomalies des paupières : à 1 mois de vie, les gonadotrophines étaient très augmentées, à 46 UI/L pour la LH et 22 UI/L pour la FSH, avec une AMH et une inhibine B effondrées, et l'absence de visualisation des ovaires à l'échographie pelvienne et à l'IRM à 2 mois de vie.

## **Anatomie de la région hypothalamo-hypophysaire**

Sur les 22 patients, quatre avaient une région hypothalamo-hypophysaire normale ; trois présentaient uniquement une hypoplasie de l'antéhypophyse ; un présentait uniquement une absence d'hypophyse ; deux présentaient uniquement une absence de post-hypophyse ; un présentait une hypoplasie de l'antéhypophyse et une absence de post-hypophyse ; 11 présentaient un syndrome d'interruption de tige (SIT), dont huit avec une interruption complète de la tige pituitaire, trois avec une tige pituitaire grêle, une anomalie de la post-hypophyse dans les 11 cas de SIT (post-hypophyse ectopique, hypoplasique ou absente) et une antéhypophyse hypoplasique ou absente dans 10 des 11 cas de SIT. La morphologie de l'atteinte hypothalamo-hypophysaire selon le phénotype clinique est exposée dans les tableaux 2 et 5.

## **Autres signes neuroradiologiques**

Neuf patients présentaient une dysplasie septo-optique avec les anomalies précédemment décrites.

Les autres anomalies anatomiques cérébrales comprenaient deux cas d'hydrocéphalie, un cas d'hétérotopies sous-épendymaires, un cas d'élargissement des espaces sous-arachnoïdiens, un cas de dysplasie corticale, un cas de persistance du canal basipharyngé avec kyste de la poche de Rathke et ptose du plancher du 3<sup>ème</sup> ventricule et du chiasma optique dans la loge hypophysaire, un cas de kyste de la glande pinéale avec retard de myélinisation et rotation incomplète des hippocampes, un cas d'absence de bulbes olfactifs, un cas de malformation de Chiari de type 1 et de syringomyélie étagée de C5 à C7, et anomalies de la substance blanche et de la substance grise, un cas d'anomalies de la substance blanche, un cas d'anomalies de la substance blanche et de la substance grise et un cas de lésions des noyaux gris centraux.

Phénotype clinique et biologique (n=22)		Phénotype radiologique (n=22)			Génétique (n=22)
Anomalie oculaire	Fonction hypophysaire	Antehypophyse	Posthypophyse	Tige pituitaire	Mutation retrouvée
<b>Anomalies des paupières (n=8)</b>	IGHD (2)	Hypoplasie (2)	Normale (1)	Normale (1)	FOXL2 (1) Aucune (1)
	CPHD (6)	Aplasie (1)	Normale (4)	Normale (4)	FOXL2 (1)
		Hypoplasie (5)	Ectopique (2)	Interruption (2)	Aucune (5)
<b>Dysplasie septo-optique (n=9)</b>	IGHD (3)	Normale (3)	Normale (2)	Normale (3)	OTX2 (1)
			Non vue (1)		Aucune (2)
	CPHD (6)	Normale (3)	Normale (2)	Normale (3)	Aucune (6)
<b>Varié (n=5)</b> <b>(colobomes, strabisme, nystagmus, amblyopie, paralysie oculomotrice, myopie forte)</b>	IGHD (0)	Normale (2) Hypoplasie (1) Agénésie (2)	Non vue (2)	Interruption (5)	Aucune (5)
	CPHD (5)		Ectopique (3)		

Tableau 5. Caractéristiques radiologiques en fonction du phénotype ophtalmologique et hypophysaire, et données génétiques.

## **Anomalies de la ligne médiane**

Les anomalies de la ligne médiane sont comme attendu plus fréquentes dans le groupe des dysplasies septo-optiques, où elles participent à la définition du syndrome. On retrouve ainsi 9/9 cas d'anomalies des voies optiques avec une hypoplasie ou atrophie du chiasma dans trois cas, une hypoplasie ou atrophie des nerfs optique bilatérale dans 4 cas, une atrophie ou hypoplasie des nerfs optiques unilatérale dans deux cas, et une microphthalmie dans un cas ; une agénésie du septum pellucidum dans 7/9 cas, une hypoplasie ou agénésie du corps calleux dans 2/9 cas, et une hypoplasie des nerfs olfactifs dans 1/9 cas. Un patient de ce groupe présentait également un méningocèle occipital. Dans le groupe avec anomalies des paupières on note sur huit patients deux cas de palais ogival, trois cas d'anomalies d'implantation dentaire, un cas de malformation de Chiari 1 et de syringomyélie ; et dans le groupe avec anomalies oculaires on note sur cinq patients un cas de persistance du canal basipharyngé avec kyste de la poche de Rathke et ptose du plancher du 3ème ventricule et du chiasma optique dans la loge hypophysaire, un cas de kyste de la glande pinéale, et deux cas d'hypertélorisme.

## **Signes associés**

Les atteintes associées étaient fréquentes et variées dans notre cohorte, et décrites pour chaque patient dans le tableau 10. On retrouvait des signes dysmorphiques chez 7/22 patients (micro- ou macrocéphalie, visage allongé, front haut, rétraction temporale, hypoplasie malaire, rétromandibulie, palais ogival, hypertélorisme, oreilles basses implantées, fistules pré-auriculaires, pointe du nez large, racine du nez plate, philtrum projeté en avant, orientation antimongoloïdes des fentes palpébrales, pli palmaire unique), des atteintes orthopédiques chez 9/22 patients (pectus excavatum, dysplasie osseuse spondylo-épiphyso-métaphysaire avec membres courts non étiquetée, luxation congénitale de hanche, dystrophie thoracique, cyphose dorsal, metatarsus varus, genu valgum, pieds plats, torticolis, hyperlaxité, 11 paires de côtes), des troubles neurologiques chez 15/22 patients (hydrocéphalie, retard psychomoteur, trouble des apprentissages, traits autistiques, épilepsie, troubles de l'équilibre, triplégie spastique, encéphalites, méningocèle, syringomyélie, malformation de Chiari, troubles de l'oralité), des atteintes uro-

néphrologiques chez 3/22 patients (hypoplasie rénale, reflux vésico-urétéral), une cardiopathie chez 3/22 patients (veine cave supérieure gauche se drainant dans le sinus coronaire, foramen ovale persistant, CIV minime, IM minime, CIA ostium primum large), ainsi qu'une atteinte musculaire (suspicion de myopathie), ORL (cholestéatome bilatéral), digestive (maladie de Hirschprung).

Les signes associés identiques retrouvés chez plus d'un patient étaient :

- Retard psychomoteur dans 14 cas, allant du simple décalage des acquisitions au retard psychomoteur sévère. Deux de ces patients avait une encéphalopathie d'une autre origine (encéphalopathie anoxo-ischémique dans un cas et encéphalopathie convulsivante suite à inhalation de gaz toxiques en contexte de guerre à l'étranger dans l'autre cas). Une patiente présentait des troubles des apprentissages sans réel retard psychomoteur. Les caractéristiques des patients présentant des troubles cognitifs sont comparées à celles des patients sans troubles cognitifs dans le tableau 6, en excluant les deux patients avec encéphalopathie d'une autre origine.
- Traits autistiques dans 5 cas : dans 4/9 cas de dysplasie septo-optique et 1/5 cas d'anomalies oculaires, avec chez un patient un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens, mais chez les autres pas d'anomalies radiologique encéphalique en dehors des signes de dysplasie septo-optique. Les déficits endocriniens pour ces patients allaient du déficit isolé en GH au déficit combiné multiple touchant tous les axes.
- Les autres signes associés ne concernaient que 2 ou 3 patients au maximum et sont décrits dans le tableau 7.



	Troubles cognitifs (n=12)	Absence de troubles cognitifs (n=8)
<b>Phénotype oculaire</b>		
Anomalies des paupières	4	4
Anomalies oculaires	4	0
Dysplasie septo-optique	4	4
<b>IRM hypophysaire</b>		
SIT	8	1
Autres anomalies	2	5
Normale	2	2
<b>Phénotype endocrinien</b>		
CPHD	11	4
IGHD	1	4
Hypoglycémies néonatales	7	4
Déficit thyroïdienne	8	3
<b>Anomalies IRM cérébrale</b>		
Hypoplasie/agénésie corps calleux	2	0
Agénésie septum pellucidum	3	3
Autres anomalies cérébrales*	8	3

Tableau 6. Caractéristiques cliniques des patients selon la fonction cognitive.

\*Les autres anomalies cérébrales comprennent chez les patients avec troubles cognitifs : hydrocéphalie, retard de myélinisation, élargissement des espaces sous-arachnoïdiens, dysplasie corticale, kyste de la poche de Rathke, malformation des hippocampes, et absence de bulbes olfactifs ; et chez les patients sans troubles cognitifs : malformation de Chiari type 1, syringomyélie étagée, et anomalies de la substance blanche et de la substance grise.

Signes associés	Nombre de cas
Troubles cognitifs	14
Traits autistiques	5
Macrocéphalie	3
Epilepsie	3
Cardiopathie	3
Palais ogival	2
Oreilles basses implantées	2
Pli palmaire unique	2
Métatarsus varus	2
Cyphose thoracique	2
Pectus excavatum	2
Luxation congénitale de hanches	2
Troubles de l'équilibre	2
Troubles de l'oralité	2
Reflux vésico-urétéral	2

Tableau 7. Signes associés au déficit hypophysaire avec anomalies oculaires

## Traitement par GH

Vingt de ces patients ont été traités par hormone de croissance. Il n'y a pas eu d'introduction de traitement par hormone de croissance pour un adolescent dont le diagnostic de déficit a été porté à l'âge de 17 ans avec une taille à 176 cm et une situation sociale très défavorisée ; et le diagnostic de déficit en hormone de croissance est en cours pour la dernière patiente, la question de la substitution n'ayant pas encore été abordée.

Le traitement par hormone de croissance a été débuté dès le diagnostic de déficit pour 15 des 20 patients. Pour deux enfants le traitement a été différé du fait de la bonne croissance staturale et de l'absence de symptomatologie initialement, le diagnostic ayant été porté à 6 mois et 2 ans et le traitement débuté à 7 ans et 3 ans respectivement. Pour trois autres enfants, le diagnostic a été porté à 3 mois, 2ans ½ et 11 ans ½ et le traitement débuté à 2 ans, 4 ans et 12 ans ½ respectivement du fait de la réticence parentale initialement.

Lors de l'étude, cinq patients ont atteint l'âge adulte. Un de ces patients est celui pour qui il a été décidé de ne pas introduire de traitement par GH. Le traitement a été arrêté en fin de

croissance pour les autres patients. Il a été repris à l'âge adulte pour cinq d'entre eux devant la persistance d'un déficit. La persistance du déficit a été documentée par un test de stimulation pour un patient (présentant des anomalies de paupières avec une hypoplasie hypophysaire à l'IRM), et soupçonnée devant des facteurs de croissances abaissés et une asthénie pour les deux autres (présentant une dysplasie septo-optique avec pour l'un une région hypophysaire normale à l'IRM et pour l'autre un syndrome d'interruption de tige). Le dernier patient n'est plus traité depuis la fin de la croissance mais garde des facteurs de croissance abaissés (ce patient présentait des anomalies des paupières et une hypoplasie hypophysaire).

Les autres patients n'ont pas terminé leur croissance et sont toujours traités par hormone de croissance.

Les doses utilisées étaient entre 25 et 35µg/kg/j pour 14 patients, avec comme cible un IGF1 entre 0 et 2 DS. La posologie était plus faible, entre 13 et 23 µg/kg/j pour 5 patients. Les données de la posologie du traitement par hormone de croissance sont manquantes pour une patiente.

	Anomalies paupières (n=7)	Dysplasie septo- optique (n=8)	Anomalies oculaires (n=5)	Total (n=20)
<b>Taille avant traitement (DS)</b>	<b>-2,1 (-5 à -0,75)</b>	<b>-1,8 (-4 à +1)</b>	<b>-4,5 (-4,5 à 0)</b>	<b>-2,0 (-4,5 à +1)</b>
Age début de traitement (ans)	2,5 (0 à 10)	6,5 (0 à 12,5)	0,9 (0 à 2)	3,6 (0 à 12,5)
Δ TCF avant traitement (DS)	-2,3 (-5 à 0)	-1,6 (-4 à +0,5)	-2,7 (-4 à -0,75)	-2,1 (-5 à +0,5)
Pic GH (mU/l)	6,7 (1,5 à 14,5)	10,4 (0,5 à 20)	5,8 (1,4 à 12,5)	7 (0,5 à 20)
CPHD	6/7	5/8	5/5	16/20
Anomalie IRM	6/7	5/8	5/5	16/20
<b>Gain de taille à 1 an (DS)</b>	<b>+2,4 (+1 à +5,3)</b>	<b>+0,8 (0 à +1,3)</b>	<b>+2 (0 à +3)</b>	<b>1,85 (0 à +5,3)</b>
<b>Gain de taille max (DS)</b>	<b>+4 (+3 à +5,5)</b>	<b>+1,8 (+1 à +2,75)</b>	<b>+3,1 (+2 à +3)</b>	<b>+2,9 (+1 à +5,5)</b>
Age au gain de taille max (ans)	10 (6 à 16)	11,5 (4 à 15)	4,3 (1,3 à 10)	9,2 (1,3 à 16)
<b>Gain de taille total (DS)</b>	<b>+2,6 (+1,25 à +4,5)</b>	<b>+1,2 (-0,5 à +2)</b>	<b>+2,6 (+2 à +3)</b>	<b>+2,1 (-0,5 à +4,5)</b>
Age au gain de taille total (ans)	14 (9,75 à 18)	11,6 (5 à 17,5)	8,3 (4,5 à 12)	11,6 (4,5 à 18)
Δ TCF total (DS)	+0,5 (-0,5 à +3)	-0,2 (-3,35 à +1,75)	-0,1 (-1 à +1,25)	+0,07 (-3,35 à 3)

Tableau 8. Réponse staturale au traitement par hormone de croissance selon le phénotype oculaire chez les 20 patients traités.

Pic GH= pic maximal de l'hormone de croissance lors des tests de stimulation ; CPHD = déficit hypophysaire combiné ; Anomalie IRM = PSIS, hypoplasie hypophysaire, post-hypophyse ectopique ou non vue ; Gain de taille max = gain de taille maximal au cours du suivi ; Gain de taille total = gain de taille lors de la dernière consultation ; Δ TCF = variation entre la taille et le couloir de la taille-cible familiale ; Δ TCF total = variation entre la taille et le couloir de la taille-cible familiale lors de la dernière consultation.

