



HAL
open science

Étude de la croissance staturale de la cohorte réunionnaise de patients atteints du syndrome de Larsen de La Réunion. Analyse de la réponse et tolérance au traitement par hormone de croissance

Élodie Périer

► To cite this version:

Élodie Périer. Étude de la croissance staturale de la cohorte réunionnaise de patients atteints du syndrome de Larsen de La Réunion. Analyse de la réponse et tolérance au traitement par hormone de croissance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02926788

HAL Id: dumas-02926788

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02926788>

Submitted on 1 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE LA REUNION
U.F.R. SANTE**

Année : 2020

N° : 2020LARE024M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Étude de la croissance staturale de la cohorte réunionnaise
de patients atteints du syndrome de Larsen de La Réunion.
Analyse de la réponse et tolérance
au traitement par hormone de croissance**

Présentée et soutenue publiquement le 15 juin 2020 à 18h
À La Réunion
Par ELODIE PERIER

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Bérénice DORAY

Assesseurs :

**Monsieur le Professeur Régis COUTANT (Rapporteur de thèse)
Madame le Professeur Estelle NOBECOURT
Monsieur le Docteur Jean-Luc ALESSANDRI**

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Laure HOUDON NGUYEN

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	3
ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION	6
SUJETS ET METHODES.....	9
Étude.....	9
Critères d'inclusion et d'exclusion.....	9
Analyses génétiques.....	12
Analyses statistiques.....	12
Éthique.....	13
RESULTATS.....	14
Antécédents familiaux	16
Coordonnées de naissance.....	16
Croissance sans hormone de croissance.....	16
Courbes de croissance staturale (Annexe : Courbes de croissance sans GH).....	17
Puberté	19
Croissance avec hormone de croissance	19
Évaluation de l'axe somatotrope.....	19
Durée du traitement.....	21
Posologie.....	21
Effet à 1 an et à 2 ans	21
Courbes de croissance (Annexe : Courbes de croissance sous GH)	24
Taille finale.....	25
Tolérance : clinique et biologique	26
Croissance avec GH et Leuprolide.....	28
Génétique – Hétérozygotes.....	29
DISCUSSION	31
Antécédents familiaux	31
Coordonnées de naissance.....	31
Croissance sans hormone de croissance.....	31
Puberté	32
Croissance avec hormone de croissance	32
Évaluation de l'axe somatotrope.....	33
Effets du traitement	33
Tolérance	35
Croissance avec GH et Leuprolide.....	37
Génétique – Hétérozygotes.....	38
Limites de l'étude.....	39

CONCLUSION	40
ANNEXES.....	42
Carte île de la Réunion	43
Génétique	44
Histologie	45
Linkéropathies.....	46
Radiographies	47
Courbes de croissance sans GH	51
Courbes de croissance sous GH	53
Stades de Tanner.....	62
-NOTE D'INFORMATION- (pour mineurs)	63
Croissance staturo-pondérale des enfants porteurs.....	63
du syndrome de Larsen de La Réunion ou Larsen Bourbon	63
-NOTE D'INFORMATION- (pour adultes).....	66
Croissance staturo-pondérale des enfants porteurs.....	66
du syndrome de Larsen de La Réunion ou Larsen Bourbon	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69
SERMENT D'HIPPOCRATE	73

SOMMAIRE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

FIGURE 1 : FLOW CHART DES PATIENTS PORTEURS DU SYNDROME DE LARSEN DE LA REUNION JUSQU'À L'INCLUSION	14
FIGURE 2 : DIAGRAMME DE FLUX SUR LES PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE EN JANVIER 2020	15
FIGURE 3 : ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES PATIENTS PORTEURS DU SYNDROME DE LARSEN DE LA REUNION	15
FIGURE 4 : TAILLE MOYENNE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE À 18 ANS, DANS LA POPULATION GÉNÉRALE (MOYENNE DE SEMPE ET – 3DS) ET DANS LE SYNDROME DE LARSEN DE LA REUNION.	18
FIGURE 5 : TAILLE MOYENNE DES FILLES DE LA NAISSANCE À 18 ANS, DANS LA POPULATION GÉNÉRALE (MOYENNE DE SEMPE ET – 3DS) ET DANS LE SYNDROME DE LARSEN DE LA REUNION	18
FIGURE 6 : CARTE DE L'ÎLE DE LA REUNION	43
FIGURE 7 : EXEMPLE DE SÉQUENÇAGE DIRECT DE L'EXON 5 DU GÈNE β 4GALT7 PAR LA MÉTHODE DES DIDEOXY-TÉRMINATEURS DE CHAÎNE (TYPE SANGER)	44
FIGURE 8 : SCHEMA D'UN PROTEOGLYCANE AVEC L'ACTION DES DIFFÉRENTS GÈNES	45
FIGURE 9 : SPECTRE DES LINKEROPATHIES	46
FIGURE 10 : RADIOGRAPHIES DE SYNOSTOSE RADIO-ULNAIRE À LA NAISSANCE	47
FIGURE 11 : RADIOGRAPHIES DE LUXATIONS DES HANCHES, DES CHEVILLES ET DE GENU RECURVATUM	47
FIGURE 12 : RADIOGRAPHIE DE LUXATION POSTÉRIEURE DE L'EXTREMITÉ PROXIMALE DU RADIUS AVEC DES REMANIEMENTS ARTICULAIRES DE L'ENSEMBLE DU COUDE (À GAUCHE). RADIOGRAPHIE DE LUXATION HUMÉRALE : ASCENSION DE LA TÊTE HUMÉRALE DROITE LUXÉE CHEZ UN GARÇON DE 13 ANS (À DROITE)	48
FIGURE 13 : DÉFILES FÉMORO-PATELLAIRES METTANT EN ÉVIDENCE UNE BASCULE LATÉRALE NETTE DE LA ROTULE. CLINIQUEMENT : INSTABILITÉ DE LA ROTULE GAUCHE, ENTRAINANT CHUTES ET DOULEUR (14 ANS).....	48
FIGURE 14 : RADIOGRAPHIES DU RACHIS CERVICAL EN FLEXION-EXTENSION (GARÇONS DE 10 ANS ET 4 MOIS).....	49
FIGURE 15 : ÂGE OSSEUX ESTIMÉ ENTRE 15 ET 16 ANS CHEZ UNE JEUNE FILLE DE 15 ANS ET 10 MOIS.....	49
FIGURE 16 : RADIOGRAPHIES DU COUDE ET POIGNET GAUCHE (FILLE DE 13 ANS ET 7 MOIS)	50
FIGURE 17 : RADIOGRAPHIES DU COUDE ET POIGNET GAUCHE (FILLE DE 13 ANS ET 4 MOIS)	50
FIGURE 18 : CROISSANCE STATURALE D'UN JEUNE GARÇON NÉ EN 2010, NON TRAITÉ PAR HORMONE DE CROISSANCE	51
FIGURE 19 : CROISSANCE STATURALE D'UNE JEUNE FILLE NÉE EN 2014 NON TRAITÉE PAR HORMONE DE CROISSANCE	52
FIGURE 20 : CROISSANCE STATURO-PONDERALE DU PATIENT 1 DU TABLEAU 1	53
FIGURE 21 : VITESSE DE CROISSANCE DU PATIENT 1 DU TABLEAU 1	54
FIGURE 22 : INDICE DE MASSE CORPORELLE DU PATIENT 1 DU TABLEAU 1	55
FIGURE 23 : CROISSANCE STATURO-PONDERALE DU PATIENT 3 DU TABLEAU 1	56
FIGURE 24 : CROISSANCE STATURO-PONDERALE DU PATIENT 4 DU TABLEAU 1	57
FIGURE 25 : CROISSANCE STATURO-PONDERALE DE LA PATIENTE 8 DU TABLEAU 1	58
FIGURE 26 : INDICE DE MASSE CORPORELLE DE LA PATIENTE 8 DU TABLEAU 1	59
FIGURE 27 : CROISSANCE STATURO-PONDERALE DE LA PATIENTE 9 DU TABLEAU 1	60
FIGURE 28 : INDICE DE MASSE CORPORELLE DE LA PATIENTE 9 DU TABLEAU 1	61
TABLEAU 1 : DESCRIPTION DE LA COHORTE DES 10 PATIENTS LARSEN DE LA REUNION SOUS HORMONE DE CROISSANCE (GH). (0 = NON, 1 = OUI, . = DONNÉE NON CONNUE. SEXE : 1 = GARÇON, 2 = FILLE, IMC = INDICE DE MASSE CORPORELLE, LEUPROLIDE = ENANTONE®	22
TABLEAU 2 : POSOLOGIE DE L'HORMONE DE CROISSANCE (GH) EN MG/KG/JR CHEZ LES 10 PATIENTS DIAGNOSTIQUES LARSEN DE LA REUNION	23
TABLEAU 3 : TAILLE CHEZ L'ADULTE EN FONCTION DU SEXE ET D'UN TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE (GH).....	25
TABLEAU 4 : RESULTATS BIOLOGIQUES CHEZ LES 10 PATIENTS LARSEN DE LA REUNION SOUS TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE (GH), (IGF1 = INSULIN GROWTH HORMONE DE TYPE 1, DS = DEVIATIONS STANDARDS, LDL = LOW DENSITY LIPOPROTEIN, HDL = HIGH DENSITY LIPOPROTEIN, 0 = NON, 1 = OUI, . = DONNÉE NON CONNUE)	28
TABLEAU 5 : STADES DE PUBERTÉ DE TANNER CHEZ LE GARÇON ET LA FILLE.....	62

ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

Anticorps anti-GAD : anticorps anti glutamate acide décarboxylase

Anticorps anti-IA2 : anticorps anti-tyrosine phosphatase

Anticorps anti-IAA : Anticorps anti-insuline

ACH : achondroplasie

ADA : American Diabetes Association

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

AO : âge osseux

ASAT : aspartame aminotransférase

CHU : centre hospitalo-universitaire

DS : déviation standard

DRCI : délégation à la recherche clinique et à l'innovation

DT2 : diabète de type 2

FGFR3 : fibroblast growth factor receptor 3 (ou récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique)

GAG : glycosaminoglycanes

GGT : gamma glutamyl-transpeptidase

GH : growth hormone (traitement par hormone de croissance)

HCH : hypochondroplasie

HDL cholesterol : high density lipoprotein cholesterol

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

IGF1 : insulin-like growth factor 1 (ou somatomédine C)

IGFBP3 : insulin-like growth factor binding protein 3

ISPAD : international society for pediatric and adolescent diabetes

HLA : human leukocyte antigen

IMC : indice de masse corporelle, $IMC (kg/m^2) = poids (kg) / taille (m^2)$

IMG : interruption médicale de grossesse

IRM : imagerie par résonance magnétique

LDH : lactate déshydrogénase

LDL cholesterol : low density lipoprotein cholesterol

LMS méthode : lambda-mu-sigma méthode

PG : protéoglycanes

SA : semaines d'aménorrhée

T3L : tri-iodothyronine libre

T4L : tétra-iodothyronine libre

TSH : thyroestimuline hypophysaire

INTRODUCTION

Au cours des 350 dernières années, plusieurs vagues de migration et d'interactions culturelles et socio-économiques ont conduit à l'émergence de six principaux groupes ethniques à La Réunion (1). L'île a été inhabitée jusqu'au début du XVII^e siècle. Puis le peuplement s'est fait par vagues successives à partir de descendants d'esclaves ou d'engagés venus d'Afrique, des Comores, d'Inde, de Madagascar, d'Asie ou de propriétaires de plantations, d'anciens maîtres d'esclaves, et enfin de fonctionnaires de l'administration française venus d'Europe. L'effet fondateur (2) relève d'un petit groupe d'individus, historiquement les familles créoles blanches, issus d'une grande population source, dont l'un des leurs était porteur sain d'une mutation rare. Sous l'influence de la dérive génétique, après quelques générations, cette mutation s'est fixée. La fixation de cette mutation dans la population augmente la proportion de porteurs sains. La rencontre entre deux porteurs sains conduit à un risque sur quatre de survenue de la maladie (pour une maladie récessive). Une personne sur 50 serait porteuse de la mutation du gène *β4GALT7* à La Réunion. Le risque à priori pour un couple originaire de La Réunion d'avoir un enfant malade est donc de 1/10 000 à 15 000, soit environ une naissance par an à La Réunion (3).

Le syndrome de Larsen de La Réunion est une dysplasie squelettique rare, endémique de l'île. Un dépistage prénatal dans les familles aux antécédents de Larsen de La Réunion est possible au centre hospitalo-universitaire (CHU) Félix Guyon de Saint Denis et au CHU Sud. Plusieurs observations de cas ou thèses concernant ce syndrome ont décrit une présentation identique pour tous à la naissance : une dysmorphie faciale, des luxations articulaires par hyperlaxité ligamentaire et un retard statural sévère (4). Le premier médecin sur l'île à avoir décrit et publié ces cas réunionnais est Guy Payet en 1975 (5), (6). De nombreux autres médecins lui ont succédé parmi lesquels Bonaventure en 1992 (7), Lackermance et Laville en 1994 (8) qui avaient nommé ce syndrome « Larsen Bourbon » devant les variations cliniques des cas présentés à La Réunion par rapport au syndrome de Larsen (9).

C'est en 2014 que Cartault (4) et son équipe découvrent l'origine génétique du syndrome de Larsen de La Réunion en utilisant une approche de séquençage d'exome et le classent comme une entité clinique spécifique au sein du groupe

des dysplasies osseuses avec luxations articulaires multiples. Le syndrome de Larsen de La Réunion est de transmission autosomique récessive. Il est dû à une mutation homozygote du gène *β4GALT7* (4) qui code pour une enzyme : la galactosyltransférase 1 (10). Elle est impliquée dans la synthèse des protéoglycanes (PG). Ils sont des composants de la matrice extra-cellulaire. Ils sont impliqués dans le maintien des propriétés mécaniques du tissu conjonctif, dans la modulation des interactions cellule-cellule et cellule-matrice. Les PG sont composés d'une protéine centrale et d'une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycanes (GAG) attachées. Les GAG se fixent au résidu sérine de la protéine centrale par une liaison tétrasaccharidique. Cette liaison implique l'addition en série : d'un xylose, de deux galactoses et d'un fragment d'acide glucuronique (11). Ces réactions sont catalysées par des enzymes spécifiques dont la galactosyltransférase 1, qui est codée par le gène *β4GALT7*. Une mutation du gène *β4GALT7* entraîne une production de cette enzyme, déficitaire ou défectueuse. Les PG ne sont pas fonctionnels ou produits en quantités normales. Cette enzyme permet la liaison (« link » en anglais) d'un tétraholoside sur la protéine centrale. C'est ce qui permet de positionner le syndrome de Larsen de La Réunion au sein du groupe de pathologies baptisées « linkéropathies » (12), (10) (Annexes : Histologie et *Linkéropathies*).