	SIT (n=9)	Autre anomalie IRM (n=7)	IRM normale (n=4)
<b>Taille avant traitement (DS)</b>	<b>-1,8 (-4,5 à +1)</b>	<b>-2,4 (-5 à 0)</b>	<b>-1,9 (-3,3 à +1)</b>
Age début de traitement (ans)	0,75 (0 à 7)	4,1 (2 à 12,5)	6,25 (0 à 12)
$\Delta$ TCF avant traitement (DS)	-1,9 (-4 à 0)	-2,5 (-5 à +0,5)	-1,6 (-2,75 à -0,5)
Pic GH (mU/l)	7,2 (1,4 à 17)	7,3 (1,5 à 12,5)	11,1 (0,5 à 20)
CPHD	9/9	5/7	2/4
<b>Gain de taille à 1 an (DS)</b>	<b>+2 (0 à 5,3)</b>	<b>+1,5 (+1 à +2)</b>	<b>+1,25 (0,75 à 2)</b>
<b>Gain de taille max (DS)</b>	<b>+3,3 (1,5 à 5,5)</b>	<b>+2,8 (+1 à +4,5)</b>	<b>+1,5 (+1 à +2)</b>
Age au gain de taille max (ans)	6,6 (1,3 à 11)	10 (4 à 16)	13,5 (13 à 14)
<b>Gain de taille total (DS)</b>	<b>+2,4 (+1 à +4)</b>	<b>+2,1 (+1 à +4,5)</b>	<b>+0,75 (-0,5 à +2)</b>
Age au gain de taille total (ans)	10,2 (7 à 15,5)	12,1 (5 à 18)	15,25 (13 à 17,5)
$\Delta$ TCF total (DS)	+0,5 (-1 à +3)	-0,1 (-3,5 à +3)	-3 (-3,25 à +0,25)

Tableau 9. Réponse staturale au traitement par hormone de croissance selon le phénotype radiologique chez les 20 patients traités.

Autre anomalie IRM = hypoplasie hypophysaire, post-hypophyse ectopique ou non vue ; Pic GH= pic maximal de GH lors des tests de stimulation ; Gain de taille max = gain de taille maximal au cours du suivi ; Gain de taille total = gain de taille lors de la dernière consultation ;  $\Delta$  TCF = variation entre la taille et le couloir de la taille-cible familiale ;  $\Delta$  TCF total = variation entre la taille et le couloir de la taille-cible familiale lors de la dernière consultation.

Huit patients ont été suivis au moins 8 ans, leur réponse staturale à la GH est représentée dans la figure 9. Les autres patients sont soit suivis depuis moins de huit ans, soit perdus de vue pour deux d'entre eux. La réponse staturale à la GH pour l'ensemble des patients est présentée dans la figure 10.

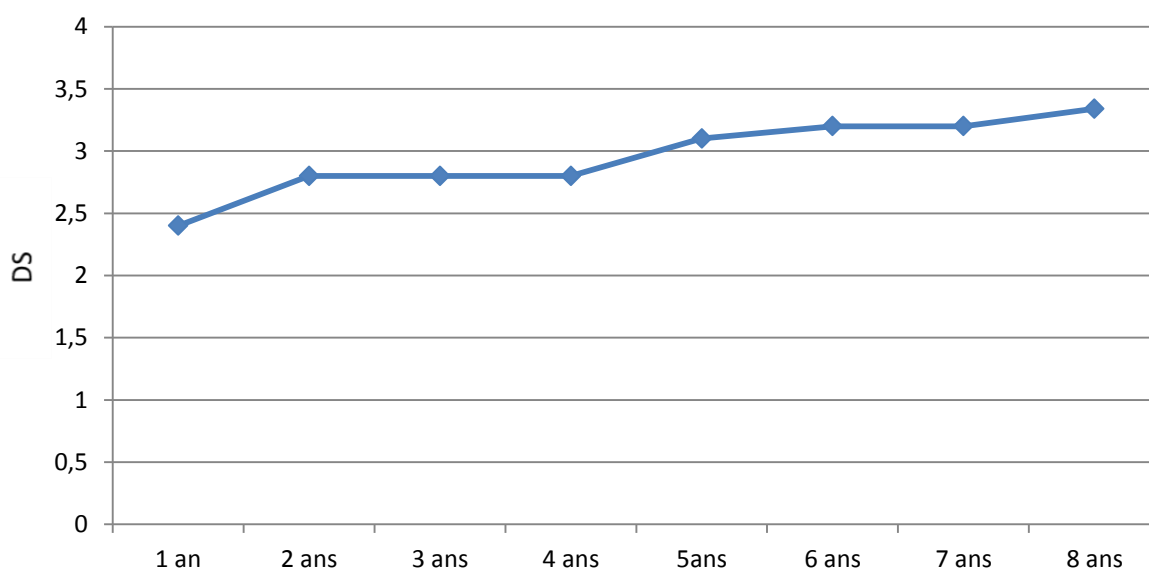


Figure 9. Gain de taille en DS selon le nombre d'année de traitement par GH pour les 8 patients suivis au moins 8 ans.

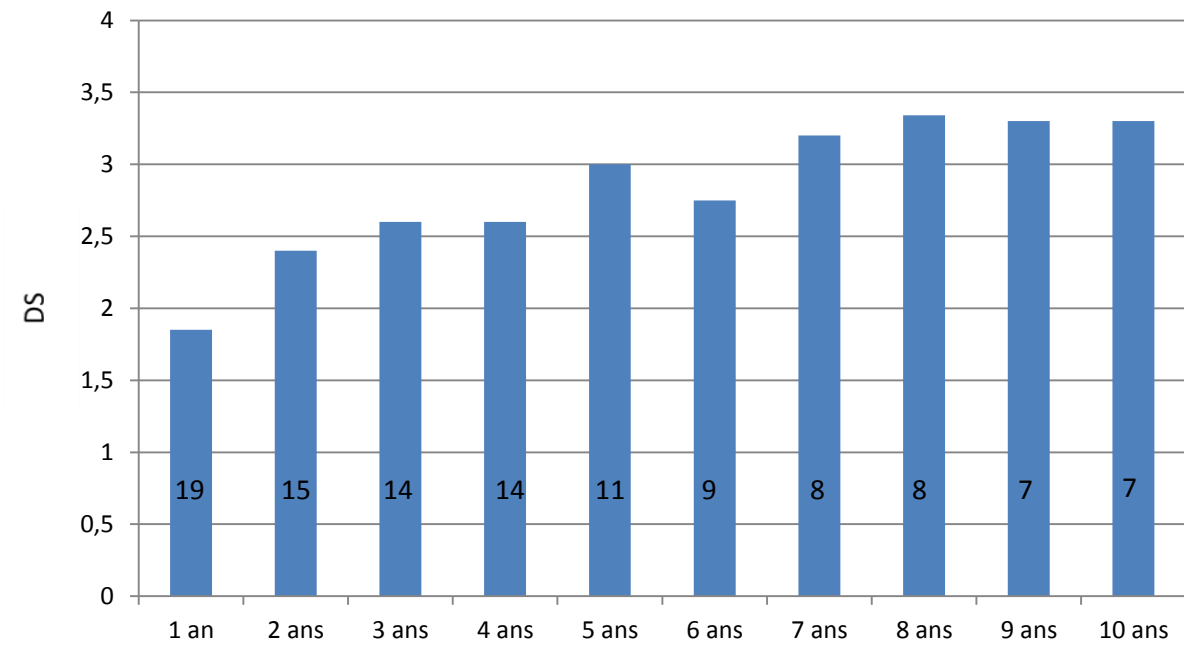


Figure 10. Réponse staturale à la GH selon le nombre d'années de traitement. Le chiffre dans la colonne correspond au nombre de sujets

## 4.2 Caractéristiques moléculaires

### Etude de *FOXL2*

Deux patients présentaient une mutation de *FOXL2* (patients 2 et 3).

Le patient 2 présente un BPES typique, associé à un strabisme et un astigmatisme, une dysmorphie avec palais ogival et oreilles basses, et des anomalies d'implantation des dents. Il présente un déficit somatotrope diagnostiqué à l'âge de 10 ans devant un retard statural, associé à un déficit thyroïdienne et un déficit corticotrope partiel diagnostiqués dans le même temps. L'IRM révèle une hypoplasie de l'antéhypophyse, ainsi qu'une malformation de Chiari de type 1, et une syringomyélie étagée de C5 à C7. On retrouve des antécédents familiaux de BPES chez le père, l'oncle, et le grand-père paternels, sans qu'il n'y ait d'antécédents familiaux de déficit hypophysaire ni d'insuffisance ovarienne précoce. Ce patient une duplication 1092-1108dup (H291fsX361).

La patiente 3 présente également un BPES typique opéré dans la petite enfance, sans autre anomalie ophtalmologique. Un déficit somatotrope partiel a été diagnostiqué à l'âge de 5 ans lors du suivi endocrinologique systématique du fait des associations connues entre BPES et troubles endocriniens. Elle ne présentait pas de retard statural ni d'autre signe de déficit hypophysaire. Il n'y a pas d'atteinte des autres axes au moment du diagnostic. Il n'y a pas d'antécédents familiaux, il s'agit d'un cas de novo. Elle présente une délétion c675\_1008del (A225fsX243).

Le séquençage du gène *FOXL2* a été réalisé chez les autres patients porteurs d'anomalies des paupières, et la recherche de grandes délétions a été effectuée par MLPA. Aucune mutation ni grande délétion du gène n'ont été retrouvées.

### Screening de *OTX2* et *HESX1*

Un screening de *HESX1* et *OTX2* a été réalisé de façon systématique devant l'association hypopituitarisme et anomalies oculaires pour 17 patients. Parmi les cinq patients non testés, deux étaient perdus de vue, une est suivie dans un autre centre et l'analyse moléculaire sera

réalisée prochainement, et deux avaient déjà une mutation de *FOXL2* identifiée, le séquençage de *HESX1* et *OTX2* n'a donc pas été réalisé pour eux.

Une mutation du gène *OTX2* a été identifiée un patient (patient 17). Il présente une dysplasie septo-optique avec cécité bilatérale, microphthalmie bilatérale, un retard mental et des traits autistiques. Le déficit somatotrope est isolé, et a été diagnostiqué à l'âge de 11 ans ½ devant un infléchissement statural associé à un micropénis. L'IRM cérébrale réalisée à l'occasion du diagnostic de déficit somatotrope montre une antéhypophyse normale, une post-hypophyse non vue, une hypotrophie des globes oculaires bilatérale, et une hypoplasie du chiasma optique. Il n'y a pas d'antécédents familiaux particuliers. Il porte une mutation dans l'exon 5, c.426 delC, à l'état hétérozygote.

Aucune autre mutation d'*OTX2* ou *HESX1* n'a été retrouvée, les résultats étant encore en cours pour *HESX1* dans deux cas et pour *OTX2* dans trois cas. On note chez un patient un polymorphisme rare pour *HESX1* : c.105T>C, Cys35Cys.

### **Autres gènes candidats**

L'analyse des autres gènes candidats est actuellement en cours. Les gènes testés sont présentés dans le tableau 10.

	Oculaire		Phénotype clinique	Aspects IRM	Génétique	Gènes testés, mutations
1	BPES Strabisme, amblyopie	GH, TSH, ACTH, LH-FSH	Hypoplasie rénale, plagiocéphalie, macrocéphalie, rétromandibulie, retard psychomoteur modéré, troubles de l'oralité, troubles de l'équilibre	Hypoplasie antehypophyse Posthypophyse ectopique Interruption de tige	Normal	FOXL2 -, HESX1-, OTX2-, PROKR2, LHX4, SOX3, ARNT2
2	BPES	GH, TSH, ACTH	Dysmorphie (palais ogival, oreilles basses), anomalies d'implantation des dents	Hypoplasie antehypophyse	Malformation de Chiari type 1, syringomyélie étagée de C5 à C7	<b>FOXL2+</b>
3	BPES	GH	Aucun	Hypoplasie antehypophyse Posthypophyse ectopique Tige grêle	Normal	<b>FOXL2+</b>
4	Blépharophimosis	GH, ACTH	Insuffisance ovarienne, FOP, LCH, metatarsus varus pied droit, torticolis, retard psychomoteur	Normale	Normal	FOXL2-
5	Blépharophimosis	GH, TSH, LH-FSH, ACTH	Dysmorphie (front haut, rétraction temporal, oreilles basses), pli palmaire unique, cyphose thoracique, macrocéphalie, léger retard psychomoteur, suspicion de myopathie	Hypoplasie antehypophyse Posthypophyse ectopique Interruption de tige	Normal	FOXL2-, HESX1-, OTX2-, PROKR2, LHX4, SOX3
6	Blépharophimosis, ptosis	GH, TSH	Hyperlaxité, obésité avec hyperphagie, retard psychomoteur	Hypoplasie antehypophyse	Dilatation ventriculaire bilatérale, hétérotopies sous-épendymaires	FOXL2-, HESX1-, OTX2-, PROP1, LHX3, POU1F1
7	Blépharophimosis, cataracte	GH, TSH, ACTH, LH-FSH	LCH, difficultés alimentaires en période néonatale, anémie, cholestéatome bilatéral, maladie de Hirshprung, dysplasie osseuse spondylo-épiphysométaphysaire, épisodes d'encéphalite à répétition, fistules préauriculaires, palais ogival, philtrum projeté en avant, genu valgum droit, doigts et orteils carrés, agénésie dentaire, pectus excavatum	Agénésie antehypophyse	Anomalies de la substance blanche et de la substance grise	FOXL2-, HESX1-, OTX2-, LHX3, GLI2
8	Blépharophimosis, epicanthus inversus	GH	Incisive médiane double	Hypoplasie antehypophyse	Normal	FOXL2-, HESX1-, OTX2-, GH1, GHRHR, GLI2, FGFR1
9	DSO, ptosis	GH, LH-FSH	Dysmorphie (visage allongé, racine nez plate), pectus excavatum, ménigocèle occipital, épilepsie absence, triplégie spastique, traits autistiques	Normale	Agénésie du corps calleux et du septum pellucidum, hypoplasie des nerfs optiques, absence de bulbes olfactifs, dysplasie corticale	FOXL2-, HESX1-, OTX2-, PROKR2