Au sein des linkéropathies, d'autres gènes impliqués dans la synthèse de protéoglycanes peuvent être mutés comme *β3GAT3*, *β3GALT6*, *XYLT1*, *XYLT2* (13). Le phénotype commun qui en résulte est : une petite taille, une hyperlaxité articulaire, une dysmorphie faciale (front large, bouche étroite) et une dysplasie squelettique.

Le syndrome de Larsen de La Réunion est à distinguer d'autres troubles squelettiques génétiques (14), dont le syndrome de Larsen décrit pour la première fois en 1950 par monsieur Larsen en personne (15), (16), causé par une mutation autosomique dominante (17), (16) de *FLNB* qui code pour la filamine B (18), (19). Le syndrome de Desbuquois, lié à une mutation du calcium-activated nucleotidase 1 (*CANT1*), (20) a parfois précédemment été confondu avec le syndrome de Larsen de La Réunion. La dysplasie spondylo-épiphysaire avec luxations liée à *CHST3* (21) est elle aussi parmi les diagnostics différentiels. De même, la variante progéroïde du syndrome d'Ehlers-Danlos (PEDS)

(22), (23), (24) appartient au groupe des linkéropathies avec une mutation hétérozygote de $\beta 4GALT7$.

Les patients atteints du syndrome de Larsen de La Réunion présentent de nombreuses complications dues à une anomalie du collagène entraînant une hyperlaxité ligamentaire, de multiples luxations articulaires, une dysmorphie faciale (12), des déficits psychomoteurs mais aussi un déficit statural constant et sévère à l'âge adulte. Leur croissance est mal connue. Elle est bien en-dessous des courbes de -3 DS de Sempé. Certains patients ont été traités par hormone de croissance. En effet, ce traitement peut dans certaines pathologies ou syndromes, améliorer le pronostic de taille finale.

L'objectif de cette étude était d'analyser la croissance staturale sur la plus grande cohorte de sujets atteints du syndrome de Larsen de La Réunion à ce jour. Il était aussi d'évaluer l'efficacité et la tolérance au traitement par hormone de croissance (GH).

SUJETS ET METHODES

Étude

C'était une étude de cohorte observationnelle rétrospective et monocentrique sur l'île de La Réunion, de 1927 à 2020.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- tout patient originaire de La Réunion
et
- ayant soit (4):
 - une morphologie typique avec : des luxations récidivantes des grosses articulations, une hyperlaxité ligamentaire, un retard statural sévère, des traits faciaux caractéristiques (un visage rond et plat, un front proéminent, des yeux saillants proéminents, des ombres sous les yeux et une microstomie)
 - des éléments radiologiques tels que : des luxations (des genoux, des hanches, des coudes et des doigts), une ossification carpienne avancée, des métaphyses élargies en particulier au niveau des genoux et bien souvent une synostose radio-ulnaire (Annexe : Radiographies)
ou
 - une confirmation génétique du syndrome de Larsen de La Réunion par la mutation homozygote p.R270C : mutation c.808C>T p.(Arg270Cys) du gène $\beta 4GALT7$ (4).

Devant la spécificité clinique présentée par les patients, il n'y avait pas de diagnostic différentiel possible. Le diagnostic clinique a été validé par l'équipe référente des maladies osseuses constitutionnelles et les généticiens de La Réunion.

Après accord du patient ou des parents si mineurs, un prélèvement génétique était réalisé. Le rendement était de 100% face à ces caractéristiques cliniques.

La mutation du gène $\beta 4GALT7$ était hétérozygote chez les parents des sujets inclus.

Les critères d'exclusion étaient :

- une suspicion du syndrome de Larsen de La Réunion ne répondant pas aux critères cliniques et radiologiques
ou
- non confirmée génétiquement
ou
- un diagnostic anténatal avec interruption médicale de grossesse (IMG).

Le recueil a été établi à partir des dossiers des patients des centres hospitalo-universitaires (CHU) de La Réunion : CHU Félix Guyon à Saint Denis et CHU Sud Réunion à Saint Pierre. Un recueil sur dossiers informatisés, ainsi que sur les dossiers papiers a été fait avec l'aide des archives générales de Grand Bois et de l'équipe des archives du CHU Félix Guyon.

Les données recueillies concernant la naissance ont été : date, sexe, lieu de vie (à défaut ville de naissance), terme, poids, taille et périmètre crânien. Les paramètres auxologiques de naissance ont été rapportés au terme via le logiciel Audipog® et convertis en percentile. Ont été aussi recueillies les données concernant : taille à l'âge adulte, présence d'un prélèvement génétique chez le cas suspect et ses parents, décès (date, cause), antécédents familiaux (diabète type 2, Larsen de La Réunion, petite taille familiale, obésité), tailles et poids des parents. Le traitement par hormone de croissance a été étudié sur les critères suivants : test de stimulation de l'axe somatotrope, nom du traitement, posologie, taille au début, pendant et à la fin du traitement, date de début, de pause et de fin du traitement, effets secondaires possibles (accélération de trouble de la statique rachidienne à type de scoliose, douleur à l'injection, céphalées, œdème périphérique, tumeur, imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale). D'autres données ont été répertoriées comme : trouble de la statique rachidienne (date début et aggravation), taille, poids, périmètre crânien et indice de masse corporelle (IMC) avec les dates de mesures tout au long de leur suivi. Les résultats ont été convertis en déviation standard (DS) selon les normes de Sempé (25).

Concernant la puberté, les données suivantes ont été notées : âge osseux (date et âge estimé), ménarche (âge), stades de Tanner, traitement par analogue de la gonadotrophine releasing hormone (aGnRh) : leuprolide (date de début et de fin du traitement).

Les données biologiques comprenaient : somatomédine C (IGF1), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3), hémoglobine glyquée (HbA1c), glycémie à jeun, low density lipoprotein (LDL) cholestérol, high density lipoprotein (HDL) cholestérol, cholestérol total, triglycérides, peptide C, insulïnémie, aspartame aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma glutamyl-transpeptidase (GGT), phosphatases alcalines, lactate déshydrogénase (LDH), bilirubine totale, thyroestimuline hypophysaire (TSH), tétra-iodothyronine libre (T4L), tri-iodothyronine libre (T3L), Anticorps anti-thyropéroxydase, anti-thyroglobuline. Les valeurs en déviation standard (DS) de la somatomédine C (ou insulin-like growth factor 1 = IGF1) ont été calculées via le calculateur mis à disposition par le centre de référence des maladies endocriniennes de la croissance et du développement (26).

Les critères de diagnostic de diabète de type 2 étaient, selon les critères de l'international society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD) (27), (28) et de l'American Diabetes Association (ADA) (29) :

- une glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dL (11,1 mmol/L) à tout moment de la journée
- une glycémie à jeun plasmatique supérieure ou égale à 126 mg/dL (7 mmol/l)
- une HbA1c supérieure ou égale à 6,5 %
- si un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale était réalisé : une glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dL (11 mmol/l) à 120 minutes du test.

Les critères de diagnostic de l'insulinorésistance étaient selon l'ISPAD :

- une hyperglycémie modérée à jeun connue : entre 100 et 125 mg/dL (5,6 et 6,9 mmol/L)
- une insulïnémie à jeun supérieure à 15 mUI/L ou un taux de peptide C supérieur à 0,6 ng/mL à jeun
- une HbA1c entre 5,7 et 6,4 %.

Les anomalies lipidiques étaient définies selon les critères de l'ISPAD suivant :

- hypertriglycéridémie si taux supérieur à 1,7 mmol/L
- anomalie du LDL cholestérol si taux supérieur à 3,4 mmol/L (130 mg/dL)
- anomalie du HDL cholestérol si taux inférieur à 0,91 mmol/l (35 mg/dL).

Analyses génétiques

L'analyse du gène *β4GALT7* a été réalisée par le laboratoire de génétique moléculaire, au CHU Félix Guyon de Saint Denis de La Réunion. Après une extraction d'ADN par le kit Qiagen Flexigen (Qiagen, Hilden, Allemagne), la recherche de la mutation est réalisée par séquençage direct de l'exon 5 du gène *β4GALT7* par la méthode des dideoxy-terminateurs de chaîne (type Sanger) avec le kit BigDye v1.1 (ThermoFischer, Waltham, USA), séparation des fragments fluorescents par électrophorèse capillaire et détection de 4 couleurs de fluorescence sur un séquenceur 3130XL (ThermoFischer), selon les instructions du fournisseur et d'après la publication de Cartault F. & al (4). L'analyse des données a été réalisée par le logiciel Seqscape (v2.7 puis v4.0). (Annexe : Génétique)

En collaboration avec les généticiens de La Réunion, les dossiers de génétique ainsi que les analyses du gène *β4GALT7* des patients inclus ont pu être consultés sur place.

Analyses statistiques

Elles ont été effectuées avec le soutien de l'équipe d'unité de soutien méthodologique de Saint Denis. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de fréquence, pourcentage et intervalles de confiance à 95%. Les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyenne, d'écart-type et d'intervalle de confiance à 95% ou de médiane et d'intervalle interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles) si la distribution était trop éloignée de la loi normale. L'analyse statistique des données quantitatives a été effectuée par le test de Mann et Whitney. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par les tests du Chi² de Pearson et du test exact de Fisher selon les conditions d'applications. Les courbes de taille ont été construites à partir de la distribution à chaque âge, puis lissées à l'aide de la méthode lambda-mu-sigma (LMS) (30). Elles ont été comparées aux courbes de Sempé (25). Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil alpha de 5%. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute Inc). Les logiciels Word[®], Excel[®], Zotero[®] ont été utilisés pour le recueil des données et la rédaction.

Éthique

Les démarches éthiques ont été établies avec le soutien du service de la délégation à la recherche clinique et l'innovation du CHU Félix Guyon à Saint Denis. L'étude était rétrospective hors loi Jardé.

L'information des patients a été faite via une note d'information écrite envoyée par courrier postal aux parents des mineurs et aux adultes ayant le syndrome de Larsen de La Réunion. Conformément aux réglementations actuelles, ils avaient le droit de s'opposer à la transmission de leurs données.

RESULTATS

Le premier patient diagnostiqué porteur de la mutation $\beta 4GALT7$ était né en 1947. Un homme né en 1927 présentait la plupart des critères majeurs cliniques du syndrome de Larsen de La Réunion, mais peu de données sur lui ont été retrouvées et son ADN n'avait pas pu être prélevé avant sa mort. Le dernier était né en 2017. Il n'y a pas eu de nouvelle découverte à ce jour. La moyenne d'âge en 2020 était de 31,2 ans. Les Figure 1 et Figure 2 représentent les caractéristiques des patients inclus.

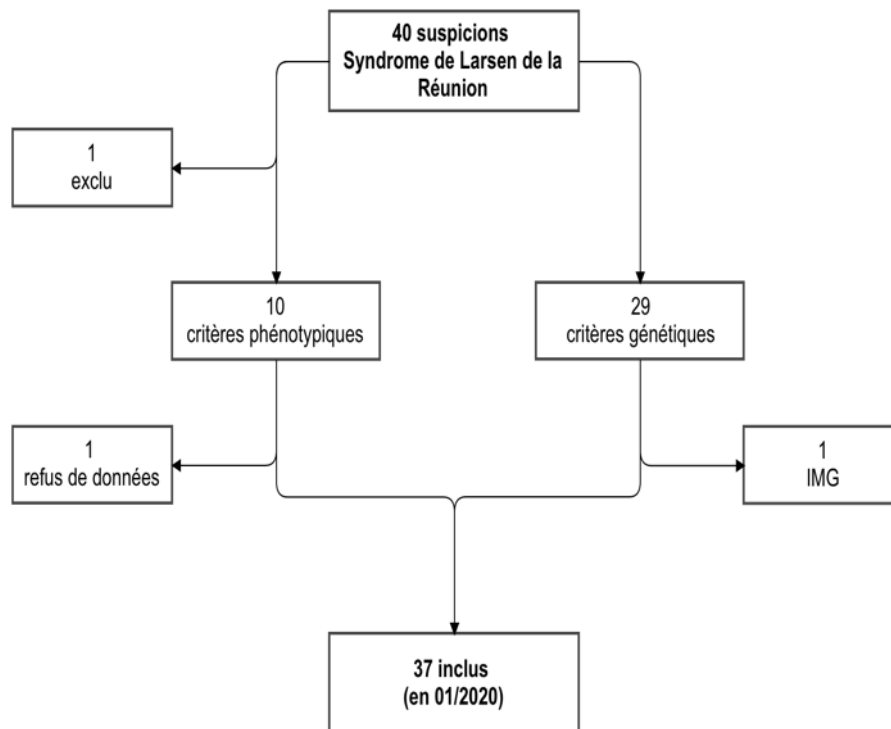


Figure 1 : Flow chart des patients porteurs du syndrome de Larsen de La Réunion jusqu'à l'inclusion

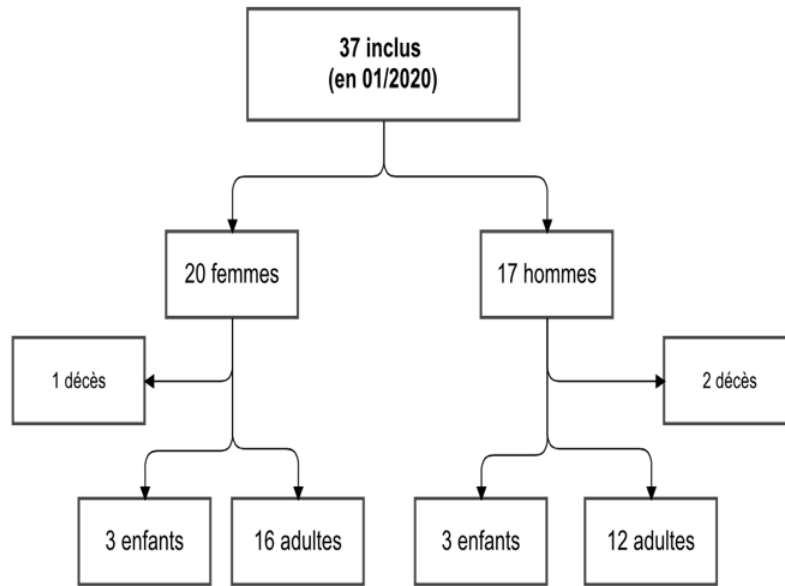


Figure 2 : Diagramme de flux sur les patients inclus dans l'étude en janvier 2020

La plupart était originaire des hauteurs de l'île ou du Sud (Figure 3).



Figure 3 : Origine géographique des patients porteurs du syndrome de Larsen de La Réunion

Antécédents familiaux

Concernant les antécédents familiaux, 50% environ des données étaient connues pour chaque catégorie. Six avaient au moins un membre de leur famille porteur d'un diabète de type 2. Quatre avaient un antécédent d'obésité dans leur famille. 14/21 avaient un ancêtre ou membre de leur famille atteint du syndrome de Larsen de La Réunion et quatre avaient un antécédent de petite taille dans leur famille sans diagnostic posé du syndrome.

Coordonnées de naissance

Le terme moyen de naissance était de 39,3 semaines d'aménorrhée (SA) +/- 1,95 (35 à 41 SA, n=15). 12 étaient nés à terme avec un poids moyen de naissance à 2,68 kg +/- 0,4 (1,93-3,21 soit 0 au 50,8^e percentile), une taille de 41,3 cm +/- 3,7 (34-47 soit 0 au 2,4^e percentile) et un périmètre crânien de 34,2 cm +/- 0,7 (33-35 soit 10,5 au 74,6^e percentile). Concernant le poids, sur l'ensemble de la population incluse, 50% étaient inférieurs au 3^{ème} percentile pour le terme. Pour le périmètre crânien, 50% étaient inférieurs au 34^{ème} percentile pour le terme. Et concernant la taille, 75% étaient inférieurs au 1^{er} percentile par rapport au terme de naissance.

Croissance sans hormone de croissance

Des courbes de moyennes de taille des garçons (Figure 4) et des filles (Figure 5) ont été construites de la naissance à 18 ans. Elles ont été réalisées via le recueil des données de taille de 0 à 18 ans chez les patients inclus Larsen de La Réunion. Elles ont été construites à partir de la distribution à chaque âge, puis lissées à l'aide de la méthode LMS. Elles ont été comparées aux courbes de Sempé (moyenne pour chaque sexe et -3 DS). La taille moyenne adulte des patients Larsen de La Réunion était de 127,1 cm (-8 DS) +/- 10,4 (114-139 soit -10 à -6 DS) et de 120,6 cm (-7,5 DS) +/- 7,6 (110-134,5 soit -9,5 à -5 DS) respectivement pour les hommes (n=4) et les femmes (n=8).

Une fille de 3 ans et demi a eu un test de stimulation de l'axe somatotrope. Le pic de GH était de 28,8 mUI/L avec une glycémie à 2,2 mmol/L et un taux d'IGF1 à 131 ng/mL. L'axe thyroïdien était normal. Elle n'avait pas de déficit en GH et n'a pas été mise sous hormone de croissance.

Courbes de croissance staturale (Annexe : Courbes de croissance sans GH)

La croissance de deux enfants atteints du syndrome de Larsen de La Réunion a été reproduite sur les courbes de Sempé. Il s'agit d'un jeune garçon né en 2010 (Figure 18) et d'une jeune fille née en 2014 (Figure 19). Ils n'ont pas été traités par hormone de croissance.

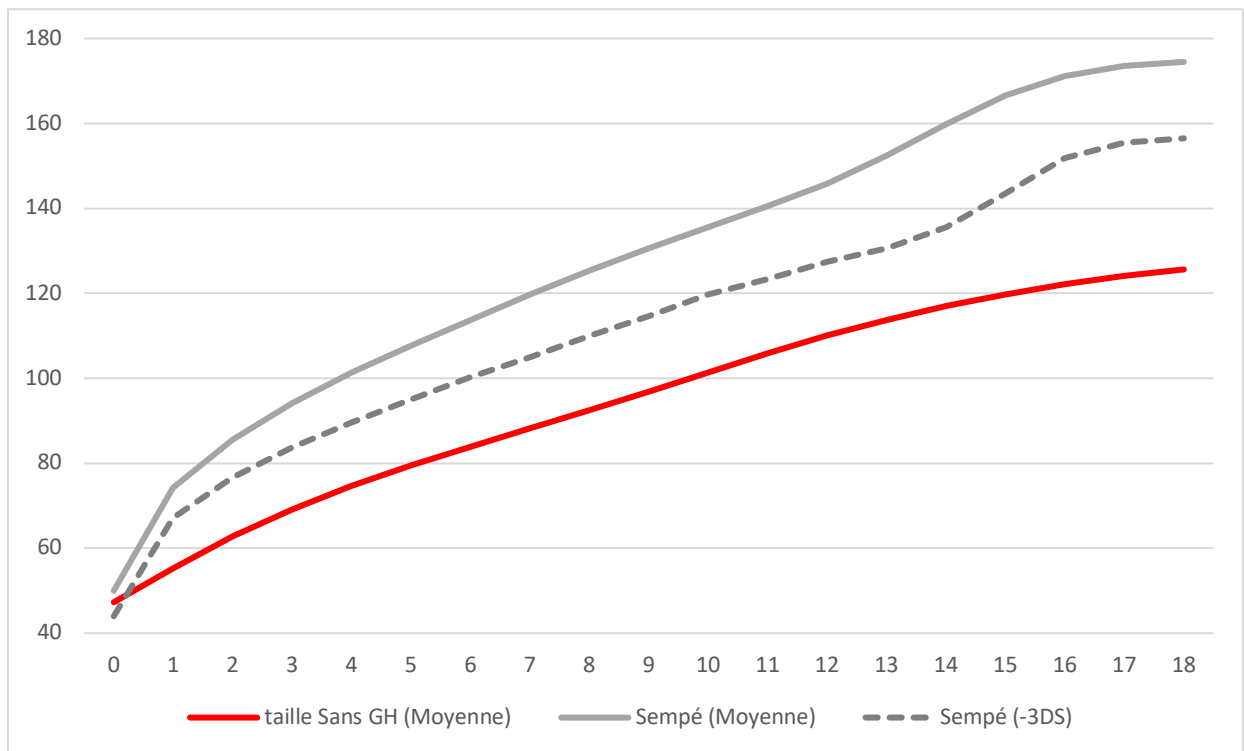


Figure 4 : Taille moyenne des garçons de la naissance à 18 ans, dans la population générale (moyenne de Sempé et - 3DS) et dans le syndrome de Larsen de La Réunion.

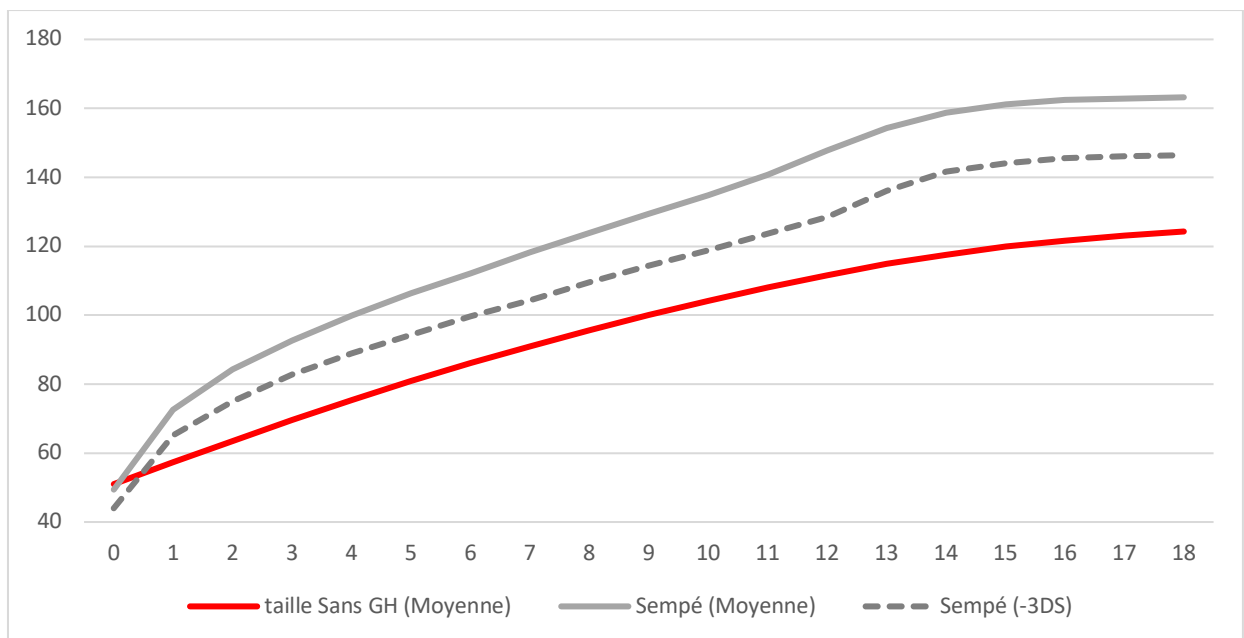


Figure 5 : Taille moyenne des filles de la naissance à 18 ans, dans la population générale (moyenne de Sempé et - 3DS) et dans le syndrome de Larsen de La Réunion

Puberté

Ont été exclus des analyses ceux ayant eu un traitement freinateur.

Concernant les stades de Tanner (Annexe : Stades de Tanner), l'âge médian de survenue pour les filles du stade S2 (n=3) était de 12 ans (12-13), du stade S3 (n=2) : 12 ans (10-14) et du stade S4 (n=1) : 17 ans. Pour les garçons, l'âge médian de survenue du stade G2 (n=5) était de 13 ans (11-14), du stade G3 (n=5) : 15 ans (13-18) et du stade G4 (n=2) : 15,5 ans (15 - 16). L'âge moyen de survenue de la ménarche (n=7) était de 12,8 ans +/- 1,1 (11,5 - 14).

Il n'y avait pas de différence supérieure à +/- 2 ans entre les âges osseux réalisés et les âges civils (peu de données). (Annexe : Radiographies)

Croissance avec hormone de croissance

Évaluation de l'axe somatotrope

Dix personnes ont bénéficié d'un traitement par hormone de croissance sur les 37 de la cohorte, soit 27% : 5 femmes et 5 hommes.

Deux avaient un déficit en GH après test de stimulation de l'axe somatotrope au Bétaxolol et Glucagène. Le premier (patient 7 du Tableau 1) à avoir un déficit complet en hormone de croissance a eu un pic de GH égale à 1,6 mUI/L avec un taux d'IGF1 à 153 µg/L (0 DS). Les taux de glycémie lors du test n'ont pas été retrouvés. Ce patient avait 7 ans lors du test et présentait une obésité morbide à 40,36 kg/m². Une IRM cérébrale sans injection, centrée sur la région hypothalamo-hypophysaire ne retrouvait pas d'anomalie. La posthypophyse était normalement individualisée. La tige pituitaire n'était pas augmentée de volume. La morphologie de l'hypophyse était normale. Il n'y avait pas d'anomalie de signal au niveau de la région hypothalamique. Les autres axes hypophysaires étaient fonctionnels. Sous traitement par hormone de croissance, l'IGF1 est monté rapidement à 878 µg/L (bien supérieur à +2 DS). Il avait grandi de 12 cm en 3 ans avant le traitement par GH (vitesse de croissance de 4 cm/an). Les deux premières années sous GH, il a grandi de 10 cm (3,5 cm/an la première année et 6,5 cm/an la deuxième année). La posologie de GH était de 0,06 mg/kg/jr la première année et la deuxième année. Un autre test de stimulation de l'axe somatotrope sous Bétaxolol et Glucagène a été réalisé trois ans après le début du traitement, en ayant laissé une fenêtre thérapeutique de six semaines. Le pic de GH était de 9 mUI/L au temps 120 minutes.

Un deuxième test sous Ornicetil a confirmé le déficit complet en GH avec un pic à 2,5 mUI/L. La GH à T0 était à 0,3 mUI/L avec un taux de cortisol à 9,2 µg/L. A T45, le pic de GH était à 2,5 mUI/L avec un taux de cortisol à 15,9 µg/L. La glycémie à T0 était à 4,7 mmol/L. Les glycémies lors du test n'ont pas été retrouvées.

Le deuxième enfant (patient 3, Tableau 1) ayant un déficit en GH avait une faible réponse au deuxième test de stimulation réalisé à 9 ans (les données biologiques du test n'ont pas été retrouvées). Le taux d'IGF1 avant le traitement était de 131 µg/L (-1 DS) avec IGFBP3 à 2,5 mg/L. Sous GH, l'IGF1 a augmenté à 402 µg/L (+ 2 DS) avec IGFBP3 égale à 3,6 mg/L. La vitesse de croissance était de 3 cm/an avant le traitement GH, de 5 cm/an la première année sous traitement et de 5,3 cm/an la seconde année. La posologie de GH était de 0,035 mg/kg/jr les deux premières années. Ces deux garçons qui présentaient un déficit en GH dans l'enfance, sans autre anomalie biologique sur les axes antéhypophysaires n'ont pas eu de contrôle du déficit en fin de puberté, à l'arrêt du traitement par GH. Leurs IMC à l'âge adulte étaient respectivement de 51 et 30,3 kg/m².

Trois n'avaient pas de déficit en hormone de croissance mis en évidence lors des tests de stimulation de l'axe somatotrope. Pour le premier patient (patient 1, Tableau 1), le test de stimulation utilisé était sous Bétaxolol et Glucagène. A l'âge de six ans, les réserves en GH étaient notées normales sans précision sur le pic de GH ni la valeur de l'hypoglycémie. L'IGF1 était à 82 µg/L (-1 DS) avec un état nutritionnel normal : IGFBP3 égale à 3,01 mg/L. Il a été mis sous GH à six ans pour petite taille pour l'âge gestationnel sans rattrapage secondaire (90,5 cm soit -5 DS à 6 ans). Sa vitesse de croissance avant GH était d'environ 4,25 cm/an. Elle était ensuite de 8,5 cm/an la première année et de 7,5 cm/an la deuxième année sous GH. La posologie de GH était de 0,05 mg/kg/jr les deux premières années.

Concernant le deuxième enfant (patient 8, Tableau 1), il avait trois ans lors du test sous Bétaxolol et Glucagène. Le pic de GH était non déficitaire à 104 mUI/L avec un taux d'IGF1 à 44 µg/L (-1 DS). Les valeurs de glycémies lors du test n'ont pas été retrouvées. Le taux d'IGFBP3 était dans les normes. Une résistance à la GH a été suspectée. Dans ce contexte-là, cette jeune fille a été mise sous GH ce qui correspondait à un test de génération de l'IGF1. Elle avait grandi de 1 cm les six mois précédents l'instauration du traitement par GH (vitesse de croissance de 2 cm/an). Elle a ensuite grandi de 4 cm en 3 mois et de 6 cm en 11 mois. La posologie moyenne la première année était de 0,045 mg/kg/jr avec une vitesse

de croissance de 7 cm sur cette première année. Le traitement a ensuite été arrêté pendant 2 ans. La vitesse de croissance la deuxième année était de 5 cm/an.

Le troisième enfant (patient 10, Tableau 1), a eu un test sous Bétaxolol et Glucagène à douze ans. Les réserves hypophysaires en GH étaient normales avec un taux d'IGF1 à 234 µg/L (-0,5 DS). Il a été mis sous GH sur le critère de petite taille pour l'âge gestationnel sans rattrapage secondaire à l'âge de douze ans (103,5 cm soit -7 DS). La vitesse de croissance n'était pas connue avant la mise sous GH. Elle a été de 0,9 cm/an la première année et de 2,7 cm/an la deuxième année pour une posologie de 0,06 mg/kg/jr.

Cinq avaient un statut inconnu de sécrétion en GH. Ils ont été mis sous hormone de croissance sur le critère petite taille pour l'âge gestationnel sans rattrapage secondaire.

Durée du traitement

La durée totale de la thérapeutique (n=7) était en moyenne de 7,7 ans +/- 3,5 (3-13) pour un début moyen (n=9) à 5,8 ans +/- 3,3 (2-12) et un âge de fin moyen (n=7) à 13,9 ans +/- 3,5 (7-18).