10	DSO	GH, TSH, ACTH, DI	Reflux vésico-urétéral, reflux gastro-oesophagien, metatarsus adductus des pieds	Hypoplasie antehypophyse Hypoplasie posthypophyse Tige grêle	Hypoplasie du corps calleux, agénésie du septum pellucidum, hypoplasie du chiasma optique, atrophie nerf optique gauche	HESX1-, OTX2-, FGFR1, ARNT2, GLI2
11	DSO	GH, TSH, ACTH, LH-FSH	Angiome cervical, encéphalopathie convulsivante (secondaire à inhalation gaz toxique en contexte de guerre), cardiopathie	Posthypophyse ectopique Interruption de tige	Agénésie du septum pellucidum, hypoplasie des nerfs optiques, anomalie de la substance blanche, hydrocéphalie chronique	
12	DSO	GH, TSH, ACTH	Reflux vesico-urétéral	Hypoplasie antehypophyse Posthypophyse non vue Interruption de tige	Agénésie du septum pellucidum, hypoplasie des nerfs optiques, élargissement des espaces sous arachnoïdiens	HESX1-, OTX2-, LHX4, PROKR2
13	DSO	GH, ACTH	Asthme	Post-hypophyse non vue	Agénésie du septum pellucidum, hypoplasie des nerfs optiques	HESX1-, OTX2-, SUH-, ZIC2-, SIX3-, TGIF1-
14	DSO	GH		Normale	Agénésie du septum pellucidum, hypoplasie des nerfs optiques	HESX1-, OTX2-, GLI2, GH1, GHRHR
15	DSO	GH, puberté précoce		Normale	Hypoplasie du chiasma optique	
16	DSO	GH, TSH		Hypoplasie antehypophyse Posthypophyse non vue	Agénésie du septum pellucidum, hypoplasie du nerf optique gauche	HESX1-, OTX2, PROKR2
17	DSO	GH		Posthypophyse non vue	Hypotrophie des globes oculaires bilatérale, hypoplasie du chiasma optique	<b>OTX2 +</b> , HESX1-, GH1-, GHRHR-
18	Colobome, nystagmus, myopie, microphtalmie gauche, morning glory syndrome, hyperplasie du vitré primitif	GH, TSH, ACTH DI post-chirurgie	Léger hypertelorisme, épilepsie	Agénésie antehypophyse Posthypophyse non vue Interruption de tige	Persistance du canal basipharyngé, kyste de la poche de Rathke, ptose du plancher du 3eme ventricule et du chiasma optique dans la loge hypophysaire	OTX2-, PROP1, PITX1, LHX2, FGF8, SOX2, HESX1, GLI2

19	Colobome, strabisme, amblyopie, astigmatisme	GH, TSH	11 paires de côtes, microcéphalie	Posthypophyse ectopique Tige grêle	Kyste de la glande pinéale, retard de myélinisation, rotation incomplète des hippocampes	HESX1-, PROKR2-, LHX4- OTX2
20	Myopie forte, nystagmus, strabisme, paralysie du droit externe droit	GHD, TSH, ACTH, LH-FSH	Trouble envahissant du développement, macrocéphalie	Post-hypophyse ectopique Interruption de tige	Normale	HESX1-, OTX2-, LHX4, PROKR2, SOX3
21	Strabisme par paralysie du muscle oculaire externe bilatérale	GHD, ACTH, TSH	Encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale, CIA	Agénésie antehypophyse Posthypophyse ectopique Interruption de tige	Lésions ischémiques noyaux gris centraux	HESX1, OTX2, LHX4, PROKR2
22	Ptosis bilatéral, strabisme divergent, astigmatisme	GH, ACTH, TSH, LH-FSH	Dysmorphie (hypertelorisme, orientation antimongoloïde paupières, hypoplasie malaire, oreilles basses, ptosis gauche), pli transverse unique, cyphose dorsale, CIV, IM, diverticule caliciel unilatéral, hypotonie, troubles de l'équilibre	Hypoplasie antehypophyse Posthypophyse non vue Interruption de tige	Hypoplasie modérée des canaux semi-circulaires	HESX1-, OTX2-, PROP1-, LHX4-, SOX3-, PROKR2, GLI2

Tableau 10. Caractéristiques cliniques et radiologiques des patients numérotés de 1 à 22, et analyses moléculaires effectuées.

*GENE* + = mutation identifiée, *GENE* - = absence de mutation identifiée, *GENE* = étude en cours

## 5 Discussion

### Variabilité des tableaux cliniques

Les symptômes au diagnostic de déficit hypophysaire sont ceux décrits classiquement dans la littérature, à savoir principalement les symptômes de déficit en hormone de croissance : retard de croissance, infléchissement statural, hypoglycémies, micropénis, ectopie testiculaire, ictère néonatal, adiposité tronculaire. Un faciès poupin, un retard d'éruption dentaire sont relevés de façon moins fréquente. Plus rarement sont au premier plan des signes en rapport avec un déficit corticotrope (décompensation d'insuffisance surrénalienne, hypotension artérielle), thyrotrope (hypotonie axiale, difficultés alimentaires, fontanelle large), ou avec un diabète insipide (déshydratation aigue). Ces signes varient en fonction de l'âge au diagnostic, les symptômes néonataux tels que l'hypoglycémie néonatale et le micropénis avec ectopie testiculaire chez le garçon amenant à des diagnostics plus précoces. Cependant, on retrouve même chez les nourrissons de moins de 2 ans un retard statural et un infléchissement de la croissance fréquents. L'hormone de croissance intervient plutôt tardivement chez l'enfant, les hormones thyroïdiennes étant un des principaux facteurs intervenant dans la croissance à cet âge. Toutefois certains nourrissons présentant un retard statural ne présentaient pas de déficit thyrotrope au diagnostic. On remarque donc que le déficit en hormone de croissance peut causer un retard statural et un ralentissement de la vitesse de croissance même chez le nourrisson. Dans la cohorte de déficits en hormone de croissance chez les enfants de moins de 2 ans de Carel et al., la taille de naissance moyenne était à -1 DS, et la taille moyenne au diagnostic à -3,5 DS, confirmant donc aussi l'existence d'un ralentissement statural, même à cet âge (2). Dans notre cohorte d'hypopituitarismes syndromiques, on peut également supposer la participation d'anomalies génétiques au retard de croissance, indépendamment du déficit hypophysaire.

### Age au diagnostic

On note une grande variation dans l'âge d'apparition de l'hypopituitarisme chez l'enfant, celui-ci pouvant être symptomatique dès la période néonatale, ou apparaître plus tard, jusqu'à 11 ans et 10 mois dans notre cohorte pour les enfants ayant eu un suivi médical réalisé en France depuis la naissance. Deux sujets avaient eu un diagnostic plus tardif probablement en raison d'un problème

d'accès aux soins médicaux dans leur pays d'origine et ont donc été exclus du calcul de l'âge au diagnostic.

De façon intéressante, nos patients avec dysplasie septo-optique ont un diagnostic fait plus tardivement que ce qui est rapporté dans la littérature, à 5,4 ans en moyenne, alors que Signorini et al. par exemple rapporte un âge moyen au diagnostic de dysplasie septo-optique à 10,6 mois (58). Ceci peut être simplement lié au manque de puissance de notre étude étant donnée la rareté de cette pathologie, mais on peut également s'interroger sur la démarche diagnostique réalisée devant des troubles sévère de la vision : certains de ces enfants n'ont pas bénéficié d'imagerie cérébrale à la recherche d'atteinte des voie optiques devant des signes ophtalmologiques sévères associant cécité, amblyopie, nystagmus et strabisme, et il a fallu attendre d'observer un infléchissement statural pour que l'axe hypophysaire soit exploré, et que dans ce cadre une IRM cérébrale soit réalisée. Dans ces cas c'est donc le diagnostic d'hypopituitarisme qui a amené au diagnostic de dysplasie septo-optique alors que les symptômes ophtalmologiques étaient présents dès la naissance. On peut donc supposer que le diagnostic d'hypopituitarisme aurait été plus précoce, et donc le retard de croissance moins important, si le diagnostic étiologique des troubles de la vision avait été réalisé initialement.

### **Ratio filles-garçons**

On note dans notre cohorte une nette prédominance masculine. Là encore le faible effectif rend l'interprétation délicate, mais ces résultats sont toutefois concordants avec ceux de la littérature. Dans une large étude observationnelle multicentrique internationale (GeNeSIS), le ratio garçons-filles avec déficit hypophysaire était de 2 : 1.<sup>59</sup>

En période néonatale, le diagnostic d'hypopituitarisme est souvent plus facile chez le garçon, avec comme signe d'appel le micropénis et la cryptorchidie. Ainsi Carel et al. décrit dans une cohorte d'enfant de moins de 2 ans avec déficit en hormone de croissance une prédominance masculine, avec de plus un diagnostic plus précoce chez les garçons.<sup>2</sup> L'hypothèse initiale avancée pour expliquer cette différence de prévalence en fonction du genre était l'existence éventuelle d'un biais de sélection, la petite taille étant socialement mieux acceptée chez les filles, les consultations pour petite taille étant moins fréquentes pour les filles. Plusieurs études ont remis en cause cette hypothèse comme seule explication. En effet, en cas de biais de sélection, la taille moyenne des filles adressées en consultation spécialisée pour petite taille aurait dû être inférieure à celle des

garçons, ce qui n'est pas le cas. De plus, les études à partir de bases de données de la population générale pédiatrique réalisées dans différents pays ont montré que les garçons présentaient plus souvent une petite taille que les filles.<sup>60</sup> Hugues et al. avance plusieurs hypothèses pour expliquer cette différence selon le genre qu'il retrouve chez les enfants traités par GH : une des explications proposée est la prédominance du retard pubertaire simple chez le garçon, avec en période pré-pubertaire une moindre réponse aux tests de stimulation de la GH. Cependant la différence semble la plus importante vers 4-5 ans, âge où les hormones sexuelles n'interviennent pas. Il évoque par ailleurs une possible différence de sensibilité à la GH, la répercussion sur la taille serait ainsi plus importante chez les garçons pour un même déficit, hypothèse renforcée par l'observation d'une réponse différente au traitement par GH dans les deux sexes, les garçons ayant une réponse linéaire en cas d'augmentation des doses alors que les filles atteignent plus rapidement un plateau.<sup>60</sup> Certains auteurs font l'hypothèse d'une plus grande susceptibilité masculine à des facteurs prénataux ou périnataux.<sup>17</sup>

Par ailleurs, on sait que certains hypopituitarismes sont liés à l'X, comme c'est le cas des hypopituitarismes par mutation de *SOX3*, même si ces mutations sont en pratique rarement retrouvées. On peut faire l'hypothèse qu'il existe d'autres gènes sur le chromosome X impliqués dans le développement hypophysaire expliquant la prédominance masculine.

### **Cas familiaux**

Nous n'avons qu'un cas de transmission familiale de BPES, de transmission autosomique dominante. Tous les autres cas d'anomalies de paupières sont sporadiques.

De même, tous nos cas d'hypopituitarisme sont sporadiques, sans antécédents familiaux hypophysaires. Ceci peut influencer sur le nombre de mutations identifiées dans cette cohorte, les mutations étant en effet plus souvent retrouvées en cas de cas familiaux. Par exemple, le taux de mutations de *POU1F1* retrouvées chez les sujets avec un phénotype compatible est dix fois plus important dans les cas familiaux que dans les cas sporadiques.<sup>3</sup>

Il y a très peu de consanguinité dans notre série de cas. Le seul sujet avec notion de consanguinité présente des anomalies de paupières compatibles avec un BPES, mais la recherche de mutation de *FOXL2* était négative. Il s'agit donc peut-être chez ce patient d'une autre anomalie moléculaire de transmission autosomique récessive.

## Puberté précoce

Une patiente de la cohorte présentait une glande mammaire à 3 ans et 4 mois, au moment du diagnostic de GHD. Le diagnostic de puberté précoce est délicat à cet âge, d'autant plus que l'accélération de la vitesse de croissance dans ce cas pouvait être masquée par le GHD. Il pourrait encore à cet âge s'agir d'une thélarche précoce physiologique, d'autant que le test au LHRH était intermédiaire, avec un pic de LH inférieur à 7 et inférieur au pic de FSH. Cependant devant l'absence de régression de la glande mammaire lors du suivi, le diagnostic de puberté précoce a été retenu et le traitement freinateur instauré. L'association puberté précoce et déficit hypophysaire est rare, retrouvée chez 0,5% des patients GHD, mais déjà décrite dans des cas d'hypopituitarisme avec kyste arachnoïdien ou dysplasie septo-optique.<sup>61</sup> Les mécanismes de cette association sont mal connus, l'hypothèse principale étant celle d'une atteinte hypothalamique, avec une action mécanique du kyste sur l'hypothalamus dans les cas de kystes arachnoïdiens et une probable malformation englobant l'hypothalamus dans les cas de dysplasies septo-optiques, avec chez la moitié de ces patients une post-hypophyse ectopique. Dans une étude rétrospective portant sur environ 3000 patients présentant un déficit en hormone de croissance non acquis, quatre cas de puberté précoce ont été retrouvés, avec dans trois cas un surpoids et un retard psychomoteur, et dans un cas une hypersomnie et une hyperphagie, compatibles avec l'hypothèse d'une participation hypothalamique. Trois des quatre patients avaient une post-hypophyse ectopique.<sup>61</sup> Notre patiente présentait une dysplasie septo-optique, mais sans anomalies morphologique de la région hypothalamo-hypophysaire, sans obésité ni autre symptôme de syndrome hypothalamique.

Il est important d'avoir connaissance de l'existence de ces rares cas de puberté précoce chez des patients présentant un hypopituitarisme, d'autant plus que l'accélération de la croissance peut masquer le GHD, et que le rattrapage statural lié au traitement par GH peut masquer une augmentation de la vitesse de croissance liée à la puberté précoce avant que les autres signes pubertaires ne soient francs. De plus, un retard au traitement freinateur dans cette population peut être particulièrement délétère pour la taille, d'autant plus s'il y a un retard au diagnostic de GHD.

## **Anomalies radiologiques**

La majorité des patients présentaient des anomalies morphologiques de la région hypophysaire. La fréquence des syndromes d'interruption de tige était élevée dans notre cohorte : 11 patients sur 22, ce qui est plus élevé que ce qui est rapporté dans la littérature. En effet, dans l'étude de Deal et al. portant sur les anomalies de l'imagerie hypophysaire en cas d'hypopituitarisme chez 1024 patients, 5% avaient une atteinte de la tige pituitaire, soit 10 fois moins que dans notre cohorte.<sup>5</sup>

La symptomatologie semble plus sévère en cas d'atteinte morphologique de l'hypophyse dans notre cohorte, en particulier en cas de syndrome d'interruption de tige, avec un âge au diagnostic plus précoce, et une fréquence de déficits combinés multiples plus élevée, et un déficit en GH plus sévère, ce qui est concordant avec les données de la littérature.<sup>4,5,6,2</sup>

## **Sévérité de l'atteinte**

La sévérité de l'hypopituitarisme peut être évaluée par la profondeur du déficit en GH, l'existence de déficits hypophysaires associés, l'âge au diagnostic ou l'importance du retard statural.