A la fin du traitement par GH, les enfants (n=7) ont pris en moyenne 6,12 cm +/- 6,5 (0-19) en plus sur leur taille finale adulte (Tableau 5).

Trois garçons et quatre filles ont fait des pauses dans leur traitement par GH.

Posologie

La posologie moyenne était de 0,06 mg/kg/jour +/- 0,02. Elle a varié de 0,025 mg/kg/jour à 0,13 mg/kg/jour (Tableau 2). Plusieurs médecins endocrinologues pédiatres sont intervenus dans ce traitement. Certains patients ont été suivis en métropole, d'autres en métropole et à la Réunion ou uniquement à la Réunion.

Effet à 1 an et à 2 ans

Les vitesses de croissance ont été calculées l'année précédant la mise sous GH et les deux années suivant la mise en place du traitement. Elles sont notées dans le Tableau 1. De même, les posologies de la première et de la deuxième année de mise sous traitement sont inscrites dans le Tableau 1.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexe	1	2	1	1	2	2	1	2	2	1
Taille à la naissance (cm) / (percentile)	39 (0,01)	45,5 (.)	46 (1,7)	43 (0,07)	44 (.)	43 (0,01)	40 (0)	35,5 (0)	43 (0,04)	36 (0)
Age au début de GH (ans)	6	.	9	5	2	2	7	3	6	12
Age à la fin de GH (ans)	15	.	16	18	12	.	.	7	14	15
Durée du traitement GH (ans)	9	.	7	13	10	.	.	4	8	3
Taille au début de GH (cm)	90,5 (-5 DS)	.	104,5 (-5 DS)	90 (-4 DS)	.	.	102 (-4 DS)	63 (-9 DS)	87 (-6 DS)	103,5 (-7DS)
Taille à la fin de GH (cm)	140,6 (-3,5 DS)	.	138 (-5 DS)	146 (-4,5 DS)	128 (-3 DS)	.	.	82 (-8 DS)	125 (-6 DS)	112 (-7 DS)
Taille finale adulte (cm)	143,5 (-5 DS)	128 (-6 DS)	142 (-5,5 DS)	146 (-4,5 DS)	135 (-5 DS)	135 (-5 DS)	134,5 (-6,5 DS)	101 (-11 DS)	126 (-6,5 DS)	121 (-9 DS)
Taille cible génétique (cm)	175,5 (0 DS)	.	170,5 (-0,5 DS)	.	168,5 (+1 DS)	168,5 (+1 DS)	.	158,5 (-1 DS)	.	170,5 (-0,5 DS)
Déficit en GH (pic en mUI/L)	0 (23,7)	.	1	.	.	.	1 (1,6 puis 9 et 2,5)	0 (104)	.	0
IGF1 avant GH (ug/L)	82 (-1 DS)	.	131 (-1 DS)
IGFBP3 avant GH (mg/L)	3	.	2,5
IGF1 après 6 mois-1 an sous GH (ug/L)	235 (+1 DS)	.	402 (+2 DS)	230 (+1,5 DS)	.	.	878 (> +2 DS)	148 (+1 DS)	1045 (> +2 DS)	422 (+2 DS)
IGFBP3 après 6 mois-1 an sous GH (mg/L)	3,5	.	3,6	2,6	.	.	.	2,7	3,9	3,1
Durée du traitement Leuprolide (ans)	0	.	2	0	1	1	0	.	0	.
IMC avant GH (kg/m2)	18,5	.	19,2	16,9	.	.	40,4	17	24,7	13,6
IMC après GH (kg/m2)	22,5	.	24,2	23,5	19,5	29,5	51	23,5	45	14,8
IMC adulte (kg/m2)	25,7	.	30,3	23,3	25,3	29,3	51	46,1	42,8	16,7
Vitesse de croissance 1 an avant GH (cm/an)	4,25	.	3	7	.	.	4,2	5,5	3,4	.
Vitesse de croissance la 1ère année sous GH (cm/an) / Posologie GH (mg/kg/jr)	8,5 / 0,05	.	5 / 0,035	6,5 / 0,057	.	.	3,5 / 0,06	7 / 0,0475	7,3 / 0,055	0,9 / 0,06
Vitesse de croissance la 2ème année sous GH (cm/an) / Posologie GH (mg/kg/jr)	7,5 / 0,05	.	5,3 / 0,035	4,7 / 0,057	.	.	6 / 0,06	5 / 0	6,5 / 0,05	2,7 / 0,06

Tableau 1 : Description de la cohorte des 10 patients Larsen de La Réunion sous hormone de croissance (GH). (0 = non, 1 = oui, . = donnée non connue. Sexe : 1 = garçon, 2 = fille, IMC = indice de masse corporelle, leuprolide = ENANTONE®)

Posologie GH/Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1ère année	0,05	.	0,035	0,06	.	.	0,06	0,0475	0,055	0,06
2ème année	0,05	.	0,035	0,065	.	.	0,06	0	0,05	0,06
Moyenne totale	0,054	.	0,072	0,069	.	.	.	0,0475	0,034	0,06
Minimum	0,04	.	0,035	0,06	0,04	0,04	0,01	0,035	0,025	0,06
Maximum	0,06	.	0,1	0,09	0,13	0,13	0,06	0,07	0,055	0,06

Tableau 2 : Posologie de l'hormone de croissance (GH) en mg/kg/jr chez les 10 patients diagnostiqués Larsen de La Réunion

Courbes de croissance (Annexe : Courbes de croissance sous GH)

Patient 1 du Tableau 1 (Figure 20, Figure 21 et Figure 22) :

Il a été mis sous GH vers l'âge de 6 ans, 90,5 cm (-5 DS). On note une accélération de croissance à l'instauration du traitement. Il passe du couloir de -5 DS à -4 DS de Sempé en deux ans. Il atteint presque -3 DS à 12 ans. Sa vitesse de croissance était d'environ 4,25 cm/an l'année avant mise sous GH. Elle était de 8,5 cm/an la première année et 7,5 cm/an la deuxième. A 15 ans, à la fin du traitement par GH, sa taille était de 140,6 cm (-3,5 DS). Sa taille finale adulte est de 143,5 cm (-5 DS).

Patient 3 du Tableau 1 (Figure 23) :

Il a été mis sous GH de 9 à 16 ans avec deux périodes de pause à l'âge de 10 ans et demi jusqu'à 11 ans et demi et de quelques mois avant 14 ans. La vitesse de croissance s'est accélérée juste après la mise sous GH (de 3 cm/an avant GH à 5 cm/an la première année sous GH). Devant la légère avance de l'âge osseux à 12 ans (stade de Tanner G2), il a été mis sous Leuprolide pendant deux ans.

Patient 4 du Tableau 1 (Figure 24) :

On note une petite accélération de croissance à l'instauration du traitement par GH (0,057 mg/kg/jr) puis un maintien à -4 DS. Il a été traité jusqu'à sa taille finale adulte de 146 cm à 18 ans (-4,5 DS). La tolérance du traitement GH était bonne, tant sur le plan clinique que biologique.

Patient 8 du Tableau 1 (Figure 25 et Figure 26) :

Elle a été traitée par GH de 3 à 7 ans mais avec une longue période d'arrêt de plus de deux ans au milieu. A 3 ans, elle mesurait 63 cm (-9 DS). Elle a pris 7 cm la première année sous GH. Puis ensuite, sa vitesse de croissance était d'environ 5 cm/an. A 7 ans, à l'arrêt de la GH, elle faisait 82 cm (-8 DS). Sa taille finale adulte est de 101 cm (-11 DS) à 14 ans, lors de l'arthrodèse vertébrale. Elle a donc pris ensuite 19 cm sur 7 ans, soit 2,7 cm/an en moyenne. Son pic de croissance pubertaire a été de 7 cm car elle était S2P2A2 à 12 ans et faisait 95 cm. Elle a été S3 à 12 ans et 7 mois et a eu sa ménarche à 14 ans. Concernant sa courbe de corpulence, son IMC en début de GH était à 17 kg/m² à 3 ans, puis à 15,8 kg/m²

à l'arrêt à 4 ans. Il était à 19 kg/m² à la reprise du traitement vers 6 ans et demi et à 23,5 kg/m² à l'arrêt définitif de la GH vers 7 ans et demi. Ensuite, l'IMC a fortement augmenté jusqu'à atteindre 42 kg/m² à l'âge de 12 ans (découverte d'un syndrome d'apnée du sommeil et de diabète de type 2). L'IMC maximal adulte est de 46 kg/m².

Patient 9 du Tableau 1 (Figure 27 et Figure 28) :

Elle a été traitée de 6 à 14 ans. On observe une nette accélération de la croissance après la mise sous GH. A 6 ans, elle mesurait 87 cm soit -6 DS. De 9 à 12 ans, elle se rapproche de la courbe des -4 DS de Sempé. Sa ménarche est à 13 ans. A partir de cet âge-là, elle s'éloigne de la courbe des -5 DS. Elle grandit jusqu'à 14 ans puis stabilise sa taille à 126 cm soit -6,5 DS. Concernant sa courbe de corpulence, son IMC en début de GH était à 25 kg/m² à 6 ans. Elle était en obésité sévère. L'IMC a oscillé sous GH, pour finalement augmenter à 32,4 kg/m² à 10 ans. Elle a atteint le maximum de 45 kg/m² à 14 ans, âge de l'arrêt de GH.

Taille finale

Les tailles finales adultes étaient de 137,40 cm (-6 DS) +/- 10,12 (121-146 soit -9 à -4,5 DS) pour les hommes (n=5) et de 125 cm (-7 DS) +/- 14 (101-135 soit -11 à -5 DS) pour les femmes (n=5). Les patients ayant reçu un traitement par GH ont une taille finale plus grande. Tout sexes confondus, la différence de taille finale entre ceux traités par GH et ceux non traités est significative (p=0,035). En faisant une analyse par sexe, cette différence reste la même mais n'est pas significative statistiquement (p=0,14) (Tableau 3).

		Taille adulte (en cm)			
		Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
Hommes	Non GH (n=4)	127,1	10,4	114	139
	GH (n=5)	137,4	10,1	121	146
Femmes	Non GH (n=8)	120,6	7,6	110	134,5
	GH (n=5)	125	14	101	135

Tableau 3 : Taille chez l'adulte en fonction du sexe et d'un traitement par hormone de croissance (GH)

Tolérance : clinique et biologique

Concernant la tolérance clinique, il n'a pas été mentionné dans les dossiers de céphalées, de douleur à l'injection, d'œdèmes périphériques, de tumeur ou anomalie à l'IRM cérébrale.

La patiente 8 (Figure 25 en Annexe) a été traitée de 3 à 7 ans. Le traitement par GH a été arrêté à 7 ans en raison d'une scoliose très évolutive malgré les immobilisations plâtrées successives et le port d'un corset. La scoliose était déjà présente à l'âge de 5 ans (la date exacte du diagnostic n'a pas été retrouvée). A cet âge-là, elle portait déjà un corset. A 8 ans, le port du corset était de plus en plus difficile compte tenu de son obésité (IMC à 25 kg/m², Figure 26). Devant l'échec du traitement orthopédique, elle a été traitée chirurgicalement par une arthrodèse à 14 ans ce qui a arrêté sa croissance.

Concernant la tolérance biologique (Tableau 4), 3/7 ont présenté une insulino-résistance et 2/7 ont développé un diabète de type 2. 1/5 avait une hypertriglycéridémie. 1/5 avait une anomalie du LDL cholestérol et aucun du HDL cholestérol.

Six soit 60% des patients sous GH, ont été à un moment donné avec un dosage biologique d'insulin-like growth factor 1 (IGF1) supérieur à 2 déviations standards.

Aucun n'avait d'anomalie sur l'axe thyroïdien.

Concernant le patient 1, l'HbA1c à l'initiation du traitement par GH à 6 ans était à 5,4%. Au maximum, elle a été à 6,1% à 11 ans. Elle était à 6,1% à la fin du traitement par GH à 15 ans. Le dernier dosage à 16 ans était à 5,73%. Il présentait une insulino-résistance avec également une insulinoémie parfois un peu élevée à 28 mUI/L à 14 ans. La glycémie à jeun était élevée au début du traitement : entre 6 et 8 mmol/L puis s'est normalisée par la suite en-dessous de 5 mmol/L.

Concernant le patient 3, le diagnostic de diabète de type 2 a été fait à l'âge de 23 ans sur une HbA1c égale à 7,3%. L'HbA1c était à 5,5% un an avant. Les taux d'HbA1c durant le traitement par GH n'ont pas été retrouvés.

Concernant le patient 4, l'HbA1c au début du traitement à 5 ans était à 5,1%. Le taux était de 5% à l'arrêt à 15 ans.

Concernant le patient 6, les taux d'HbA1c n'ont pas été retrouvés mais les glycémies à jeun sur la fin du traitement étaient dans les normes.

Concernant le patient 7, seul le taux d'HbA1c à la fin du traitement est connu à 5,5%. Les triglycérides étaient élevés à 2,1 mmol/L à l'âge de 13 ans. Aucun contrôle n'a été retrouvé ensuite.

Concernant la patiente 8, le bilan glucidique était normal à 7 ans, soit à l'arrêt du traitement par GH. L'HbA1c était à 5,7% et l'insulinémie à 4,7 mUI/L. Un an après la fin du traitement par GH, l'HbA1c était à 5,79%. Un diabète de type 2 (HbA1c à 8,65%) a été diagnostiqué à l'âge de 13 ans. Elle avait un IMC à 42,88 kg/m² au moment du diagnostic. Le test d'HGPO retrouvait une GAJ à 7,9 mmol/L avec une insulinémie à 20,8 mUI/L pour des valeurs à T120 de 15,6 mmol/L de glycémie et 51 mUI/L d'insulinémie. L'obésité était ancienne avec un rebond d'adiposité précoce à 4 ans, se majorant à partir de 7 ans. Les anticorps anti-IA2, anti-GAD, anti-IAA étaient négatifs avec l'absence d'antigène HLA DR4, DR3. Dans la famille, la mère, la grand-mère maternelle et cinq tantes maternelles avaient un DT2. La patiente a été traitée par Metformine initialement puis Metformine associée à une insulinothérapie en schéma basal-bolus.

Concernant la patiente 9, le bilan glucidique à l'arrêt de la GH était normal avec une HbA1C égale à 5,4 %. L'IMC à l'arrêt de la GH, à 14 ans, était à 45 kg/m². Il était de 24,7 kg/m² à l'instauration de la GH à 6 ans ce qui correspond à une obésité. Le dernier dosage de HbA1c retrouvé à 18 ans était à 5 %. Son IMC à l'âge adulte est de 42,8 kg/m². Elle présente une insulino-résistance depuis l'âge de 7 ans (premier dosage biologique retrouvé) avec une insulinémie à jeun supérieure 15 mUI/L (32 mUI/L en 2007, 20 mUI/L en 2018) et un peptide C à jeun supérieur à 0,6 ng/mL (4,6 ng/ml en 2007, 4,9 ng/ml en 2013). Elle a également des anomalies lipidiques avec un LDL cholestérol supérieur à 3,4 mmol/l dès l'âge de 8 ans (3,45 mmol/L puis 3,55 mmol/L à 11 ans et 3,5 mmol/L à 18 ans).

Patients	Arrêt de GH durant traitement	IGF1 > 2 DS	Diabète	Insulino-résistance	Hyper-triglycéridémie	Anomalie du LDL cholestérol	Anomalie du HDL cholestérol	Anomalie lipidique
1	1	1	0	1	0	0	0	0
2
3	1	1	1	0
4	0	1	0	0	0	0	.	0
5	1	1
6	1	0	0	0
7	1	1	0	0	1	0	.	1
8	1	0	1	1	0	0	.	0
9	1	1	0	1	0	1	0	1
10	0	0

Tableau 4 : Résultats biologiques chez les 10 patients Larsen de La Réunion sous traitement par hormone de croissance (GH), (IGF1 = insulin growth hormone de type 1, DS = déviations standards, LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein, 0 = non, 1 = oui, . = donnée non connue)

Croissance avec GH et Leuprolide

Deux sœurs ont été traitées par hormone de croissance (GH) durant 10 ans (de 2 à 12 ans pour la plus jeune et de 2 à plus de 14 ans pour l'aînée) (Tableau 1). Elles ont reçu un analogue de la gonadotrophine releasing hormone (aGnRh) : Leuprolide pendant 1 an (début à 10 ans et 12 ans respectivement). Leurs tailles à l'instauration du traitement étaient respectivement de 121 cm (-3 DS) pour la première et de 123 cm (- 2,5 DS) avec une taille en fin de traitement à 126 cm (-2,5 DS) et 127 cm (-3,2 DS). Leur taille finale était de 135 cm (-5 DS) pour les deux avec une taille cible génétique à 168,5 cm (+1 DS). Il y a eu des arrêts de plusieurs mois dans la prise d'hormone de croissance et l'aînée a reçu de fortes doses de GH allant jusqu'à 0,13 mg/kg/jr.

Un garçon a été traité par hormone de croissance de 9 à 16 ans et par Leuprolide de 12 à 14 ans. La taille au début du traitement était de 121,5 cm (-4 DS) avec une légère avance d'âge osseux. La taille en fin de traitement par leuprolide était à 129 cm (-4 DS). La taille finale était de 142 cm (-5,5 DS) pour une taille cible génétique à 170,5 cm (-0,5 DS).

Génétique – Hétérozygotes

128 analyses génétiques ont été faites à la recherche de la mutation c.808C>T - p.(Arg270Cys) du gène $\beta 4GALT7$ (NM_007255.2). 29 mutations homozygotes ont été retrouvées chez des sujets nés de 1947 à 2017, soit sur 70 ans. Le taux moyen de naissances à La Réunion est de 10 000 par an sur ces 70 dernières années.

En utilisant la loi de distribution génotypique de Hardy et Weinberg :

soit p est la fréquence du gène $\beta 4GALT7$ non muté avec $0 \leq p \leq 1$

et soit q est la fréquence du gène $\beta 4GALT7$ muté avec $0 \leq q \leq 1$

et $p + q = 1$

avec une répartition identique des fréquences alléliques chez les hommes et les femmes, soit :

Hommes (p, q) Femmes (p, q)

S'ils procréent : $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$

Où :

p^2 = fréquence des sujets sains (homozygotes sauvages)

$2pq$ = fréquence des porteurs sains (hétérozygotes)

q^2 = fréquence de la maladie (sujets homozygotes pour la mutation)

La fréquence de la maladie est $q^2 = 29/(70 \times 10\,000)$

où 29 est le nombre de cas connus homozygotes

sur 70 ans

avec en moyenne 10 000 naissances/an sur ces 70 dernières années à La Réunion.

Soit $q = 0,0064$ et p est environ égale à 1 car $p + q = 1$ et q est très proche de zéro.

La fréquence des hétérozygotes est $2pq$, soit : $2pq = 2q = 0,01287 = 1,3/100$.

Soit 1,3 % de la population réunionnaise est hétérozygote pour la mutation du gène $\beta 4GALT7$.

La rencontre entre deux porteurs sains hétérozygotes conduit à un risque sur quatre de survenue de la maladie pour une maladie récessive, soit :

$1,3/100 \times 1,3/100 \times 1/4 = 0,4/10\,000$.

Le risque à priori pour un couple originaire de La Réunion d'avoir un enfant malade est d'environ une naissance tous les deux ans.

Les parents des sujets inclus étaient hétérozygotes pour la mutation du gène *β4GALT7*. Il n'y avait pas de répercussion sur leur phénotype. La taille des parents des enfants atteints du syndrome de Larsen de La Réunion était en moyenne de 171,89 cm (-0,5 DS) +/- 5,25 (164-180 soit -1,5 à +1 DS) et 158,25 (-1 DS) +/- 6,76 (149-167 soit -2,5 DS à +1 DS) respectivement pour les pères et les mères.

DISCUSSION

Antécédents familiaux

50% environ des données étaient connues pour chaque catégorie. Il serait intéressant d'avoir un questionnaire type devant toute découverte de diagnostic de Larsen de La Réunion pour recueillir de façon standardisée les données de naissance, les antécédents familiaux, les origines géographiques et ethniques.

Coordonnées de naissance

Le terme moyen de naissance était de 39,3 semaines d'aménorrhée (SA) +/- 1,95 (35 à 41 SA, n=15) sur 15 données. Douze étaient nés à terme. Le risque principal de décès n'est pas de naître grand prématuré mais réside plutôt dans l'atteinte d'une forme sévère du syndrome de Larsen de La Réunion. A terme, la taille moyenne était de 41,3 cm +/- 3,7 (34-47 soit 0 au 2,4^e percentile). Par comparaison, dans l'achondroplasie, la taille à la naissance est d'environ -2,5 DS par rapport à la population générale, soit inférieur au premier percentile (31).

Croissance sans hormone de croissance

Ce sont les premières courbes de croissance staturale adaptées au syndrome de Larsen de La Réunion qui ont été établies. Il n'a pas été possible de calculer de déviations standards pour ces courbes car il n'y avait que 37 patients sur la série. Le nombre médian de mesures par enfants était de sept. Ces mesures étaient insuffisantes pour estimer des distributions à chaque âge, de la naissance à 18 ans. Il est intéressant de créer des courbes de croissance adaptées à ce syndrome. En effet, leur croissance est bien en-dessous de la courbe de -3 DS de Sempé (Figure 4 et Figure 5). Des courbes spécifiques à d'autres syndromes de petites tailles ont déjà été créées comme dans le syndrome de Noonan (32) ou dans l'achondroplasie (31) et l'hypochondroplasie (33).

La taille moyenne adulte des patients Larsen de La Réunion était de 127,1 cm (-8 DS) +/- 10,4 (114-139 soit -10 à -6 DS) et de 120,6 cm (-7,5 DS) +/- 7,6 (110-134,5 soit -9,5 à -5 DS) respectivement pour les hommes (n=4) et les femmes (n=8). Certains patients ont été opérés de scoliose, anomalie du rachis ou genoux et

ces opérations-là peuvent avoir un impact sur la valeur de la taille adulte. Dix-huit avaient des antécédents familiaux de petites tailles.

Par comparaison, dans l'achondroplasie, la taille adulte est en moyenne de 130 cm (-7,5 DS) (120-145 soit -9 à -5 DS) et 125 cm (-6,7 DS) (115-137 soit -8,5 à -4,6 DS) respectivement pour les hommes et pour les femmes (31), (34), (35).

Puberté

L'âge moyen de survenue de la ménarche (n=7) était de 12,8 ans +/- 1,1 (11,5 - 14) chez les jeunes filles n'ayant pas eu de traitement par leuprolide (36), (37), ce qui est comparable à la population générale avec une médiane de survenue de ménarche à 12,5 - 13 ans (38), (39). Il serait intéressant de suivre l'évolution des stades de Tanner pour évaluer plus précisément la puberté de ces adolescentes et adolescents. Cela permettrait également d'être plus exhaustif sur la vitesse de croissance staturale avec la mesure d'un pic de croissance pubertaire moyen pour chaque sexe.

Croissance avec hormone de croissance

A ce jour, cinq situations ont l'indication pour la mise en place d'un traitement par hormone de croissance (40) en dehors d'un déficit en hormone de croissance, avoir : une petite taille pour l'âge gestationnel sans rattrapage statural, un syndrome de Turner, un syndrome de Prader Willi, une insuffisance rénale chronique, une mutation du gène SHOX.

La posologie a varié de 0,025 mg/kg/jour à 0,13 mg/kg/jour, avec pour la plupart un traitement à 0,06 mg/kg/jour. Plusieurs médecins endocrinologues pédiatres sont intervenus dans ce traitement. Certains patients ont été suivis en métropole, d'autres en métropole et à la Réunion ou uniquement à la Réunion.

Dans cette étude, le traitement par hormone de croissance (GH) n'a pas été uniforme tant dans sa posologie, que dans son rythme d'admission, son âge d'introduction, la durée du traitement, sa surveillance clinique, biologique et métabolique (Tableau 1, Tableau 2 et Tableau 4).

En moyenne, les patients ayant reçu de la GH avaient une taille finale plus grande : 137,40 cm (-6 DS) +/- 10,12 (121-146 soit -9 à -4,5 DS) pour les hommes (n=5) et de 125 cm (-7 DS) +/- 14 (101-135 soit -11 à -5 DS) pour les femmes (n=5) contre 127,1 cm (-8 DS) +/- 10,4 (114-139 soit -10 à -6 DS) et de 120,6 cm

(-7,5 DS) +/- 7,6 (110-134,5 soit -9,5 à -5 DS) respectivement pour les hommes (n=4) et les femmes (n=8). Tout sexes confondus, la différence de taille finale entre ceux traités par GH et ceux non traités est significative (p=0,035). En faisant une analyse par sexe, cette différence reste la même mais n'est pas significative statistiquement (p=0,14) (Tableau 3). Cette différence s'explique par un manque d'effectif et donc de puissance statistique.

Évaluation de l'axe somatotrope

Sur les dix patients traités, cinq ont été testés à la recherche d'un déficit en hormone de croissance. Tous n'ont pas eu deux tests de stimulation. Il est important que les tests soient bien réalisés et notamment s'assurer que l'enfant a été en hypoglycémie. Ces données-là n'ont pas été retrouvées dans tous les dossiers étudiés. Cinq enfants n'ont pas eu de test de stimulation de l'axe somatotrope et ont été traités sur l'indication de petite taille pour l'âge gestationnel sans rattrapage statural. Deux garçons présentaient un déficit en GH lors de tests de stimulation de l'axe somatotrope réalisés dans l'enfance, sans autre anomalie biologique sur les axes antéhypophysaires. Le contrôle de ce déficit en fin de puberté par un test de stimulation n'a pas été retrouvé dans les dossiers. Leurs IMC à l'âge adulte étaient respectivement de 51 et 30,3 kg/m². Le traitement par GH a des effets métaboliques notamment sur le tissu adipeux, activant la lipolyse. Le déficit en GH est associé à une adiposité tronculaire. Le traitement par GH diminue la masse grasse. Il aurait été intéressant de savoir si le déficit en GH persistait à l'âge adulte.

Effets du traitement

La durée totale du traitement par GH (n=7) était en moyenne de 7,7 ans +/- 3,5 (3-13) pour un début moyen (n=9) à 5,8 ans +/- 3,3 (2-12). La posologie moyenne était de 0,06 mg/kg/jour +/- 0,02. Elle a varié de 0,025 mg/kg/jour à 0,13 mg/kg/jour. Le nombre de patient est insuffisant pour analyser un effet dose du traitement par hormone de croissance bien que les vitesses de croissance étaient supérieures ou égales après la mise sous GH (Tableau 1 et Tableau 2). En moyenne, elles étaient supérieures la première année par rapport à la deuxième année sous GH. D'après les différentes courbes (Annexe : Courbes de croissance sous GH), on observe une accélération staturale au début du traitement par GH. La taille en DS selon Sempé était égale ou s'améliorait sous GH. A la fin

du traitement par hormone de croissance, leur vitesse de croissance diminuait. Leur taille adulte est pour la plupart inférieure en DS par rapport à celle lors de l'arrêt du traitement. Le traitement a souvent été arrêté avant la fin de croissance par manque d'observance et selon le souhait des familles et du patient. La moyenne d'âge à l'arrêt du traitement est de 13,9 ans +/- 3,5 avec un minimum à 7 ans. Le pic de croissance n'a pas pu être évalué avec précision et chez tous les patients par manque de données concernant l'âge de progression des stades de puberté de Tanner. Pour le patient 4 du Tableau 1 (Figure 24) par exemple, le pic de croissance pubertaire est inférieur à la normal pour un garçon (41). Concernant la patiente 8, sa taille finale adulte correspond au minimum de taille de la cohorte des filles traitées par GH ou non, soit 101 cm (-11 DS). Mais elle a eu une arthrodèse vertébrale à l'âge de 14 ans, ce qui a arrêté sa croissance staturale. De plus, elle a seulement été traitée par GH pendant 4 ans, avec deux ans d'arrêt au milieu, ce qui correspond plutôt à une durée de traitement de deux ans non consécutifs. Le traitement avait été arrêté à 7 ans sur une accélération de scoliose.

Concernant le traitement par hormone de croissance dans les linkéropathies, une étude a été réalisée sur une fratrie présentant un déficit en $\beta 4GALT7$ et recevant un traitement par GH (42). Le frère était né à terme, poids de naissance à 2780g (9^e percentile) et taille à 44 cm (<1^e percentile, -2,7 DS). Il n'avait pas de déficit en hormone de croissance mais présentait un taux d'IGF1 bas (- 2 DS).

La sœur était née à 36 SA, poids de naissance à 2334g (27^e percentile) et taille à 43,5 cm (12^e percentile), périmètre crânien de 33 cm (50^e percentile). Elle avait un déficit en hormone de croissance après test de stimulation à la clonidine et glucagon. Les deux ont reçu un traitement par GH à la posologie de 0,043 mg/kg/jour, pendant 5 ans pour le garçon et 3 ans pour la fille. La vitesse de croissance a été accélérée pour la fratrie durant les deux premières années du traitement essentiellement. Pour le garçon, elle est passée de 5 cm/an à 7,1 cm/an la première année et à 8,6 cm/an la deuxième année de traitement. Elle a ensuite chuté à 3 cm/an, 5,1 cm/an et 4,9 cm/an, tout en gardant des taux d'IGF1 dans les normes. Concernant la sœur, la taille était à -5 DS à l'initiation de la GH, puis à - 4,6 DS six mois après, - 3,7 DS un an et demi après, et - 3,5 DS

à deux ans et demi du début du traitement. La taille adulte de ces deux enfants n'est pas encore connue.