Le déficit en hormone de croissance était considéré comme complet, c'est-à-dire avec un pic de GH inférieur à 10 mUI/L (ou inférieur à 3,3 ng/ml) dans une majorité de cas (12 sur 22). Cette distinction entre déficit complet et déficit partiel est à interpréter avec prudence étant donné l'arbitraire des seuils fixés, variables selon le pays et l'époque, étant donnée la grande variabilité des résultats des tests de stimulation de l'hormone de croissance en fonction du test utilisé, de la technique de dosage du laboratoire, des caractéristiques intrinsèques à l'enfant telles que son âge ou sa corpulence, mais aussi étant donnée la faible reproductibilité des tests chez un même enfant.<sup>7</sup> Toutefois, il semble que le déficit en hormone de croissance soit majoritairement sévère dans notre cohorte. La moyenne du pic de GH lors du test de stimulation donne peut-être un meilleur reflet de la sévérité du déficit. Dans notre cohorte, la moyenne du pic de GH est à 8 mUI/L.

Les déficits combinés multiples sont largement prédominants dans notre cohorte, retrouvés chez 17 patients sur 22.

Lorsqu'on compare les groupes d'enfants traités, il semble que l'atteinte soit plus sévère en cas d'anomalie morphologique de l'hypophyse. Tout d'abord le GHD semblait plus profond, le pic moyen de GH étant à 7,2 mUI/l en cas d'anomalie radiologique de la région hypothalamo-hypophysaire et à 11,1 mUI/l en cas d'IRM normale. Ces résultats sont bien concordants avec ceux d'autres études, Deal et al. ayant par exemple retrouvé pour une cohorte de 8063 enfant un pic de GH moyen à 2,5 ng/ml (soit 7,5 mUI/L) en cas d'anomalie morphologique hypophysaire, et à 6,6 ng/ml (soit 20 mUI/L) en cas de GHD considéré comme idiopathique avec une imagerie normale<sup>5</sup>. Le diagnostic était également plus précoce en cas d'atteinte anatomique de l'hypophyse, d'autant plus qu'il existait un syndrome d'interruption de tige.

Nous retrouvons également une association entre la présence d'un déficit combiné multiple et les anomalies morphologiques de l'hypophyse: l'atteinte d'autres axes était plus fréquente en cas d'anomalie de l'hypophyse à l'IRM, et tous les patients avec un syndrome d'interruption de tige avaient une atteinte de plusieurs axes. On sait que les déficits combinés multiples sont plus souvent associés à des anomalies de l'imagerie telles qu'une anomalie du corps calleux ou un syndrome d'interruption de tige.<sup>62</sup> Une étude portant sur 52 enfants avec déficit congénital en hormone de croissance a par exemple montré que 60% des patients avec un déficit combiné multiple avait un syndrome d'interruption de tige. L'hypoplasie isolée de l'antéhypophyse ou une hypophyse normale étaient plus rares en cas de déficit combiné.<sup>4</sup> Dans notre cohorte cependant, quatre patients avec un déficit combiné multiple n'avaient pas d'anomalie hypophysaire morphologique, ou bien uniquement une hypoplasie hypophysaire, confirmant la nécessité de surveiller l'apparition d'autres déficits chez un patient présentant un déficit en hormone de croissance, même en cas d'imagerie normale.

Le retard statural au diagnostic dans notre série est moins important en cas de syndrome d'interruption de tige qu'en cas d'autre anomalie morphologique ou d'absence d'anomalie morphologique, mais le diagnostic est porté plus précocement dans ce cas, en moyenne avant 2 ans, âge où le retard statural n'est pas au premier plan.

Par ailleurs, le déficit en hormone de croissance semble moins sévère chez les patients avec dysplasie septo-optique que chez ceux porteurs d'autres anomalies oculaires, avec un retard statural au diagnostic moins important et un déficit en GH moins profond. La faiblesse de notre effectif rend l'interprétation difficile, mais Deal et al. retrouve la même tendance dans sa grande cohorte. Ceci pourrait expliquer en partie le diagnostic plus tardif que nous avons remarqué chez



ces enfants ; cependant dans la cohorte de Deal et al., alors que le déficit était là aussi moins sévère, le diagnostic était réalisé de façon plus précoce en cas de dysplasie septo-optique. L'auteur semble mettre en relation la sévérité du déficit en GH avec les anomalies hypophysaires morphologiques, le déficit étant plus sévère en cas d'hypophyse ectopique ou de syndrome d'interruption de la tige pituitaire, anomalies qui sont minoritaires chez les patients avec dysplasie septo-optique.<sup>5</sup> Le tableau était le plus sévère chez les enfants avec des anomalies oculaires variées touchant le globe oculaire, tant pour la précocité des symptômes que la profondeur du déficit, l'importance du retard statural et la présence d'un déficit combiné multiple chez tous les patients de ce groupe. Là encore, on retrouve une association avec l'atteinte anatomique de l'hypophyse, tous ces patients présentant un syndrome d'interruption de tige.

### **Réponse à la GH**

Sans traitement, la taille finale rapportée dans la littérature des enfants avec hypopituitarisme congénital est entre -3 et -5 DS.<sup>2</sup>

La réponse à l'hormone de croissance dans notre cohorte de patients avec hypopituitarisme syndromique est particulièrement bonne avec un gain de +1,85 DS après 1 an de traitement et un gain total de +2,1 DS lors de la dernière consultation, ceci avec des doses d'hormone de croissance restant toujours inférieures à 35 µg/kg/j et des facteurs de croissance < 2DS. La réponse après 1 an de traitement est bien meilleure que celle rapportée dans une cohorte de 337 cas de déficit en GH isolé avec un gain de +0,74 DS après 1 an de traitement.<sup>63</sup> Cependant dans cette cohorte, les résultats étant très disparates, de -0,3 à +2,2 DS, les auteurs discutent la probable inclusion de patients n'ayant en réalité pas de GHD, la spécificité des tests de stimulation étant en effet mauvaise. La taille des patients au diagnostic était pourtant plus faible dans cette étude (-3,4 DS) que dans la nôtre (-2,0 DS), or on sait que la réponse à la GH est d'autant meilleure que le retard statural au diagnostic est important. La différence est encore plus frappante avec cette autre étude comparant les caractéristiques cliniques en fonction de l'atteinte morphologique de la région hypothalamo-hypophysaire chez 1071 patients avec GHD congénital isolé ou combiné,<sup>5</sup> le gain de taille à un an de traitement étant de +0,2 DS pour les dysplasies septo-optique, +0,7 DS pour les syndromes d'interruption de tige, soit une réponse au traitement bien moindre que celle que nous observons : +0,8 DS pour les dysplasies septo-optiques, et +2,0 DS pour les syndromes d'interruption de tige. La population est toutefois différente de la nôtre, les formes syndromiques

ayant été exclues de cette étude. Ces résultats sont de toute façon d'interprétation délicate du fait du faible effectif de notre cohorte. Seuls cinq patients avaient atteint leur taille finale au moment de l'étude, et nous n'avons donc pas pu calculer la taille finale moyenne, mais nous nous sommes intéressés à la taille moyenne lors de la dernière consultation afin d'avoir une idée de la réponse à la GH à plus long terme. Là encore le gain de taille paraît plus important que ce qui est décrit dans la littérature: une étude rapporte un gain de taille final de  $+1,08 \pm 0,8$  DS en cas de déficit en hormone de croissance isolé avec IRM normale ou un gain de taille final de  $+1,7$  DS  $\pm 1,2$  en cas de syndrome d'interruption de tige.<sup>64</sup> D'autres études ont toutefois rapporté une réponse à la GH plus comparable à celle que nous observons, avec par exemple sur une grande cohorte un gain de taille final de  $+1,6$  DS (0,5-3,2) pour les GHD isolés (1619 patients) et de  $+2,6$  DS (0,9-4,6) pour les GHD combinés (554 patients).<sup>65</sup> Il a été montré que la réponse à la GH est meilleure pour les GHD complets que pour GHD partiels,<sup>66</sup> or notre cohorte comporte une majorité de GHD complets, ce qui peut en partie expliquer la bonne réponse observée. Le genre n'influence pas la croissance pendant la première année de traitement chez les enfants prépubères traités pour GHD, la prédominance masculine de notre cohorte ne jouant donc probablement pas de rôle dans la réponse à la GH.<sup>67</sup>

La réponse à l'hormone de croissance semble par ailleurs variable selon le phénotype clinique : on trouve une croissance sous GH particulièrement bonne pour les enfants présentant des anomalies des paupières ou des anomalies oculaires variées sans dysplasie septo-optique, avec un gain respectif de  $+2,4$  DS et  $+2,0$  DS à 1 an de traitement, alors que le gain est de  $+0,8$  DS chez les enfants présentant une dysplasie septo-optique. Une moins bonne réponse à l'hormone de croissance chez les patients avec dysplasie septo-optique était déjà rapportée dans la littérature, possiblement expliqué par un retard statural moins important au diagnostic et un déficit en hormone de croissance moins profond,<sup>5</sup> ce qui est également le cas chez nos patients. En effet, il a été montré que la réponse au traitement par GH est inversement corrélée au pic maximal de GH lors du test de stimulation de l'hormone de croissance et corrélée à la différence entre la taille cible familiale et taille au début du traitement.<sup>64</sup> Par ailleurs, le syndrome d'interruption de tige est moins fréquent chez nos patients avec dysplasie-septo-optique.

Or on observe comme dans la littérature une meilleure réponse au traitement par GH en cas de syndrome d'interruption de tige, avec un gain de taille de  $+2,0$  DS à 1 an de traitement.<sup>5</sup> La réponse est légèrement moins bonne pour les autres anomalies hypophysaires telles qu'une

antéhypophyse hypoplasique ou une post-hypophyse ectopique ou non vue, avec un gain de +1,5 DS à 1 an. La réponse la moins bonne concerne les patients sans anomalie radiologique de la région hypothalamo-hypophysaire. La réalité du diagnostic de déficit en hormone de croissance pourrait donc se discuter devant la réponse plus modérée à l'hormone de croissance et l'absence de signes radiologique confortant le diagnostic. En effet certains auteurs considèrent la bonne réponse au traitement comme un argument pour le diagnostic de GHD.<sup>63</sup> Cependant deux patients sur quatre présentaient un déficit hypophysaire combiné multiple et trois patients présentaient une dysplasie septo-optique, rendant le diagnostic de déficit en hormone de croissance très fortement probable.

D'autre part, le rattrapage semble s'étaler sur plusieurs années, le gain de taille se poursuivant encore après 10 ans de traitement, comme le montrent les figures 9 et 10. On passe ainsi d'un gain de +1,85 DS après 1 an de traitement (calculé pour 19 patients) à un gain de +3,3 DS après 10 ans (calculé pour 7 patients). La réduction de l'effectif au cours du suivi pouvant être un biais, nous avons analysé la croissance des huit patients traités pendant au moins huit ans : le gain statural augmente de +2,4 DS après 1 an de traitement à +3,3 DS après 8 ans de suivi.

Il semble au total que la réponse à la GH soit bien meilleure chez nos patients présentant un déficit en GH syndromique avec des anomalies oculaires, en particulier chez ceux sans dysplasie septo-optique, que dans les cohortes de déficit en GH isolé ou combiné multiple sans atteintes extra-hypophysaires. On peut même évoquer une « surcroissance » pour six patients sur 20 qui ont présenté au cours du traitement un gain de taille de plus de +3,5 DS.

Dans le cas particulier de la mutation *OTX2*, on observe une réponse meilleure que la moyenne pour les dysplasies septo-optiques, avec un gain de taille de +1,0 DS après 1 an de traitement, et de +2,0 DS au maximum, mais un rattrapage qui reste partiel puisque la taille actuelle évolue régulièrement sur -2,0 DS, pour une taille cible familiale sur la moyenne. Il a été rapporté dans la littérature une réponse médiocre à la GH pour trois cas de microdeletion 14q22q23 impliquant le gène *OTX2* avec une absence de rattrapage dans un cas et un rattrapage partiel dans 2 cas.<sup>68</sup>

Chez un de nos patients avec une mutation *FOXL2*, la réponse à la GH est excellente, avec un gain de +2,0 DS en 1 an, et un gain final de +4,0 DS. La deuxième patiente avec une mutation de *FOXL2* n'a pas encore débuté le traitement par GH, mais ne présentait pas de retard statural au diagnostic.

## Evolution du déficit en hormone de croissance à l'âge adulte

Parmi les patients traités, quatre ont atteints l'âge adulte, et un traitement par GH a été repris chez trois d'entre eux. La persistance du déficit par un test de stimulation a été documentée dans un cas. On sait qu'environ la moitié des déficits isolés en hormone de croissance sont réversibles, avec une sécrétion normale à la fin de la croissance.<sup>7</sup> Il est donc recommandé de contrôler la sécrétion de GH par un test de stimulation en fin de croissance, après 1 à 3 mois d'arrêt de traitement. Cependant, en cas de déficit combiné multiple, d'anomalie génétique, ou de déficit sévère organique, comme c'est le cas chez nos patients, la persistance du déficit à l'âge adulte est très probable et la *GH Research Society* remarque que le traitement peut être poursuivi sans test de stimulation.<sup>6</sup>

### Signes associés

On note que les anomalies de la ligne médiane étaient fréquemment retrouvées, en particulier dans le groupe des dysplasies septo-optiques, mais aussi chez les enfants avec anomalies des paupières ou anomalies oculaires sans dysplasie septo-optique.

Nous avons recherché chez nos patients des signes extra-hypophysaires décrits dans la littérature pouvant orienter vers une anomalie moléculaire spécifique. Ainsi l'atteinte des hippocampes chez une patiente (patiente 19) pouvait orienter vers une mutation du gène *SOX2*, mais le reste du tableau n'était pas concordant : elle présentait un déficit somatotrope et thyrotrope avec une puberté spontanée, alors que les mutations de *SOX2* donnent avant tout un hypogonadisme hypogonadotrope parfois associé à un déficit somatotrope, mais pas de déficit thyrotrope. Les anomalies oculaires sont en général une microphthalmie sévère, voire une anophthalmie, alors que notre patiente avait des globes oculaires de taille normale avec des colobomes iriens et rétiniens, un strabisme et une amblyopie.