Tolérance

Concernant la tolérance clinique, il n'a pas été mentionné dans les dossiers de céphalées, de douleur à l'injection, d'œdèmes périphériques, de tumeur ou d'anomalie à l'IRM cérébrale. La tolérance du traitement par GH est excellente. Les effets secondaires sont exceptionnels chez l'enfant (1/1 000) (43). La patiente 8 a eu une aggravation de sa scoliose durant le traitement par GH. Le traitement a été arrêté pour cette raison à l'âge de 7 ans. La date exacte du diagnostic n'a pas été retrouvée. Le traitement avait été commencé à 3 ans. La scoliose était déjà présente au moins à l'âge de 5 ans. Elle n'avait pas de traitement par GH sur cette période-là. Elle a bénéficié d'un traitement orthopédique avec des immobilisations plâtrées et un corset dès l'âge de 5 ans. Elle a continué à porter un corset après l'arrêt du traitement par GH. La scoliose s'est aggravée bien après l'arrêt du traitement par GH puisqu'à 14 ans, elle a eu un traitement chirurgical par arthrodèse. Dans la cohorte totale des patients atteints du syndrome de Larsen de La Réunion, 11 personnes sur 23 ont une anomalie du rachis ou une scoliose.

Concernant la tolérance biologique (Tableau 4), 3/7 ont présenté une insulino-résistance et 2/7 ont développé un diabète de type 2 (DT2). 1/5 avait une hypertriglycéridémie. 1/5 avait une anomalie du LDL cholestérol et aucun du HDL cholestérol. Il faut surveiller le métabolisme glucidique sous traitement (43). Il y a un risque d'insulino-résistance et d'intolérance au glucose avec possible DT2. Le DT2 est exceptionnel (1 pour 3 000 patients/année). Il est en général réversible à l'arrêt du traitement (44), (45), (46), (47). Aucun n'avait d'anomalie sur l'axe thyroïdien qui aurait pu expliquer une mauvaise croissance staturale.

Pour les deux ayant déclaré un DT2, l'HbA1c à l'arrêt du traitement par GH était correcte. Le premier avait une HbA1c à 5,5% un an avant l'arrêt de GH qui s'est fait à 16 ans (IMC = 24 kg/m²). A 23 ans, il avait une HbA1c à 7,3% pour un IMC en augmentation à 30,25 kg/m². Le deuxième patient avait un bilan biologique normal à l'arrêt du traitement à 7 ans (HbA1c était à 5,7%). Son IMC était déjà élevé à 19 kg/m², en zone d'obésité. A 13 ans, elle a déclaré un DT2 avec une HbA1c à 8,65%. Son IMC à cet âge-là était à 42,88 kg/m² ce qui correspond à une obésité

morbide. L'obésité était ancienne avec un rebond d'adiposité précoce à 4 ans, se majorant à partir de 7 ans. A l'âge adulte, cette personne est toujours en obésité morbide avec un IMC égale à 46,1 kg/m². Elle a développé le DT2 à l'âge de 13 ans soit 6 ans après la fin du traitement par GH. Le traitement par hormone de croissance ne semble pas entraîner un DT2 car les deux patients sur les dix traités ayant développé un DT2 l'ont fait tardivement après l'arrêt du traitement et la surveillance biologique pendant ou à l'arrêt du traitement par GH était normale. On retrouve cependant une obésité ou des antécédents familiaux de DT2 chez ces deux patients qui sont des facteurs de risque de développer un DT2. En effet, le taux d'obésité infantile a atteint des niveaux inquiétants à La Réunion (48). Les antécédents familiaux de DT2 sont nombreux et peuvent prédisposer les enfants à des troubles de la tolérance glucidique très jeunes (49). 87,5 % de la population pédiatrique DT2 ont des antécédents familiaux de DT2. La prévalence du DT2 chez les adultes est deux fois plus élevée à La Réunion qu'en métropole (50). Le changement de mode de vie caractérisé par une urbanisation rapide, le statut socio-économique faible de la population et les migrations sont autant de facteurs qui s'ajoutent à la sensibilité génétique de cette population face au DT2 (51). Une obésité est retrouvée chez 75% des DT2 pédiatriques. La prévalence de DT2 pédiatrique est également plus élevée qu'en métropole. A La Réunion, 9,4% des découvertes de diabète à l'âge pédiatrique sont des DT2. Il se diagnostique durant l'âge pubertaire, en moyenne à 14,8 ans +/- 2 (10,7-17,5).

Concernant les données biologiques, de nombreuses données sont manquantes sur le recueil. Le principal biais concernant les analyses biologiques est que des données ont pu être recueillies exclusivement chez les patients traités par hormone de croissance, qui avaient de ce fait un suivi biologique, métabolique de tolérance et d'ajustement de la posologie de GH. Il n'y avait pas de données biologiques dans les dossiers pour ceux n'ayant pas eu de traitement par GH ou alors c'étaient des données biologiques en période infectieuse, donc biaisées. Le taux de DT2 dans la cohorte des Larsen de La Réunion non traités par hormone de croissance n'est pas connu.

De plus, avant l'année 2015, les données biologiques n'étaient pas informatisées. Si les données biologiques étaient faites avant l'année 2015 et non imprimées dans les dossiers, le logiciel ne pouvait pas les retrouver.

Dans cette étude, 60% des patients sous GH ont été à un moment donné avec un dosage biologique d'insulin-like growth factor 1 (IGF1) supérieur à 2 déviations standards. L'IGF1 sérique est variable en fonction de l'âge, du sexe, de la puberté, de l'état nutritionnel (IMC), du terrain génétique, des techniques de mesure (trousses, laboratoires) (26). Une surveillance de l'IGF1 est réalisée au cours du traitement par hormone de croissance. Les taux d'IGF1 sont plus élevés chez les patients recevant de fortes doses de GH. Il y a une large variation individuelle, tant inter qu'intra individuelle. Une surveillance tous les 6 mois du taux d'IGF1 ou après chaque changement de doses de GH permet un ajustement des doses en fonction des taux d'IGF1 (52).

Croissance avec GH et Leuprolide

Les deux sœurs ont été traitées par GH et un analogue de la gonadotrophine releasing hormone (aGnRh) : Leuprolide, seulement pendant un an. Cette durée est insuffisante pour obtenir un résultat sur la taille (53). Il faut au moins 2 ans de traitement combiné pour avoir un résultat significatif sur la taille (54). D'autant plus que la Leuprolide a été prescrite assez tardivement à 10 et 12 ans. La première sœur est passée d'une taille de -3 DS à -2,5 DS un an après. Mais sa taille finale est à -5 DS, soit 135 cm. La deuxième a débuté le traitement à -2,5 DS, fini un an après à -3,2 DS. Sa taille finale est également de -5 DS. Le garçon traité par ces deux traitements a été lui aussi traité tardivement par Leuprolide, à l'âge de 12 ans, mais pendant deux ans. Sa taille est restée stable à -4 DS sous Leuprolide. Sa taille finale est de -5,5 DS, soit 142 cm.

Si l'on compare ces trois enfants aux autres enfants traités uniquement par GH, on observe que la taille finale des deux sœurs correspond au maximum de taille de la cohorte sous GH pour les filles (n=5) : moyenne à 125 cm (-7 DS) +/- 14 (101-135 soit -11 à -5 DS). Leur taille au début du traitement par GH n'est pas connue. Elles ont été toutes les deux traitées par GH très tôt, dès l'âge de 2 ans ce qui correspond au minimum d'âge du début de traitement pour la cohorte : en moyenne 5,8 ans +/- 3,3 (2-12). La GH a été instaurée sur une durée assez prolongée, 10 ans pour l'une et non connue pour la seconde, mais plus de 10 ans également.

Cette durée de traitement correspond presque au maximum dans la cohorte : moyenne de 7,7 ans +/- 3,5 (3-13). La posologie moyenne de GH n'est pas connue. Elles ont été suivies initialement en métropole. Concernant la taille du garçon traité par la double thérapie (142 cm soit -5,5 DS), elle est proche du maximum également dans la cohorte sous GH pour les garçons (n=5) : moyenne à 137,4 cm (-6 DS) +/- 10,1 (121-146 soit -9 à -4,5 DS). Il a été traité par GH dès l'âge de 9 ans, et ce sur une durée proche de la moyenne, c'est-à-dire pendant 7 ans. Il est parmi ceux ayant été traité le plus tardivement possible par GH, jusqu'à 16 ans pour un âge de fin moyen (n=7) à 13,9 ans +/- 3,5 (7-18).

Génétique – Hétérozygotes

Selon l'application de la loi de distribution génotypique de Hardy et Weinberg, le taux d'hétérozygotes pour la mutation du gène *β4GALT7* est de 1,3 % dans la population réunionnaise. Cela conduit à une naissance tous les deux ans environ d'un enfant porteur d'une mutation homozygote pour le gène *β4GALT7*. En 2017, le nombre de naissances était de 13 700 à La Réunion (55). Ces résultats sont en accord avec les résultats non publiés à ce jour du laboratoire de génétique du CHU de St Denis qui trouve un taux de 1,19 % de statut hétérozygote sur une cohorte de 600 Réunionnais. Ces chiffres sont complémentaires à l'étude historique de Cartault & al en 2012 qui retrouvait une fréquence d'hétérozygotes de 4% dans la population créole blanche. Ces données sont proches d'autant plus que les calculs n'ont pas été faits exactement sur la même population (population réunionnaise dans son ensemble, population créole blanche ou encore Réunionnais). Le calcul du taux d'hétérozygotes dans ce travail a été fait avec les 29 patients portant la mutation homozygote pour le gène *β4GALT7* sur l'ensemble de la population réunionnaise. Ce chiffre est certainement sous-évalué. Si on inclut les patients sans analyse génétique mais avec diagnostic clinique, le taux d'hétérozygotes calculé serait de 1,5%.

Leurs parents sont hétérozygotes sans impact sur leur phénotype, donc sans retentissement sur leur taille adulte : moyenne de 171,89 cm (-0,5 DS) +/- 5,25 (164-180 soit -1,5 à +1 DS) et 158,25 (-1 DS) +/- 6,76 (149-167 soit -2,5 DS à +1 DS) respectivement pour les pères et les mères. La moyenne de la population générale est de 174 cm (0 DS) pour l'homme et 160 cm (-0,5 DS) pour la femme réunionnaise (56), (57), (58).

Limites de l'étude

Cette étude présente certaines limites et biais. Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective. Tous les dossiers n'ont pas pu être récupérés, il y a un biais de sélection. Certains dossiers ont été perdus ou ne contenaient que peu d'informations, d'autres ont été suivis en métropole. Il y a aussi un biais des perdus de vue. L'étude était rétrospective, le biais d'information est non négligeable avec un biais de suivi. Six patients sont mineurs au moment du recueil. Leurs données à l'âge adulte seront à recueillir ultérieurement, leur taille adulte notamment pour renforcer la puissance statistique de la moyenne de taille adulte.

CONCLUSION

Le but de cette étude était d'étudier la croissance staturale dans la plus grande cohorte à ce jour de patients atteints du syndrome de Larsen de La Réunion. Les premières courbes de croissance staturale ont été établies dans cette étude. Leur utilité en pratique clinique a été démontrée car la taille de tous les patients est inférieure à la courbe correspondante aux - 3 DS de Sempé à l'âge adulte mais aussi durant toute l'enfance. Ces patients ont une petite taille à l'âge adulte avec ou sans traitement par hormone de croissance.

L'objectif était également d'analyser la réponse et la tolérance au traitement par hormone de croissance (GH). Cette hormonothérapie semble améliorer le pronostic de taille des enfants atteints du syndrome de Larsen de La Réunion sans effets secondaires graves étudiés tant clinique que biologique. Cependant, les modalités de traitement étaient hétérogènes. Le groupe traité représente un petit effectif de 10 patients par rapport à la cohorte entière connue à ce jour de 39 patients. L'observance n'était pas parfaite avec de nombreux arrêts durant la phase de traitement. Toutefois, il a été observé un gain de taille sous traitement par GH, en comparaison avec les contrôles non traités. Il reste à mesurer si ce gain statural de 5 à 10 cm est considéré comme intéressant par les enfants et leurs familles. La taille adulte reste quoi qu'il en soit au moins inférieure à la courbe des - 5 DS de Sempé). Si l'indication du traitement par GH est discutée avec les parents, la décision devra être prise de façon collégiale avec l'endocrinopédiatre. Les parents devront recevoir une information claire, loyale, appropriée et donner leur accord.

Enfin, ce traitement pourrait améliorer la composition corporelle des patients. Une surveillance rapprochée de la croissance, de la vitesse de croissance et de la puberté doit être faite chez les enfants atteints de ce syndrome. Comme tout enfant de petite taille, il est nécessaire de réaliser un bilan complet de retard statural, d'explorer notamment l'axe somatotrope et les autres axes antéhypophysaires. Si un déficit en hormone de croissance est mis en évidence, il y a une indication à mettre en place un traitement par GH. De plus, ces enfants semblent avoir besoin d'un avis endocrinologique sur le plan du développement pubertaire, des risques d'obésité et de diabète de type 2 ou encore d'ostéoporose. Si un traitement par GH est instauré, il nécessitera un suivi rapproché, une surveillance clinique, radiologique

et biologique tous les 3 à 6 mois. Il est important d'insister sur l'importance de l'observance thérapeutique, qui pourra être améliorée par la forme retard de l'hormone de croissance qui est à ce jour en cours d'étude.

Pour conclure, qu'ils soient traités par GH ou non, les enfants Larsen de La Réunion auront une petite taille finale, inférieure à celle des achondroplases. Ces données doivent être annoncées aux parents pour qu'ils puissent juger de l'intérêt de ce traitement sur le gain statural possible chez leur enfant. De plus, pour optimiser leur taille adulte, un traitement freinateur de la puberté pourrait être co-prescrit avec l'hormone de croissance. Cette décision-là sera prise lors d'une réunion de concertation entre les endocrinopédiatres sur le plan national.