Un torticolis dans les premiers mois de vie était décrit chez une autre patiente (patiente 4) pouvant faire évoquer une anomalie des vertèbres cervicales avec limitation de la rotation que l'on observe en cas de mutation de *LHX3*. Cette patiente prépubère présentait un déficit somatotrope et corticotrope, mais pas de déficit thyrotrope comme décrit dans les mutations de *LHX3*, et il n'y avait pas d'hypoplasie hypophysaire comme c'est également le cas habituellement. Par ailleurs, cette patiente présentait un léger blépharophimosis et les gonadotrophines dosées en

période néonatale étaient très élevées, évoquant une insuffisance ovarienne précoce, nous orientant fortement vers une mutation de *FOXL2*, qui n'a pas été retrouvée chez elle.

Un de nos patients (patient 1) présentait un BPES typique, cliniquement identique à celui présenté par notre patient porteur d'une mutation *FOXL2* (patient 2). Le profil de croissance de ce patient était également très proche de celui présentant la mutation de *FOXL2*, on observait une forte réponse à la GH, avec un gain maximal de +4,5 DS pour ces deux patients. Cependant, le séquençage du gène et la recherche de grandes délétions n'a pas mis en évidence d'anomalies. Il est possible pour ce patient et pour la patiente présentant une insuffisance ovarienne précoce qu'il s'agisse d'une mutation ou délétion à distance du gène, plus difficile à mettre en évidence.<sup>69</sup>

Nous avons ensuite cherché à dégager des associations de symptômes identiques chez plusieurs patients pouvant amener à définir des syndromes particuliers. Nous avons ainsi trouvé quelques similitudes chez deux patients (patients 5 et 22) présentant une morphologie particulière avec des oreilles basses implantées, un pli palmaire unique, et une cyphose dorsale. Les deux présentaient des anomalies des paupières, un blépharophimosis chez l'un et un ptosis bilatéral chez l'autre. L'un d'eux présentait une myopathie non identifiée, avec faiblesse musculaire et augmentation des CPK, et l'autre une hypotonie avec troubles de l'équilibre et ptosis bilatéral pouvant éventuellement être causés par une faiblesse musculaire. Tous deux présentaient un panhypopituitarisme avec déficit somatotrope, thyrotrope, corticotrope et gonadotrope et radiologiquement un syndrome d'interruption de tige. Aucune mutation n'a été mise en évidence pour ces deux patients.

Par ailleurs, un reflux vésico-urétéral était retrouvé dans deux cas de dysplasie septo-optique, mais il s'agit d'une pathologie urologique relativement fréquente dans la population générale sans association décrite avec la dysplasie septo-optique.

Les troubles cognitifs étaient très fréquents, retrouvés chez plus de la moitié des patients (13/21). Deux de ces patients avaient une atteinte neurologique expliquée autrement que par la pathologie endocrinienne : dans un cas il s'agissait d'une encéphalopathie anoxo-ischémique sur malaise grave en période néonatale, et dans un autre cas d'une encéphalopathie convulsivante suite à une inhalation de gaz toxiques en contexte de guerre à l'étranger dans l'autre cas. On retrouvait donc dans ces deux cas des lésions cérébrales à l'IRM touchant la substance blanche et/ou les noyaux gris centraux. Ces patients n'ont donc pas été pris en compte dans notre comparaison. Par

ailleurs, le retard psychomoteur est bien décrit dans les dysplasies septo-optiques.<sup>58</sup> Dans ces cas, l'atteinte neurologique peut être en lien avec les malformations cérébrales touchant la ligne médiane, impliquées dans les fonctions cognitives, comme le corps calleux. En effet, 50% de nos patients avec une dysplasie septo-otique présentaient une atteinte cognitive, avec pour la moitié d'entre eux une anomalie morphologique du corps calleux. Un patient cependant présentait un retard psychomoteur sans anomalie cérébrale à l'IRM en dehors de l'hypoplasie des nerfs optiques, suggérant que l'atteinte des structures médianes cérébrales ne suffit pas toujours à expliquer la symptomatologie neurologique. On sait d'ailleurs que l'agénésie du corps calleux isolée peut être totalement asymptomatique, avec un développement normal.<sup>70</sup> Ceci suggère donc que l'atteinte des structures médianes neurologiques ne suffit pas toujours à expliquer le retard psychomoteur observé. L'atteinte neurologique est décrite comme plus sévère en cas de « dysplasie septo-optique plus », qui correspond à une dysplasie septo-optique associée à des anomalies corticales à l'IRM, ce qui était le cas d'un de nos patients présentant en effet une dysplasie corticale temporale droite avec un retard psychomoteur important (marche vers 5-6 ans, propreté acquise vers 5-6 ans, retard de langage, difficultés de compréhension) et une épilepsie.<sup>70</sup> Pour les autres patients, la cause des troubles cognitifs reste mal expliquée. On note des antécédents d'hypoglycémies néonatales plus souvent retrouvés chez les patients avec troubles cognitifs (7/11) que chez les patients avec un développement psychomoteur normal (3/8), qui pourraient théoriquement participer aux troubles neurologiques. En effet, on sait que les hypoglycémies en période néonatales sont délétères pour le développement cérébral, et ce d'autant qu'elles sont répétées, mais cela est surtout observé dans les cas d'hyperinsulinisme. Il y a peu de données sur le devenir neurologique des enfants avec hypopituitarisme congénital, et entre autres sur les répercussions des hypoglycémies néonatales chez ces patients. Pourtant, elles sont fréquentes et peuvent être sévères : dans une cohorte de 59 patients avec un déficit en hormone de croissance diagnostiqué avant l'âge de 2 ans, 85% avaient présenté des hypoglycémies néonatales, responsables de convulsions dans 25% des cas.<sup>2</sup> Dans une étude décrivant la morbidité en cas d'hypopituitarisme associé à une anomalie cérébrale de la ligne médiane, presque la moitié des patients présentaient un retard psychomoteur, dont 33% ayant présenté des hypoglycémies en période néonatale.<sup>72</sup> Il est toutefois difficile d'établir la part de responsabilité des hypoglycémies dans les troubles cognitifs observés. L'association entre déficit cognitif et hypoglycémies est peut-être liée à un facteur confondant qui serait la sévérité de la pathologie, sans lien de cause à effet entre les deux facteurs. La fonction cognitive chez les patients avec hypopituitarisme a peu été étudiée. On sait

que l'hypothyroïdie dans les premiers mois de vie a un effet délétère sur le développement neurologique, mais il y a peu de données sur les conséquences du déficit thyroïdienne en cas d'hypopituitarisme congénital. Chez nos 12 patients avec altération de la fonction cognitive, 8 avait un déficit thyroïdienne, présent au diagnostic initial pour six d'entre eux ; trois ont été traités par hormones thyroïdiennes dans les 10 premiers jours de vie, donc sans risque de séquelles neurologiques ; et quatre ont été traités au diagnostic de l'hypopituitarisme soit entre 2 mois et 17 mois, avec des valeurs de T4 entre 6,2 et 9,8 pmol/l. On ne peut exclure chez ces patients une hypothyroïdie insuffisance thyroïdienne puisque celle-ci, d'origine centrale, n'aurait de toute façon pas été dépistée par le test de Guthrie. On note toutefois que les taux de T4 sont modérément abaissés, voire dans la limite basse de la norme, l'attitude conseillée étant de traiter sans attendre que la T4 soit anormale. D'autre part, il a été montré que l'IGF1 intervient dans le développement cérébral. Une étude a mis en évidence un quotient intellectuel significativement plus bas chez les enfants avec un déficit isolé en hormone de croissance que chez les enfants avec une petite taille idiopathique sans déficit hormonal (92,8 versus 102,6), avec même une corrélation entre les taux de facteurs de croissance (IGF1, IGFBP3) et les scores de compréhension verbale, et une diminution de la densité de substance blanche et du volume neuronal.<sup>73</sup>

On peut enfin se poser la question chez un de nos patients d'une possible atteinte hypothalamique devant le retard psychomoteur, associé à une obésité avec hyperphagie. Par ailleurs, on sait que l'hypotonie chez le petit enfant malvoyant peut être liée simplement au manque de stimulation visuelle. De même, la vision a un rôle crucial dans le développement de l'enfant, et il semble qu'il y ait une corrélation entre troubles visuels et développement cognitif, indépendamment de l'atteinte neurologique.<sup>58</sup>

Nous retrouvons une forte prévalence des troubles autistiques dans la population de dysplasie septo-optique, ce qui a déjà été décrit : dans une étude portant sur 42 enfants présentant une dysplasie septo-optique ou une hypoplasie des nerfs optiques, 32 présentaient des traits autistiques ou un autisme.<sup>74</sup>

Les autres atteintes associées étaient variées dans notre cohorte, avec donc de nombreuses formes syndromiques d'hypopituitarisme congénital, sans que ces tableaux ne correspondent clairement à des syndromes décrits dans la littérature. Les signes associés étant variés et différents d'un patient à l'autre, nous n'avons donc pas pu regrouper les patients en fonction des

atteintes extra-hypophysaires pour en dégager des syndromes particuliers. Le caractère aléatoire de ces atteintes multiples est peu probable, il y a plus probablement une cause génétique expliquant l'ensemble des symptômes de chaque patient, restant à découvrir. Cette tâche est d'autant plus difficile que les tableaux cliniques peuvent être variables pour une même anomalie moléculaire.

## Génétique

La mutation de *FOXL2* 1092-1108dup (H291fsX361) du premier patient a déjà été décrite dans la littérature. Il s'agit d'une duplication de 17 paires de bases induisant un décalage du cadre de lecture à partir de l'acide aminé en position 291, avec apparition précoce d'un codon stop en position 361 et donc responsable d'une protéine tronquée, la protéine FOXL2 étant composée de 376 acides aminés. Cette mutation a été retrouvée chez 3 membres d'une même famille avec un BPES de type 1,<sup>31</sup> et chez 3 autres sujets non apparentés.<sup>75</sup> Une délétion de la même région de 17 paires de bases a été rapportée, responsable d'un BPES également.<sup>76</sup>

La délétion de *FOXL2* c675\_1008del (A225fsX243) de la deuxième patiente n'a jamais été décrite. Il s'agit d'une délétion de 334 paires de bases induisant un décalage du cadre de lecture à partir de l'acide aminé en position 225, avec introduction d'un codon stop prématuré en position 243 et donc responsable là aussi d'une protéine tronquée.

Un de nos patients présentait un phénotype de BPES complet, et une de nos patientes une insuffisance ovarienne précoce, très fortement évocateurs d'une anomalie de *FOXL2*, sans qu'aucune mutation du gène n'ait été mise en évidence. On peut se poser la question dans ce cas d'une mutation d'une région à distance du gène. En effet il a été décrit des délétions en dehors de la partie codante du gène, dans les éléments cis-régulateurs, surtout en amont mais dans un cas en aval du gène, et qui représenteraient 5% des anomalies de *FOXL2*. Ces délétions sont en pratique difficiles à mettre en évidence.<sup>69</sup>

Au total, chez nos neuf patients avec un déficit en hormone de croissance et des anomalies des paupières, deux mutations de *FOXL2* sont retrouvées. Il existe donc possiblement une association entre les BPES et le déficit en hormone de croissance. Les deux patients qui présentent une mutation de *FOXL2* ont un BPES typique, et le diagnostic d'insuffisance somatotrope a été réalisé secondairement. Le screening de ce gène chez les autres patients avec BPES ou des anomalies de



paupières moins marquées n'a pas permis d'identifier d'autres mutations, d'autres études plus larges seraient nécessaires pour documenter d'avantage cette association et le phénotype de ces patients. Il est intéressant de noter que pour une patiente, le diagnostic de déficit somatotrope a été posé lors du suivi systématique devant la connaissance de cette association entre BPES et déficit en hormone de croissance, alors-même qu'elle ne présentait pas encore de signes déficitaires. Il paraît donc utile de recommander le suivi de ces enfants sur le plan endocrinologique afin de diagnostiquer et traiter précocement d'éventuels déficits hypophysaires.

La mutation du gène *OTX2* de notre patient, c.426 delC (p.Ser143Leu fs43\*, concerne l'ADN codant. Située dans l'exon 5, il s'agit d'une délétion de la cytosine en position 426. Cette mutation n'a jamais été décrite, mais induit un décalage du cadre de lecture responsable d'une protéine tronquée : le premier acide aminé modifié est une leucine en position 143 au lieu d'une sérine, avec apparition d'un codon stop au bout de 43 acides aminés. La protéine *OTX2* est habituellement composée de 289 acides aminés. Cette mutation est donc probablement responsable du phénotype observé. Les parents ne sont pas porteurs de la mutation, il s'agit d'une mutation *de novo*. Le phénotype du patient est bien compatible avec une mutation *OTX2* : des anomalies des voies optiques et du chiasma optiques ont été décrites, ainsi que la microphthalmie. Le phénotype hypophysaire est variable, allant du déficit somatotrope isolé comme chez notre patient au déficit de l'ensemble des lignées, et des anomalies structurelles à l'IRM telles qu'une post-hypophyse ectopique sont possibles.

Les gènes *HESX1* et *OTX2* avaient été séquencés de façon systématique devant l'association hypopituitarisme et anomalies oculaires pour 17 patients de notre cohorte, aucune autre mutation que celle-ci n'a été retrouvée. On note simplement chez un patient un polymorphisme rare sur le gène *HESX1* : c.105T>C, Cys35Cys. Ce polymorphisme est supposé bénin car il ne change pas l'acide-aminé de la protéine codée, et il ne se trouve pas dans une région où sont habituellement retrouvées les mutations. De plus, les mutations d'*HESX1* sont en majorité de transmission récessive.

Les résultats sont encore en cours pour *HESX1* dans deux cas et pour *OTX2* dans trois cas. Concernant les sujets non testés, deux étaient perdus de vue, une est suivie dans un autre centre et l'analyse moléculaire sera réalisée prochainement, et deux avaient déjà une mutation de *FOXL2* identifiée et n'ont donc pas été testés pour ces gènes.

Le diagnostic étiologique moléculaire des hypopituitarismes est donc retrouvé pour une minorité de patients dans notre cohorte, ce qui est concordant avec les données de la littérature. En effet, une étude portant sur une cohorte de 170 hypopituitarismes sporadiques fait état de 5 mutations identifiées.<sup>62</sup> Dans une étude portant sur 1512 patients de la base de données GeNeSIS (the Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) avec déficit en hormone de croissance congénital, isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires, 120 mutations étaient identifiées. On note que les patients avec un déficit en hormone de croissance considéré comme idiopathique étaient exclus de cette étude, permettant un meilleur rendement des analyses moléculaires.

Toutefois, d'autres gènes candidats sont encore en cours d'étude pour nos 17 patients. Ces gènes ont été choisis par le Pr Reynaud et son équipe après étude de chaque dossier, en fonction des lignées atteintes, de l'atteinte morphologique de la région hypothalamo-hypophysaire à l'IRM, des signes associés, et des programmes de recherche actuels.