ANNEXES

Carte île de la Réunion	43
Génétique	44
Histologie	45
Linkéropathies.....	46
Radiographies	47
Courbes de croissance sans GH	51
Courbes de croissance sous GH	53
Stades de Tanner.....	62
-NOTE D'INFORMATION- (pour mineurs)	63
Croissance staturo-pondérale des enfants porteurs.....	63
du syndrome de Larsen de La Réunion ou Larsen Bourbon	63
-NOTE D'INFORMATION- (pour adultes).....	66
Croissance staturo-pondérale des enfants porteurs.....	66
du syndrome de Larsen de La Réunion ou Larsen Bourbon	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69
SERMENT D'HIPPOCRATE	73

Carte île de la Réunion (59)



Figure 6 : Carte de l'île de La Réunion

Génétique

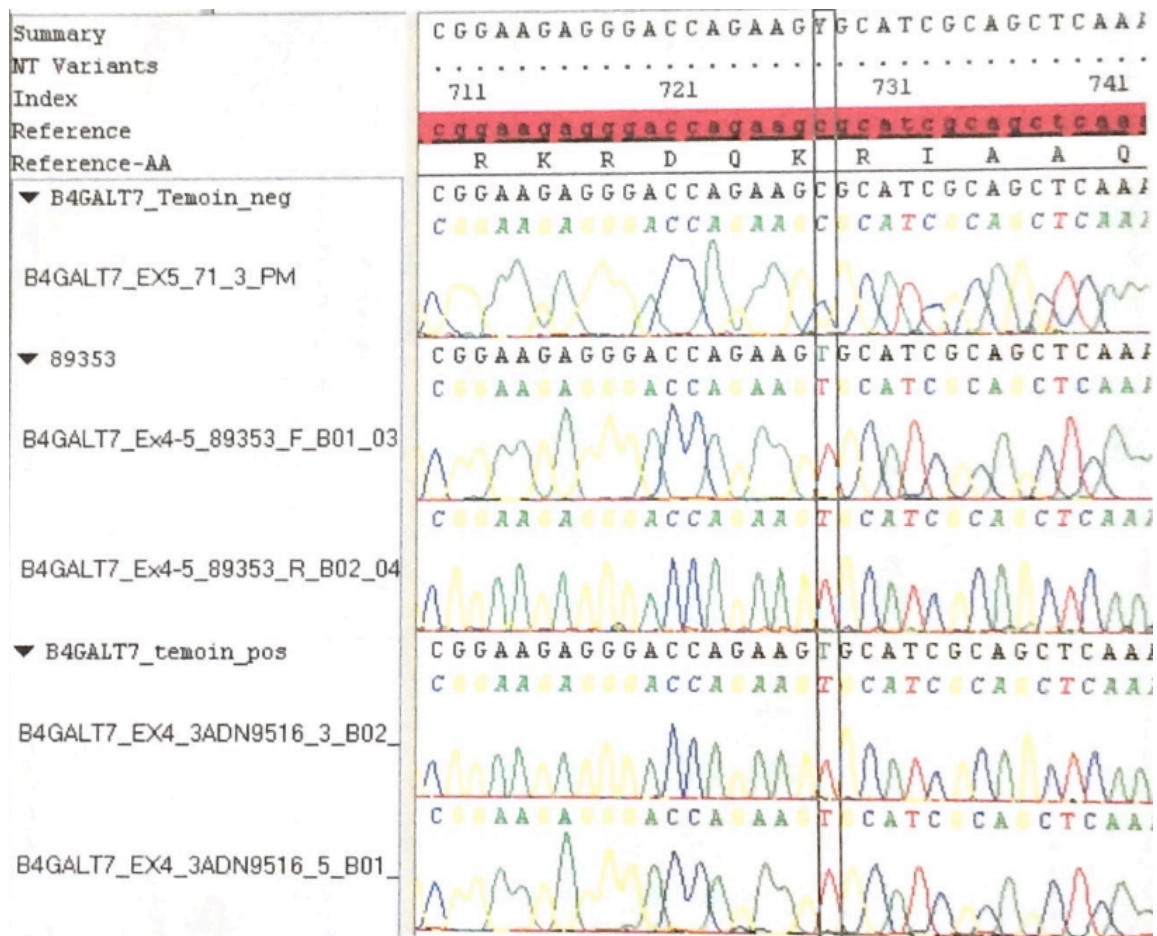


Figure 7 : Exemple de séquençage direct de l'exon 5 du gène *B4GALT7* par la méthode des dideoxy-terminateurs de chaîne (type Sanger)

La séparation des fragments fluorescents est faite par électrophorèse capillaire et détection de 4 couleurs de fluorescence sur un séquenceur 3130XL (ThermoFischer).

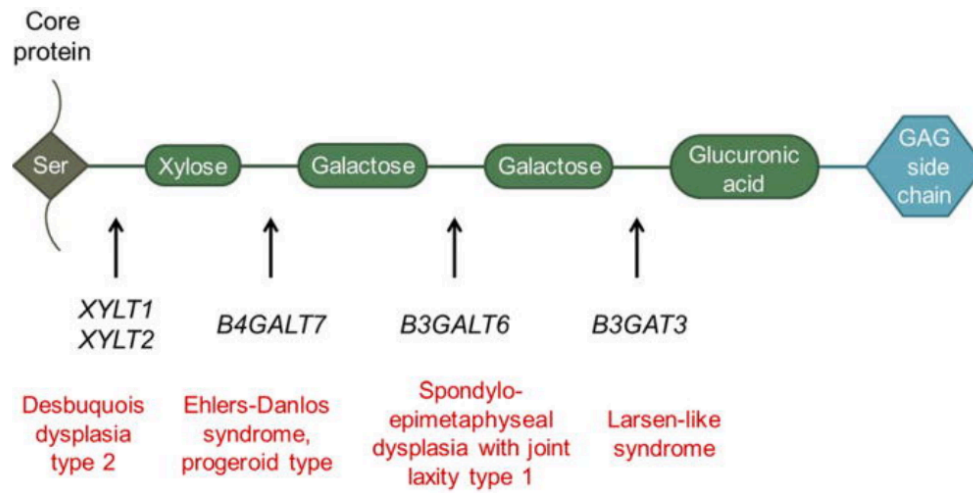


Figure 8 : Schéma d'un protéoglycane avec l'action des différents gènes

Linkéropathies (60)

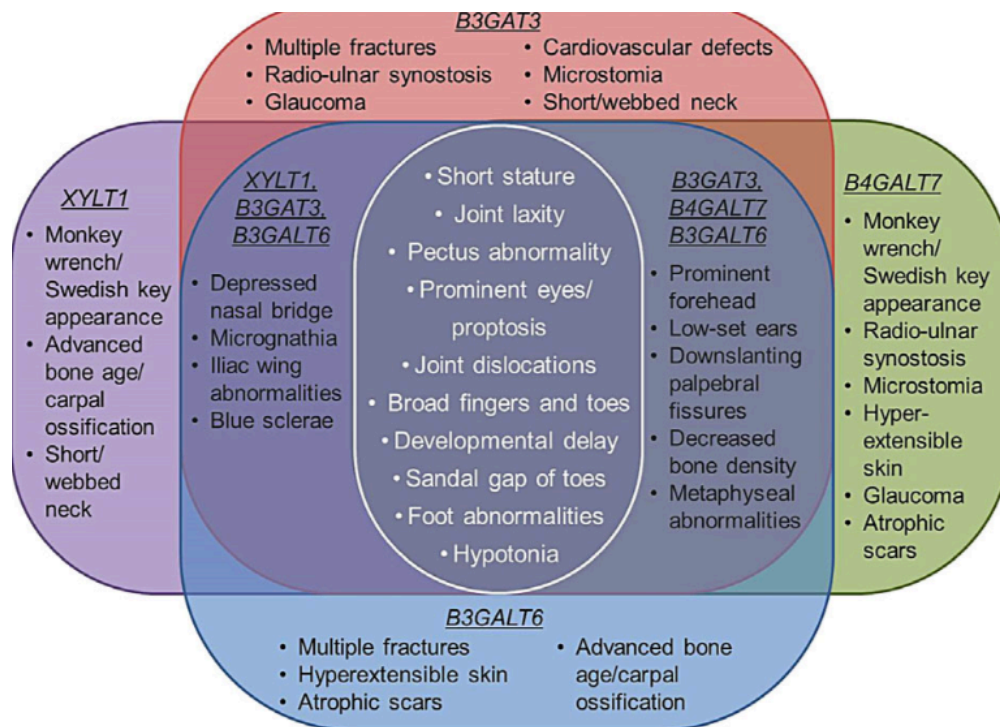


Figure 9 : Spectre des linkéropathies

Radiographies



Figure 10 : Radiographies de synostose radio-ulnaire à la naissance



Figure 11 : Radiographies de luxations des hanches, des chevilles et de genu recurvatum

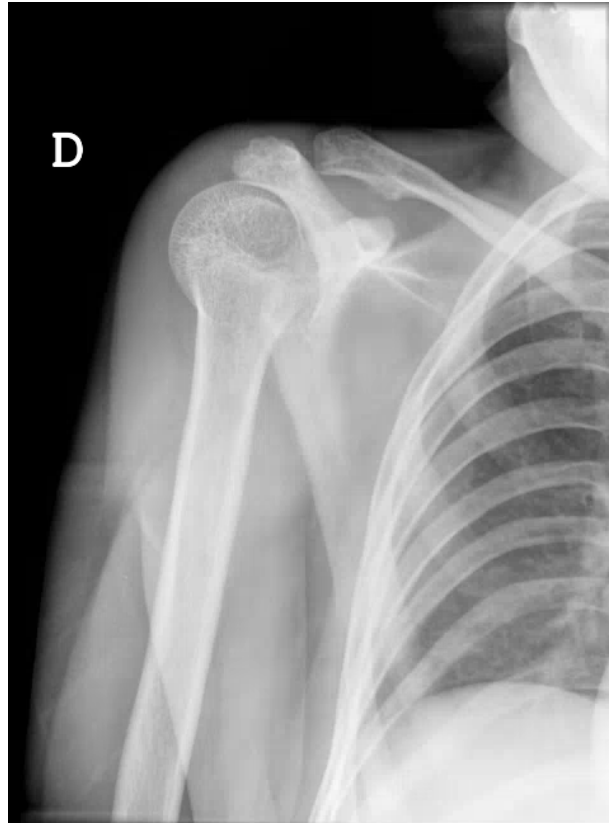


Figure 12 : Radiographie de luxation postérieure de l'extrémité proximale du radius avec des remaniements articulaires de l'ensemble du coude (à gauche). Radiographie de luxation humérale : ascension de la tête humérale droite luxée chez un garçon de 13 ans (à droite)



Figure 13 : Défilés fémoro-patellaires mettant en évidence une bascule latérale nette de la rotule. Cliniquement : Instabilité de la rotule gauche, entraînant chutes et douleur (14 ans)



Figure 15 : Age osseux estimé entre 15 et 16 ans chez une jeune fille de 15 ans et 10 mois

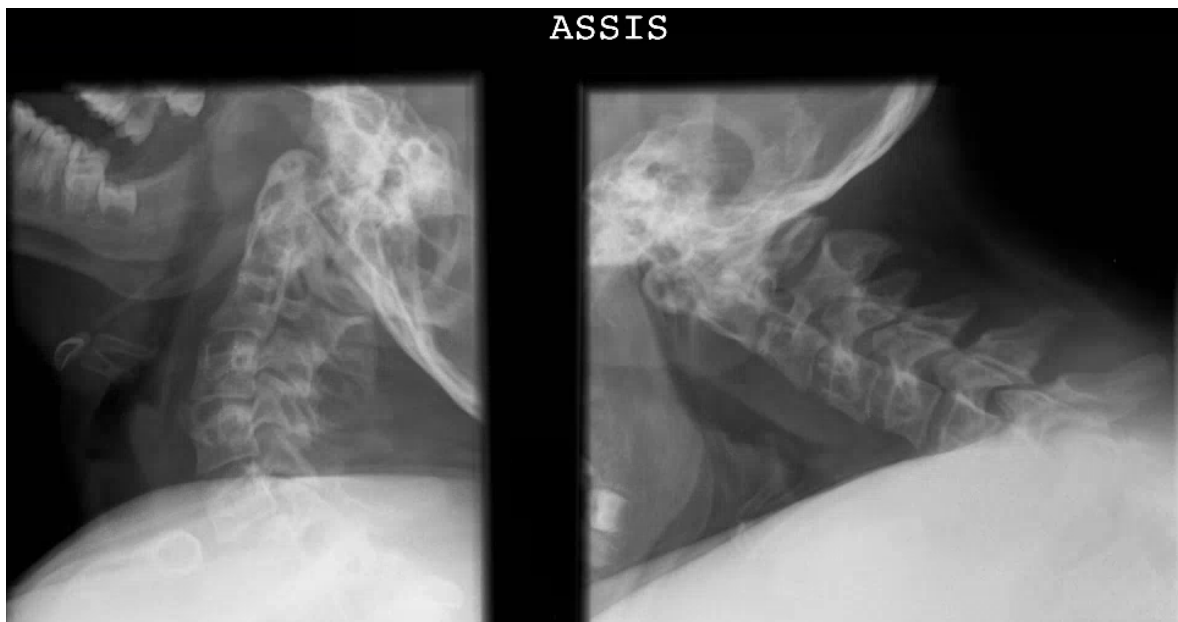


Figure 14 : Radiographies du rachis cervical en flexion-extension (garçons de 10 ans et 4 mois)

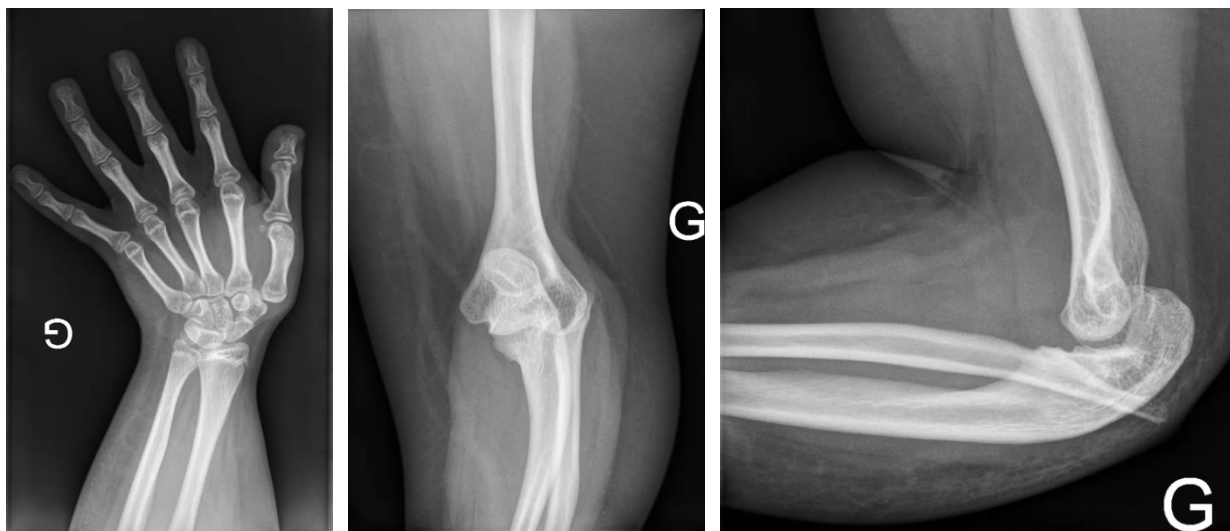


Figure 17 : Radiographies du coude et poignet gauche (fille de 13 ans et 4 mois)



Figure 16 : Radiographies du coude et poignet gauche (fille de 13 ans et 7 mois)