Le gène *SOX3*, dont la transmission est liée à l'X et qui a été décrit en association avec un retard mental, a été testé pour les patients masculins avec retard psychomoteur.

L'étude du gène *GLI2* a été retenue en cas d'atteinte de la ligne médiane, et/ou d'anomalies des extrémités, de diabète insipide, ou de post-hypophyse ectopique. En effet, des mutations de ce facteur de transcription ont été décrites chez des patients présentant un hypopituitarisme avec parfois diabète insipide, des anomalies faciales du spectre de la ligne médiane, une polydactylie, et à l'IRM une hypoplasie de l'antéhypophyse et une posthypophyse ectopique.<sup>62</sup> Certains de nos patients ont bénéficié d'un séquençage de *GLI2* devant un syndrome d'interruption de tige dans le cadre d'un programme de recherche antérieur.

Le gène *PROKR2* a été testé en cas de syndrome d'interruption de tige, d'autant plus en présence d'un hypogonadisme hypogonadotrope établi ou possible (cryptorchidie chez un enfant pré-pubère par exemple). En effet, ce gène connu dans le syndrome de Kallmann a récemment été testé dans des cas de déficit hypophysaire, et en particulier dans le cadre du réseau GENHYPOPIT en cas de syndrome d'interruption de la tige pituitaire. L'hypothèse était qu'un défaut de l'action de la prokinétine 2, impliquée dans la migration cellulaire et l'angiogenèse endocrinienne, pourrait expliquer l'ectopie de la post-hypophyse observée dans les syndromes d'interruption de tige. Le rôle de ce gène dans les hypopituitarismes reste cependant à définir, les mutations

hétérozygotes identifiées décrites dans la littérature étant parfois retrouvées chez des apparentés asymptomatiques.

Le gène *ARNT2* a été testé soit en cas d'association d'une atteinte neurologique ou rénale et hypophysaire, soit en cas de diabète insipide. En effet, il a été décrit chez plusieurs sujets d'une même famille présentant un hypopituitarisme avec diabète insipide central, des anomalies morphologiques cérébrales avec retard psychomoteur, et des anomalies rénales.<sup>30</sup>

Le gène *FGFR1* a été étudié en cas de diabète insipide ou d'anomalies dentaires. Décrit initialement dans le syndrome de Kallmann, il a également été mis en cause dans les hypopituitarismes avec dysplasie septo-optiques.<sup>24</sup> Dans un des cas rapportés dans la littérature, un diabète insipide était associé.<sup>24</sup> Par ailleurs, des anomalies dentaires, entre autres des agénésies des incisives médianes, ont été décrites en cas de syndrome de Kallmann avec mutation de *FGFR1*.<sup>77</sup> Ce gène sera peut-être testé pour la cohorte de dysplasie septo-optique du réseau GENHYPOPIT ultérieurement.

En cas d'atteinte de la lignée somatotrope uniquement, les gènes *GH1* et *GHRHR* ont été testés.

Pour les patients présentant des anomalies des globes oculaires et de l'hypophyse, le gène *FOXC1* sera prochainement testé dans un programme de recherche dans le cadre de GENHYPOPIT. En effet, il semble que ce gène puisse être impliqué dans les hypopituitarismes. Forkhead box C1 est un facteur de transcription impliqué dans le syndrome d'Axenfeld Rieger. Il appartient à la famille des facteurs de transcription Forkhead, comme *FOXL2*. Il joue un rôle dans le développement embryonnaire et en particulier le développement oculaire. Le gène est situé sur le chromosome 6.<sup>78</sup> Une mutation de *FOXC1* a récemment été mise en évidence chez un patient de la base de données GENHYPOPIT présentant un hypopituitarisme et des anomalies oculaires (données non publiées).

Au total, les gènes *HESX1* et *OTX2* ont été testés pour tous nos patients hypopituitarisme associé à des anomalies oculaires au sens large. Des anomalies des paupières amenaient à tester *FOXL2*. Un syndrome de Rieger (ectopie irienne, polycorie) incitait à tester *PITX1* et *FOXC1*. Un diabète insipide amenaient à tester *ARNT2*, *GLI2* et *FGFR1*. Des anomalies rénales et neurologiques incitaient à tester *ARNT2*. Des anomalies de la ligne médiane incitaient à tester *GLI2*. Un syndrome d'interruption de la tige pituitaire incitait à tester *LHX4*, *HESX1* et *OTX2*, ainsi que *SOX3* en cas de

sexe masculin avec retard mental associé et *PROKR2* en cas de possible hypogonadisme associé. Malgré la présence d'anomalies extra-hypophysaires, un déficit combiné sans déficit corticotrope avec une post-hypophyse en place incitait à tester *LHX3* ; un hypopituitarisme avec une post-hypophyse ectopique amenait à tester *LHX4* ; une post-hypophyse en place avec déficit gonadotrope amenait à tester *PROP1*, et une post-hypophyse en place sans déficit gonadotrope amenait à tester *POU1F1*. Un déficit somatotrope isolé orientait vers les gènes *GH1* et *GHRHR*. Cette démarche est résumée dans l'algorithme de la figure 11.

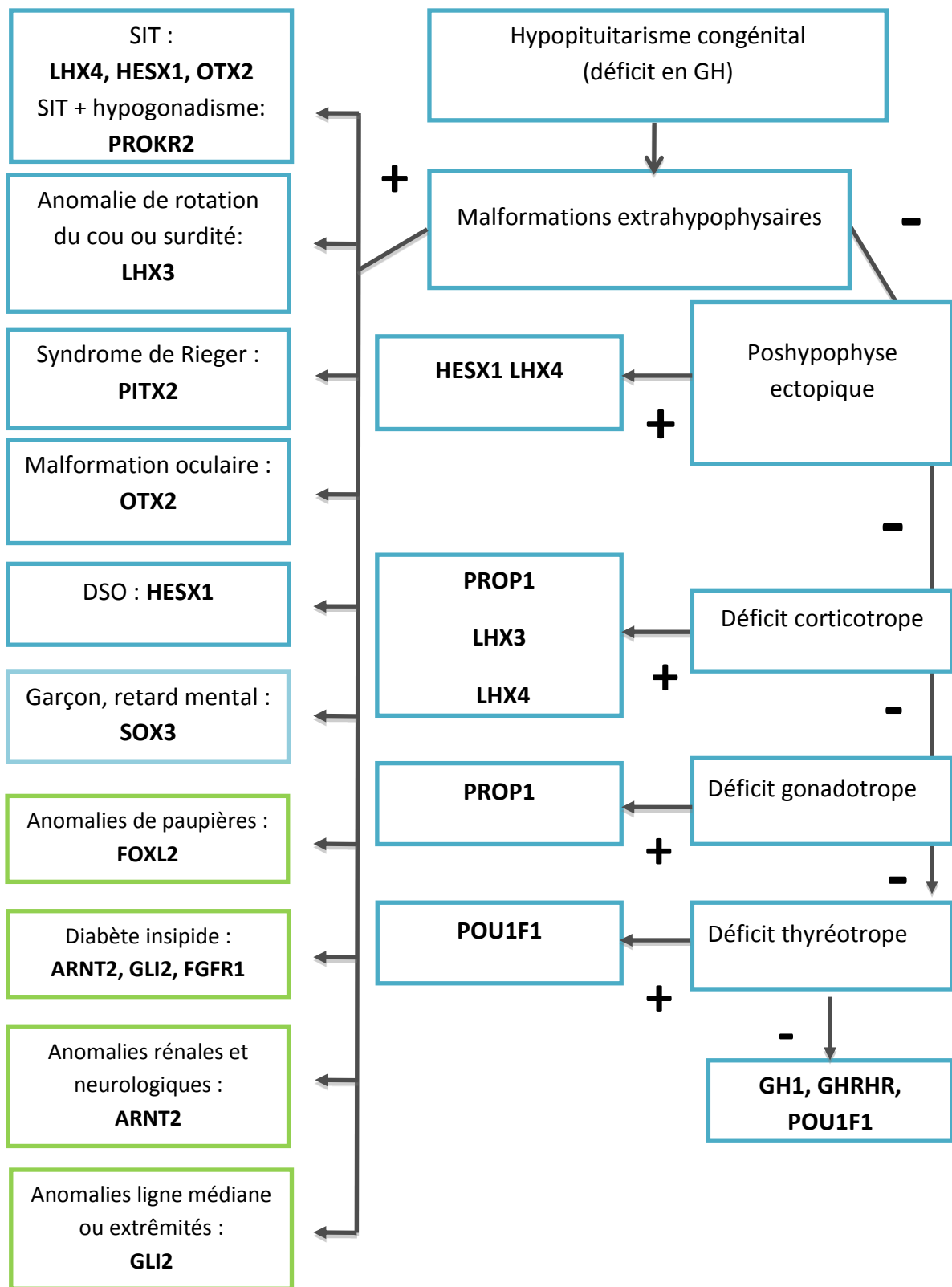


Figure 11. Algorithme décisionnel résumant la démarche effectuée par l'équipe du Pr Reynaud pour choisir les gènes à séquencer pour notre cohorte de patients avec hypopituitarisme congénital.

## Biais

Le biais principal de notre étude est le faible effectif, lié à la rareté de cette pathologie. De ce fait il est difficile de généraliser les résultats observés dans notre cohorte, même si les tendances observées ont souvent été rapportées dans la littérature dans de plus larges études.

L'autre biais est la difficulté du diagnostic de GHD. Les seuils fixés sont en effet variables selon le pays et l'époque, or notre étude porte sur des patients suivis en France et en Suisse. Nous avons donc choisi les seuils utilisés en France de 10 et 20 mUI/L soit 3,3 et 6,6 ng/ml afin d'harmoniser les résultats de la cohorte, alors que les seuils utilisés à Genève actuellement sont de 5 et 10 ng/ml, et que certains tests avaient été réalisés à Lyon il y a plusieurs années avec des seuils et des réactifs différents. Deux tests avaient été réalisés avec du GRF, qui n'est plus utilisé actuellement, rendant la comparaison des pics de GH entre les patients moins fiable. En effet, on connaît la grande variabilité des résultats des tests de stimulation de l'hormone de croissance en fonction du test utilisé, de la technique de dosage du laboratoire, mais aussi en fonction des caractéristiques intrinsèques à l'enfant telles que son âge ou sa corpulence, ainsi que la faible reproductibilité des tests chez un même enfant.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONS

Nous avons étudié une cohorte d'enfants présentant un hypopituitarisme associé à des anomalies oculaires, en nous intéressant aux aspects cliniques, radiologiques et moléculaires.

L'âge au diagnostic d'hypopituitarisme était très variable chez ces enfants, allant de la période néonatale à plus de 11 ans dans notre cohorte. Les déficits hypophysaires combinés multiples étaient prépondérant, retrouvés chez 77% des patients (17/22). Les signes amenant au diagnostic étaient en premier lieu les symptômes de déficit somatotrope, principalement le retard de croissance, l'infléchissement statural, les hypoglycémies, un micropénis, une ectopie testiculaire, un ictère néonatal, et une adiposité tronculaire. La taille moyenne au diagnostic était de -2,0 DS (valeurs extrêmes -5,0 DS à 1,0 DS), avec une différence moyenne de -2,1 DS avec la taille cible familiale. Les signes en rapport avec un déficit corticotrope, thyrotrope, ou avec un diabète insipide étaient plus rarement au premier plan. Le diagnostic d'hypopituitarisme chez les enfants avec dysplasie septo-optique pouvait être effectué lors du suivi endocrinologique réalisé à titre systématique dans cette pathologie, mais il pouvait s'agir au contraire de déficits hormonaux qui amenaient à la réalisation d'une IRM cérébrale et au diagnostic de dysplasie septo-optique. Des anomalies morphologiques de la région hypophysaire étaient retrouvées dans 82% des cas (18/22) avec un syndrome d'interruption de la tige pituitaire (chez 50% des patients), une hypoplasie ou agénésie de l'anté-hypophyse et/ou une post-hypophyse ectopique ou non vue. L'atteinte endocrinienne était plus sévère en cas d'anomalie morphologique hypophysaire.

Les signes extra-hypophysaires étaient très nombreux et variés, ne permettant pas de regrouper les patients selon les tableaux cliniques présentés. Le signe le plus fréquemment associé était le déficit cognitif, retrouvé dans plus de la moitié des cas. Les enfants avec des troubles cognitifs semblaient présenter une atteinte endocrinienne plus sévère. Des traits autistiques étaient souvent retrouvés en cas de dysplasie septo-optique. La symptomatologie des déficits hypophysaires associés à des anomalies oculaires se révèle donc très riche, incitant le pédiatre à être attentif aux multiples signes d'appel pouvant faire évoquer un hypopituitarisme.

Il semble que la réponse à l'hormone de croissance soit bien meilleure chez nos patients présentant un déficit en hormone de croissance syndromique avec des anomalies oculaires, en particulier chez ceux sans dysplasie septo-optique, que dans les cohortes de déficit en hormone de croissance isolé ou combiné. On peut même évoquer une « surcroissance » pour certains patients qui ont présenté au cours du traitement un gain de taille de plus de 3,5 DS. La plus grande partie du rattrapage statural avait lieu au cours de la première année avec un gain de 1,84 DS en moyenne, mais continuait les années suivantes avec un gain total de 3,3 DS en moyenne à 10 ans de suivi, et ceci avec des doses d'hormone de croissance inférieures à 35 µg/kg/j et des facteurs de croissance inférieurs à +2 DS.

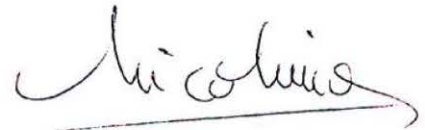
L'étiologie moléculaire est rarement mise en évidence dans les déficits hypophysaires congénitaux. Dans un premier temps, un screening des mutations les plus fréquemment retrouvées dans les hypopituitarismes syndromiques a été réalisé, soit HESX1 pour les dysplasies septo-optiques et OTX2. Les autres gènes candidats ont été testés dans un second temps pour certains patients (LHX3, LHX4, PITX2, SOX3, GLI2, PROKR2, ARNT2, PROP1, POU1F1, GH1, GHRHR). Le choix de ces gènes candidats a été effectué en fonction des lignées hypophysaires atteintes, de l'atteinte morphologique de la région hypothalamo-hypophysaire, des éventuels signes radiologiques neurologiques, et des signes cliniques associés. Très peu de mutations ont été retrouvées dans notre cohorte composée pourtant de patients présentant des déficits hypophysaires combinés syndromiques. Nous avons réalisé un screening du gène FOXL2 chez tous les patients présentant des anomalies des paupières de type blépharophimosis. Le gène FOXL2 est responsable de BPES (Blépharophimosis-Ptoxis-Epicanthus inversus Syndrome), défini par des anomalies des paupières caractéristiques associées dans le type 1 à une insuffisance ovarienne précoce, isolées dans le type 2. Sur la base de données non publiées, il semble qu'il y ait une association entre BPES et déficit en hormone de croissance. La démarche consistait donc à tenter d'élargir le spectre des gènes connus dans les hypopituitarismes à partir d'un point d'appel extra-hypophysaire. Deux de nos patients avec un BPES bien documenté présentaient une mutation du gène FOXL2, aucune autre mutation n'a été trouvée. Si le gène FOXL2 est impliqué dans les déficits en hormone de croissance, il s'agirait en tous cas de mutations rares.

Même si la connaissance de la physiopathologie du développement hypophysaire progresse, les mutations des facteurs de transcription hypophysaires décrits à ce jour restent rarement retrouvées dans les cas d'hypopituitarisme congénitaux. D'autres facteurs génétiques ou environnementaux doivent donc être impliqués dans les déficits hypophysaires. L'analyse des signes extra-hypophysaires



dans les cas syndromiques d'hypopituitarismes congénitaux est peut-être une piste pour la recherche de nouveaux gènes candidats.

Le Président de la thèse,



Professeur Marc NICOLINO

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **17 JUL. 2014**

VU :  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est

VU :  
Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales



Professeur Jérôme ETIENNE



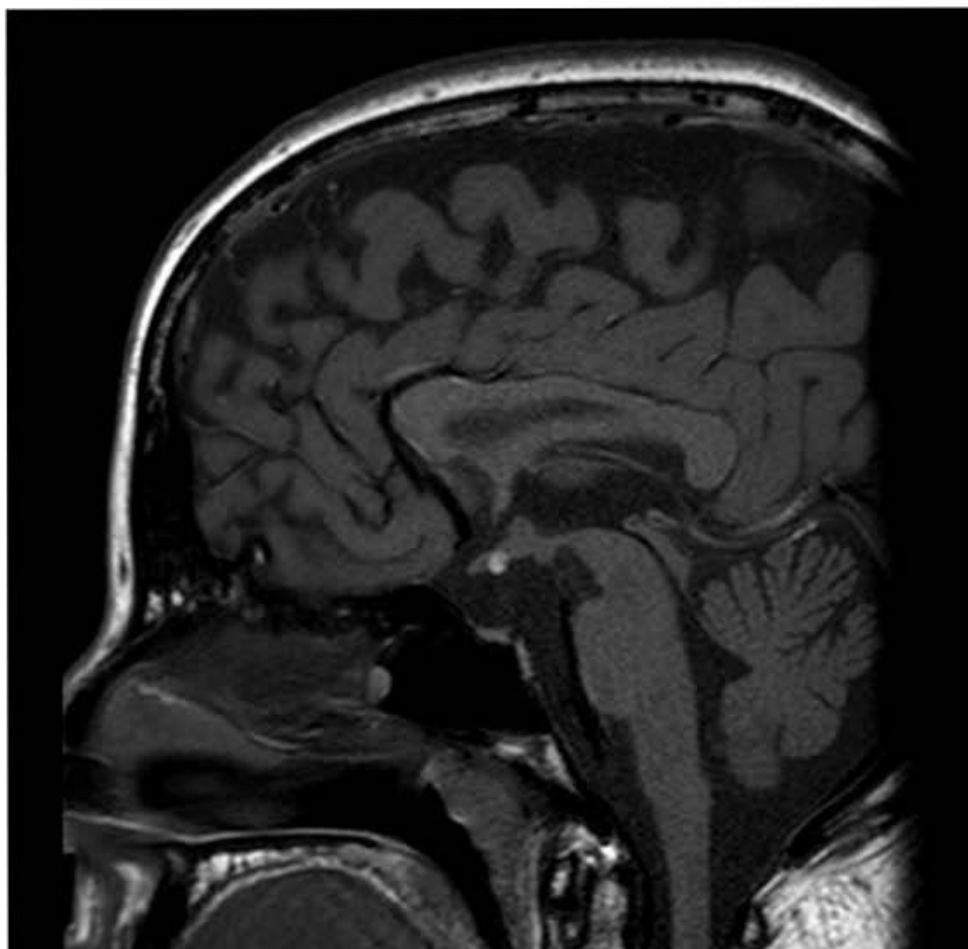
Professeur François-Noël GILLY

## Annexes

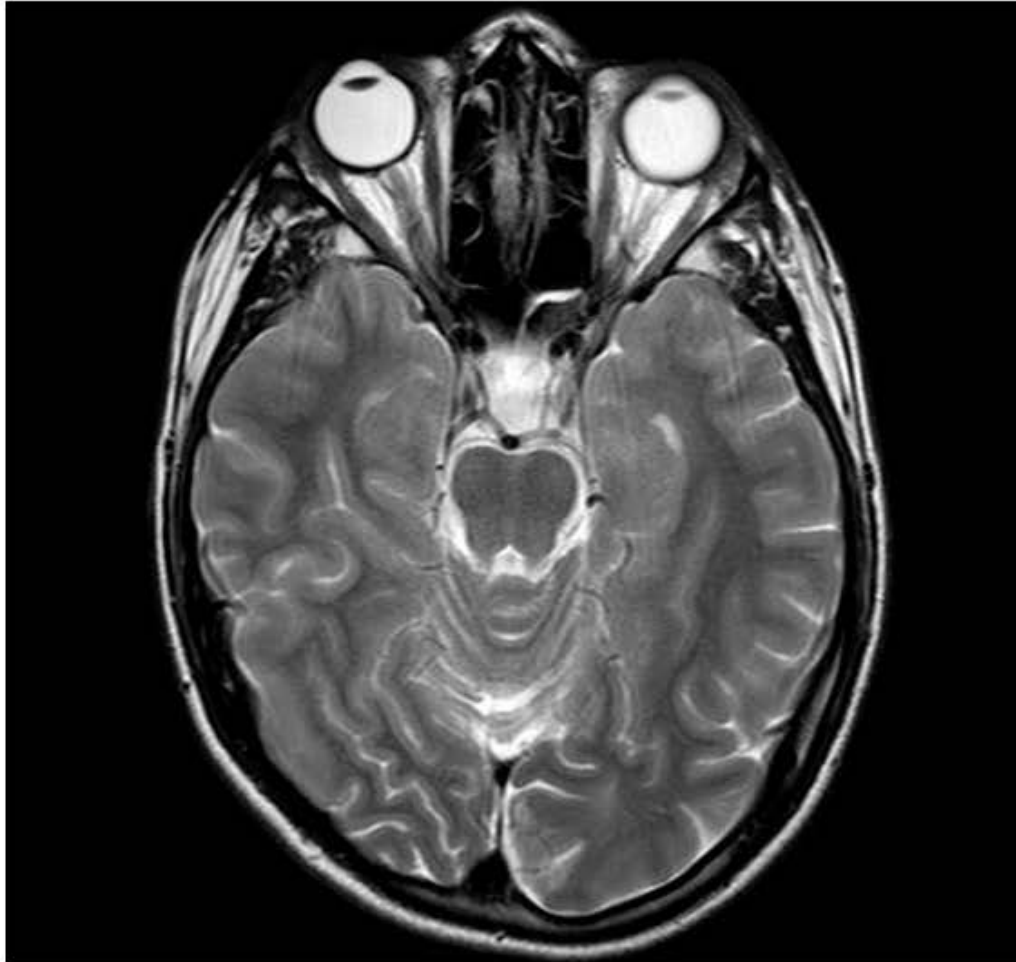
Annexe 1. Anomalies de paupières dans le Blépharophimosis Ptosis Epicanthus inversus Syndrome (patient 1).



Annexe 2. Syndrome d'interruption de tige avec post-hypophyse ectopique, IRM sagittale T1 (patient 5).



Annexe 3. Hypoplasie des nerfs optiques, IRM coupe transversale (patient 17).



Annexe 4. Plaquette du Centre de Référence des maladies rares d'origine hypophysaire.



## Centre de Référence des Maladies Rares d'Origine Hypophysaire

**HÔPITAL DE LA TIMONE**  
264, rue Saint-Pierre 13385 Marseille Cedex 5

**Centre de référence des maladie rares  
d'origine hypophysaire DEFHY**

Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques  
11<sup>ème</sup> étage. Hôpital Timone Adultes  
264 rue Saint Pierre -13385 Marseille cedex 05

Tel : 04 91 38 51 36 / 04 91 38 65 97 / 04 91 38 55 08  
Fax : 04 91 38 45 42  
Contact : [defhy@ap-hm.fr](mailto:defhy@ap-hm.fr)  
Site : <http://www.ap-hm.fr/defhy>

**Coordonnateur médical : Pr Thierry Brue**  
**Service d'Endocrinologie,  
Diabète et Maladies Métaboliques**

**Hôpital de la Timone Adultes - Enfants**

<http://www.ap-hm.fr/defhy>



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

## Les missions du Centre DEFHY

- Diagnostiquer et prendre en charge les maladies hypophysaires
  - Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge en lien avec les centres de compétence régionaux
  - Définir et diffuser des protocoles de soin
  - Coordonner les travaux de recherche
  - Former et informer les professionnels de santé, les malades et leurs familles
  - Assurer le dialogue avec les associations de patients en lien avec le réseau Alliance Maladies Rares
- <http://www.alliance-maladies-rares.org>

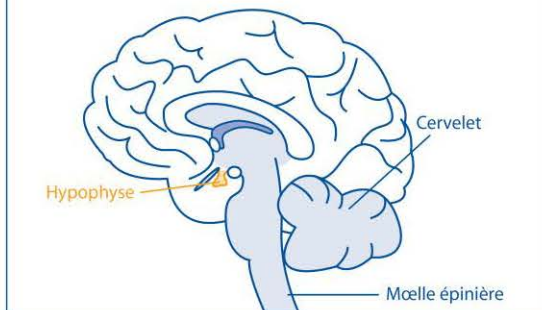
## Les pathologies prises en charge

### Diagnostic et traitement des pathologies hypophysaires :

- Adénomes hypophysaires, en particulier : acromégalie, maladie de Cushing,
- Craniopharyngiome
- Déficit hormonal hypophysaire
- Diabète insipide central

### L'hypophyse

L'hypophyse est une glande endocrine qui se trouve dans une petite cavité osseuse à la base du cerveau. Elle produit des hormones qui régulent toutes les glandes endocrines du corps et assure ainsi la bonne marche de nombreuses fonctions corporelles. Elle est donc considérée comme le chef d'orchestre des autres glandes. Son dysfonctionnement peut entraîner des troubles de la reproduction, de la croissance et du métabolisme. Le lobe postérieur de l'hypophyse est chargé de contrôler la régulation des apports et de l'élimination d'eau.



## Composition du Centre de Référence DEFHY

Ce centre national a été labellisé en 2006 par le ministère de la santé. Il associe plusieurs services et laboratoires :

### Service d'Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

(Service du Pr-Thierry BRUE : Hôpital Timone Adultes 11<sup>e</sup> étage)

- Pr-Thierry BRUE : médecin coordonnateur du centre de référence
  - Pr Bernard CONTE-DEVOLX
  - Dr Frédérique ALBAREL
  - Dr Frederic CASTINETTI
  - Dr Isabelle MORANGE
  - Dr Magali GUEYDAN
  - Dr Nathalie MORLET-BARLA
  - Ingénieur de recherche: Dr Mona SAHNOUN - FATHALLAH
- Tel : 04 91 38 65 97 / 04 91 38 55 08 / 04 91 38 51 36  
Fax : 04 91 38 45 42

### Unité d'endocrinologie et diabétologie Pédiatriques

(Service du Pr Jacques SARLES : Hôpital Timone Enfants 15<sup>e</sup> étage)

- Dr Gilbert SIMONIN
  - Dr Rachel REYNAUD
- Tel : 04 91 38 80 40 / Fax : 04 91 38 43 11

### Laboratoire de biologie moléculaire (Hôpital Conception)

- Pr Alain ENJALBERT
- Pr Anne BARLIER
- Dr Alexandru SAVEANU

### Laboratoire de Génétique et d'embryologie Médicales

(Hôpital Trousseau, AP-HP)

- Pr Serge AMSELEM

### Le réseau GENHYPOPIT

Il étudie les causes génétiques des déficits hypophysaires.



Les recherches se concentrent sur l'analyse des gènes candidats connus et l'étude de nouveaux gènes chez les patients porteurs de déficits hypophysaires congénitaux. Les échantillons sanguins sont adressés, après accord, au laboratoire de Biologie moléculaire ([anne.barlier@ap-hm.fr](mailto:anne.barlier@ap-hm.fr))

## Références bibliographiques

1. Kollias SS, Ball WS, Prenger EC. Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI. *Neuroradiology*. 1995;37:3–1
2. Carel JC, Huet F, Chaussain JL. Treatment of growth hormone deficiency in very young children. *Horm Res*. 2003;60(Suppl 1):10-7
3. Castinetti F., Reynaud R., Saveanu A., Quentien M.-H., Albarel F., Barlier A., et al. Déficit hypophysaire combiné multiple : aspects cliniques et génétiques. *Encyclopédie Orphanet*. Mars 2008.
4. Tsai SL, Laffan E, Lawrence S. A retrospective review of pituitary MRI findings in children on growth hormone therapy. *Pediatr Radiol*. 2012;42(7):799-804.
5. Deal C, Hasselmann C, Pfäffle RW, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, et al. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(5):283-92
6. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990-3
7. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(1):47-52
8. Bayle M, Chevenne D, Dousset B, Lahlou N, Le Bouc Y, Massart C, et al. SFBC de la section "Evaluation des dosages des paramètres de l'axe somatotrope". Recommendations for the standardization of growth hormone assays. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2004;62(2):155-63
9. Ranke M, Lindberg A, Mullis P, Geffner M, Tanaka T, Cutfield W, et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51–67
10. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):416-25



11. Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel JC, Henrard S, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):213-7
12. Gorbenko Del Blanco D, de Graaff LC, Posthouwer D, Visser TJ, Hokken-Koelega AC. Isolated GH deficiency: mutation screening and copy number analysis of HMGA2 and CDK6 genes. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(4):537-44
13. França MM, Jorge AA, Carvalho LR, Costalonga EF, Otto AP, Correa FA, et al. Relatively high frequency of non-synonymous GLI2 variants in patients with congenital hypopituitarism without holoprosencephaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):551-7
14. Dattani MT. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet.* 1998;19(2):125-33
15. Saranac L, Gucev Z. New insights into septo-optic dysplasia. *Prilozi.* 2014;35(1):123-8
16. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, Barlier A, Brue T. Genetic causes of combined pituitary hormone deficiencies in humans. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(2):53-5
17. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, Brue T, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3329-36
18. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, et al. Heterozygous orthodenticle homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):756-64
19. Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):448-56
20. Gorbenko Del Blanco D, Romero CJ, Diaczok D, de Graaff LC, Radovick S, Hokken-Koelega AC. A novel OTX2 mutation in a patient with combined pituitary hormone deficiency, pituitary malformation, and an underdeveloped left optic nerve. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(3):441-52
21. Jayakody SA, Andoniadou CL, Gaston-Massuet C, Signore M, Cariboni A, Bouloux PM, et al. SOX2 regulates the hypothalamic-pituitary axis at multiple levels. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3635-46



22. Kelberman D, de Castro SC, Huang S, Crolla JA, Palmer R, Gregory JW, et al. SOX2 plays a critical role in the pituitary, forebrain, and eye during human embryonic development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1865-73
23. Reynaud R, Jayakody SA, Monnier C, Saveanu A, Bouligand J, Guedj AM, et al. PROKR2 variants in multiple hypopituitarism with pituitary stalk interruption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1068-73
24. Raivio T, Avbelj M, McCabe MJ, Romero CJ, Dwyer AA, Tommiska J, et al. Genetic Overlap in Kallmann Syndrome, Combined Pituitary Hormone Deficiency, and Septo-Optic Dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):694–699
25. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Gregory LC, Alatzoglou KS, Tziaferi V, Sbai O. Variations in PROKR2, but not PROK2, are associated with hypopituitarism and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):547-57
26. White KE, Cabral JM, Davis SI, Fishburn T, Evans WE, Ichikawa S, et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet.* 2005;76(2):361-7
27. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Tziaferi V, Gregory LC, Alatzoglou KS, Signore M, et al. Novel FGF8 Mutations Associated with Recessive Holoprosencephaly, Craniofacial Defects, and Hypothalamo-Pituitary Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):1709–1718
28. Bear KA, Solomon BD, Antonini S, Arnhold IJ, França MM, Gerkes EH, et al. Pathogenic mutations in GLI2 cause a specific phenotype that is distinct from holoprosencephaly. *J Med Genet.* 2014;51(6):413-8
29. França MM, Jorge AA, Carvalho LR, Costalonga EF, Vasques GA, Leite CC, et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):384-91
30. Webb EA, AlMutair A, Kelberman D, Bacchelli C, Chanudet E, Lescai F, et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. *Brain.* 2013;136(Pt 10):3096-105
31. Nicolino M, Bost M, David M, Chaussain JL. Blepharophimosis: An uncommon marker of ovarian dysgenesis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1995;8:127-13
32. Nicolino M, Amati P, Cespedes C, Pilia G, Bonneau D. Blépharophimosis familial: identification d'un nouveau facteur de transcription impliqué dans la fonction ovarienne. In

- : Actualités en Endocrinologie Pédiatrique, Eds Chausain JL et Roger M. Paris, SEPE 2001, 47-53.
33. Dawson EL, Hardy TG, Collin JR, Lee JP. The incidence of strabismus and refractive error in patients with blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome (BPES). *Strabismus*. 2003;11:173–7
  34. Elfride De Baere. Blepharophimosis, Ptosis, and Epicanthus Inversus. In: GeneReviews® [Internet]. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.
  35. Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet*. 2001;27(2):159-66
  36. Jamieson S, Butzow R, Andersson N, Alexiadis M, Unkila-Kallio L, Heikinheimo M, et al. The FOXL2 C134W mutation is characteristic of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Mod Pathol*. 2010;23(11):1477-85
  37. Pailhoux E, Vigier B, Chaffaux S, Serval N, Taourit S, Furet JP, et al. A 11.7-kb deletion triggers intersexuality and polledness in goats. *Nat Genet*. 2001;29(4):453-8
  38. Uhlenhaut NH, Jakob S, Anlag K, Eisenberger T, Sekido R, Kress J, et al. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. *Cell*. 2009;139(6):1130-42
  39. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2719-29
  40. Zhao Y, Zhou H, Ma K, Sun J, Feng X, Geng J, et al. Abnormal methylation of seven genes and their associations with clinical characteristics in early stage non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2013;5(4):1211-1218
  41. Ellsworth BS, Egashira N, Haller JL, Butts DL, Cocquet J, Clay CM, et al. FOXL2 in the pituitary: molecular, genetic, and developmental analysis. *Mol Endocrinol*. 2006;20(11):2796-805.
  42. Egashira N1, Takekoshi S, Takei M, Teramoto A, Osamura RY. Expression of FOXL2 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mod Pathol*. 2011;24(6):765-73
  43. Uda M, Ottolenghi C, Crisponi L, Garcia JE, Deiana M, Kimber W, et al. Foxl2 disruption causes mouse ovarian failure by pervasive blockage of follicle development. *Hum Mol Genet*. 2004;13(11):1171-81

44. Wales JK. Concerning the article by Ogata et al. Hypergonadotrophic hypogonadism in a 3-year-old girl with blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome. Comment on. *Horm Res.* 1998;50(3):190-2
45. Cespedes C, Tixier F, Raoulx M, Forest M, David M, Chatelain P, et al. Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES): a possible cause of combined pituitary hormone deficiency. *Pediatric Research* 2001; 49 Suppl 2:36A
46. Vedin AM. Presenting features and long-term effects of growth hormone treatment of children with optic nerve hypoplasia/septo-optic dysplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):17
47. Nolen LD, Amor D, Haywood A, St Heaps L, Willcock C, Mihelec M, et al. Deletion at 14q22-23 indicates a contiguous gene syndrome comprising anophthalmia, pituitary hypoplasia, and ear anomalies. *Am J Med Genet A.* 2006;140(16):1711-8
48. Reis LM, Tyler RC, Schilter KF, Abdul-Rahman O, Innis JW, Kozel BA, et al. BMP4 loss-of-function mutations in developmental eye disorders including SHORT syndrome. *Hum Genet.* 2011;130(4):495-504
49. Pérez C, Dastot-Le Moal F, Collot N, Legendre M, Abadie I, Bertrand AM, et al. Screening of LHX2 in patients presenting growth retardation with posterior pituitary and ocular abnormalities. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):85-91
50. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, Hadley D, Gropman AL, Nandagopal R, et al. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(11):2543-6
51. Kioussi C, O'Connell S, St-Onge L, Treier M, Gleiberman AS, Gruss P, et al. Pax6 is essential for establishing ventral-dorsal cell boundaries in pituitary gland development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(25):14378-82
52. Bentley CA, Zidehsarai MP, Grindley JC, Parlow AF, Barth-Hall S, Roberts VJ. Pax6 is implicated in murine pituitary endocrine function. *Endocrine.* 1999;10(2):171-7
53. Hergott-Faure L, Borot S, Kleinclauss C, Abitbol M, Penfornis A. Pituitary function and glucose tolerance in a family with a PAX6 mutation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(6):510-4
54. Lee KW, Lee PD. Growth hormone deficiency (GHD): a new association in Peters' Plus Syndrome (PPS). *Am J Med Genet A.* 2004;124A(4):388-91

55. Kaplowitz PB, Bodurtha J. Congenital hypopituitarism and microphthalmia. Report of two cases. *Acta Paediatr.* 1993;82(4):419-22
56. Jung C, Wolff G, Back E, Stahl M. Two unrelated children with developmental delay, short stature and anterior chamber cleavage disorder, cerebellar hypoplasia, endocrine disturbances and tracheostenosis: a new entity? *Clin Dysmorphol.* 1995;4(1):44-51
57. Al-Gazali L, Shather B, Kaplan W, Algawi K, Ali BR. Anterior segment anomalies of the eye, growth retardation associated with hypoplastic pituitary gland and endocrine abnormalities: Jung syndrome or a new syndrome? *Am J Med Genet A.* 2009;149A(2):251-6
58. Signorini SG, Decio A, Fedeli C, Luparia A, Antonini M, Bertone C, et al. Septo-optic dysplasia in childhood: the neurological, cognitive and neuro-ophthalmological perspective. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(11):1018-24
59. Deal C, Hasselmann C, Pfäffle RW, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, et al. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):283-92
60. Hughes IP, Choong CS, Cotterill A, Harris M, Davies PS. Gender bias in children receiving growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1191-8
61. Ladjouze A, Soskin S, Garel C, Jullien M, Naud-Saudreau C, Pinto G, et al. GH deficiency with central precocious puberty: a new rare disorder associated with a developmental defect of the hypothalamic-pituitary area. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(4):463-9
62. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H, Turton JP, Russell-Eggitt I, Taylor D, et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(3):376-82
63. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1024-7
64. Louvel M, Marcu M, Trivin C, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency: comparison of pituitary stalk interruption syndrome and transient GH deficiency. *BMC Pediatr.* 2009;9:29
65. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 1:42-6

66. Cardoso DF, Martinelli CE Jr, Campos VC, Gomes ES, Rocha IE, Oliveira CR, et al. Comparison between the growth response to growth hormone (GH) therapy in children with partial GH insensitivity or mild GH deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):23-9
67. Rose SR, Shulman DI, Larsson P, Wakley LR, Wills S, Bakker B. Gender does not influence prepubertal growth velocity during standard growth hormone therapy--analysis of United States KIGS data. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(11):1045-51
68. Brisset S, Slamova Z, Dusatkova P, Briand-Suleau A, Milcent K, Metay C, et al. Anophthalmia, hearing loss, abnormal pituitary development and response to growth hormone therapy in three children with microdeletions of 14q22q23. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):17
69. Beysen D, De Paepe A, De Baere E. FOXL2 mutations and genomic rearrangements in BPES. *Hum Mutat.* 2009;30(2):158-69
70. Ramelli G, Zanda N, Wyttenbach M, Bronz L, Schnider A. The prognosis of agenesis of the corpus callosum might mostly be favourable. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(25-26):404-5
71. Matushita JP Jr, Tiel C, Batista RR, Py M, Gasparetto EL. Septo-optic dysplasia plus: clinical presentation and magnetic resonance imaging findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(2):315-6
72. Cameron FJ, Khadilkar VV, Stanhope R. Pituitary dysfunction, morbidity and mortality with congenital midline malformation of the cerebrum. *Eur J Pediatr.* 1999;158(2):97-102
73. Webb EA, O'Reilly MA, Clayden JD, Seunarine KK, Chong WK, Dale N, et al. Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition. *Brain.* 2012;135(Pt 1):216-27
74. Jutley-Neilson J, Harris G, Kirk J. The identification and measurement of autistic features in children with septo-optic dysplasia, optic nerve hypoplasia and isolated hypopituitarism. *Res Dev Disabil.* 2013;34(12):4310-8
75. Udar N, Yellore V, Chalukya M, Yelchits S, Silva-Garcia R, Small K; BPES Consortium. Comparative analysis of the FOXL2 gene and characterization of mutations in BPES patients. *Hum Mutat.* 2003;22(3):222-8
76. Yamada T, Hayasaka S, Matsumoto M, Budu, Esa T, Hayasaka Y, et al. Heterozygous 17-bp deletion in the forkhead transcription factor gene, FOXL2, in a Japanese family with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *J Hum Genet.* 2001;46(12):733-6

77. Bailleul-Forestier I, Gros C, Zenaty D, Bennaceur S, Leger J, de Roux N. Dental agenesis in Kallmann syndrome individuals with FGFR1 mutations. *Int J Paediatr Dent*. 2010;20(4):305-12
78. Zeynep Tümer, Daniella Bach-Holm. Axenfeld–Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(12):1527–39

**CASTETS Sarah** – Analyse phénotypique et génétique des patients pédiatriques présentant un déficit hypophysaire associé à des anomalies oculaires.

Nbr f. 11 ill. 4 tab. 10

Th. Méd : Lyon 2014 n°

---

**Résumé :**

L'insuffisance hypophysaire congénitale est une pathologie rare, responsable d'un déficit hormonal hypophysaire isolé ou multiple survenant chez l'enfant. Elle peut être causée par des anomalies de facteurs de transcription impliqués dans le développement hypophysaire, mais ces mutations sont identifiées dans une minorité de cas en pratique.

Nous avons étudié sur le plan clinique, radiologique et génétique, une cohorte de 22 patients avec un déficit hypophysaire syndromique, associé à des anomalies oculaires. La taille moyenne au diagnostic était de -2,0 DS. Les signes extra-hypophysaires étaient nombreux, le plus fréquent étant le retard cognitif. Les anomalies morphologiques de l'hypophyse étaient très fréquentes, avec un syndrome d'interruption de tige dans 50% des cas. L'atteinte endocrinienne était plus sévère en cas d'anomalie morphologique de la région hypophysaire, en particulier en cas de syndrome d'interruption de tige, et moins sévère pour les patients avec dysplasie septo-optique. La réponse à la GH, était particulièrement bonne dans notre cohorte, avec un gain moyen de +1,84 DS à 1 an et +3,3 DS à 10 ans. Sur le plan génétique, le gène *FOXL2* a été testé pour les patients avec des anomalies de paupières. Deux patients avec un BPES typique présentaient une mutation de *FOXL2*, il n'y a pas eu d'autre mutation de *FOXL2* identifiée. Les gènes *OTX2* et *HESX1* ont été testés de façon systématique, une mutation d'*OTX2* ayant été retrouvée chez un patient avec une dysplasie septo-optique et un retard psychomoteur sévère. Les autres gènes candidats testés selon le tableau clinique et radiologique étaient *GH*, *GHRHR*, *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, *PITX2*, *SOX3*, *PROKR2*, *GLI2*, et *ARTN2*.

Même si la connaissance des facteurs de transcription hypophysaires impliqués dans la pathologie humaine progresse, des mutations restent rarement identifiées. Il existe donc probablement d'autres facteurs génétiques ou environnementaux impliqués dans les hypopituitarismes congénitaux restant à identifier.

---

**MOTS CLES** : insuffisance hypophysaire congénitale, hormone de croissance, anomalies oculaires, *FOXL2*, pédiatrie

---

**JURY** : Président : Monsieur le Professeur Marc NICOLINO

Membres : Monsieur le Professeur Pierre CHATELAIN  
Monsieur le Professeur Gérald RAVEROT  
Madame le Docteur Delphine BERNOUX

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 3 septembre 2014

---

**Adresse de l'auteur** : 21 montée de l'observance  
69009 LYON  
sarah.castets@yahoo.fr

---