Courbes de croissance sans GH

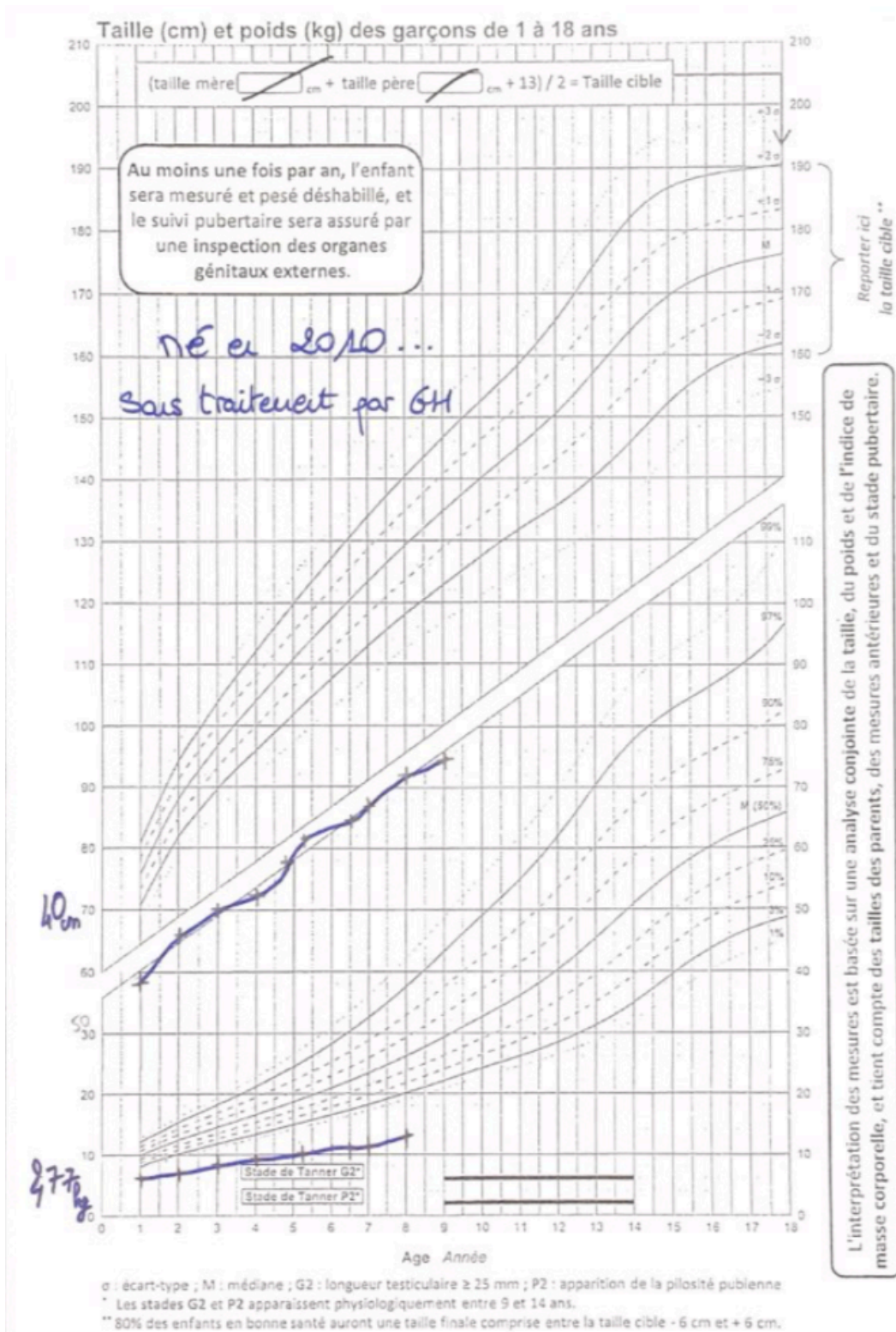


Figure 18 : Croissance staturale d'un jeune garçon né en 2010, non traité par hormone de croissance

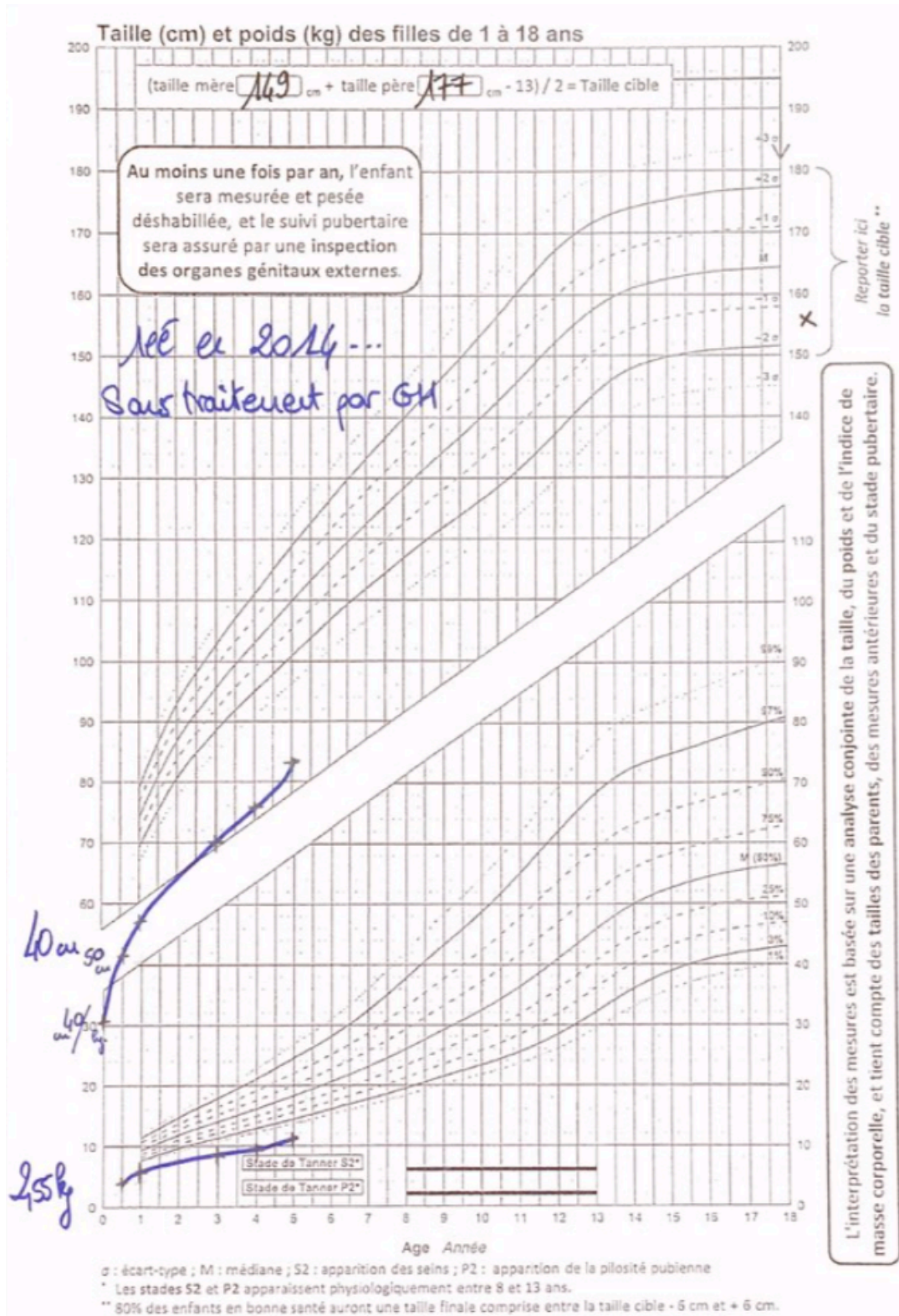


Figure 19 : Croissance staturale d'une jeune fille née en 2014 non traitée par hormone de croissance

Courbes de croissance sous GH

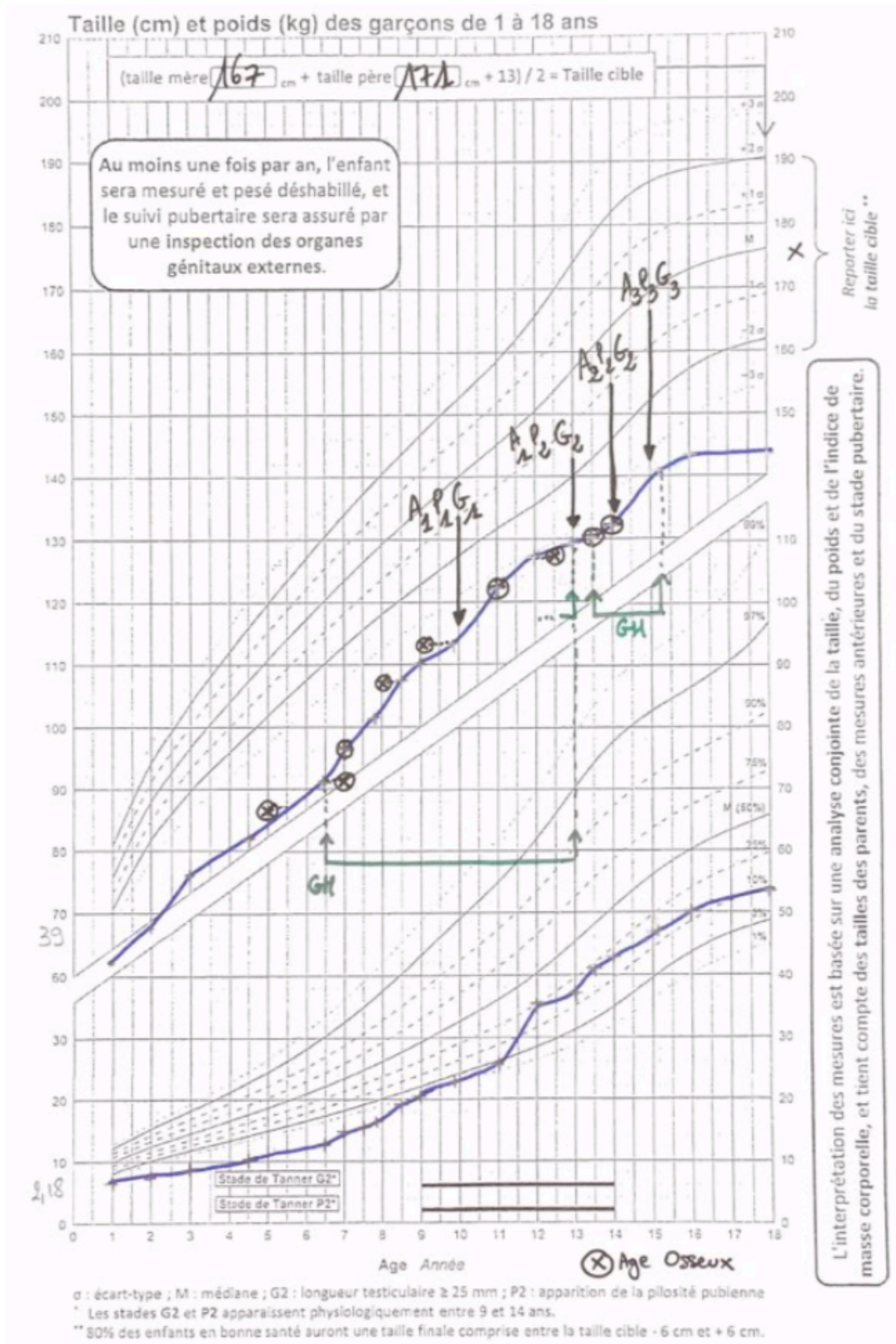


Figure 20 : Croissance staturo-pondérale du patient 1 du tableau 1

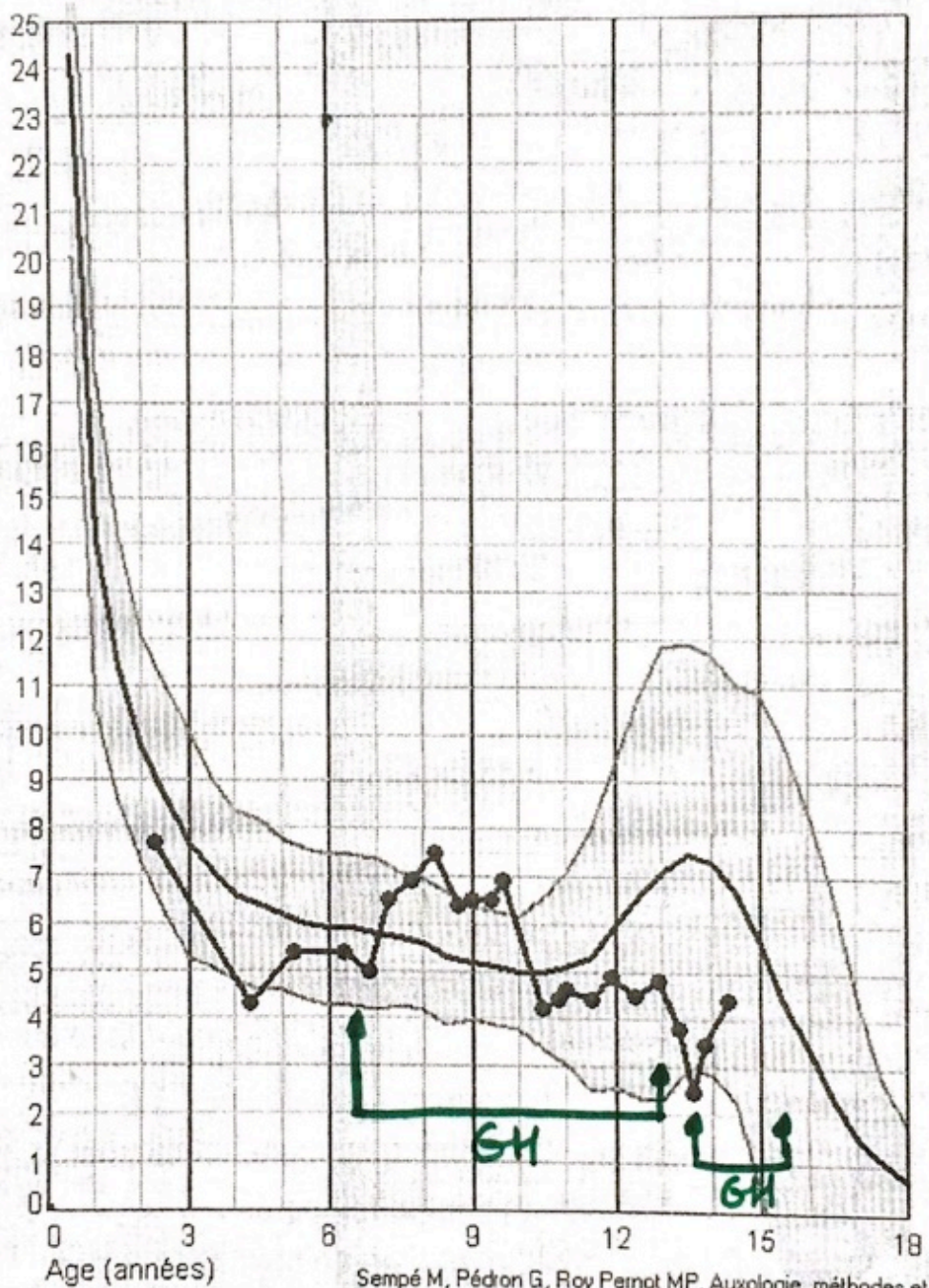
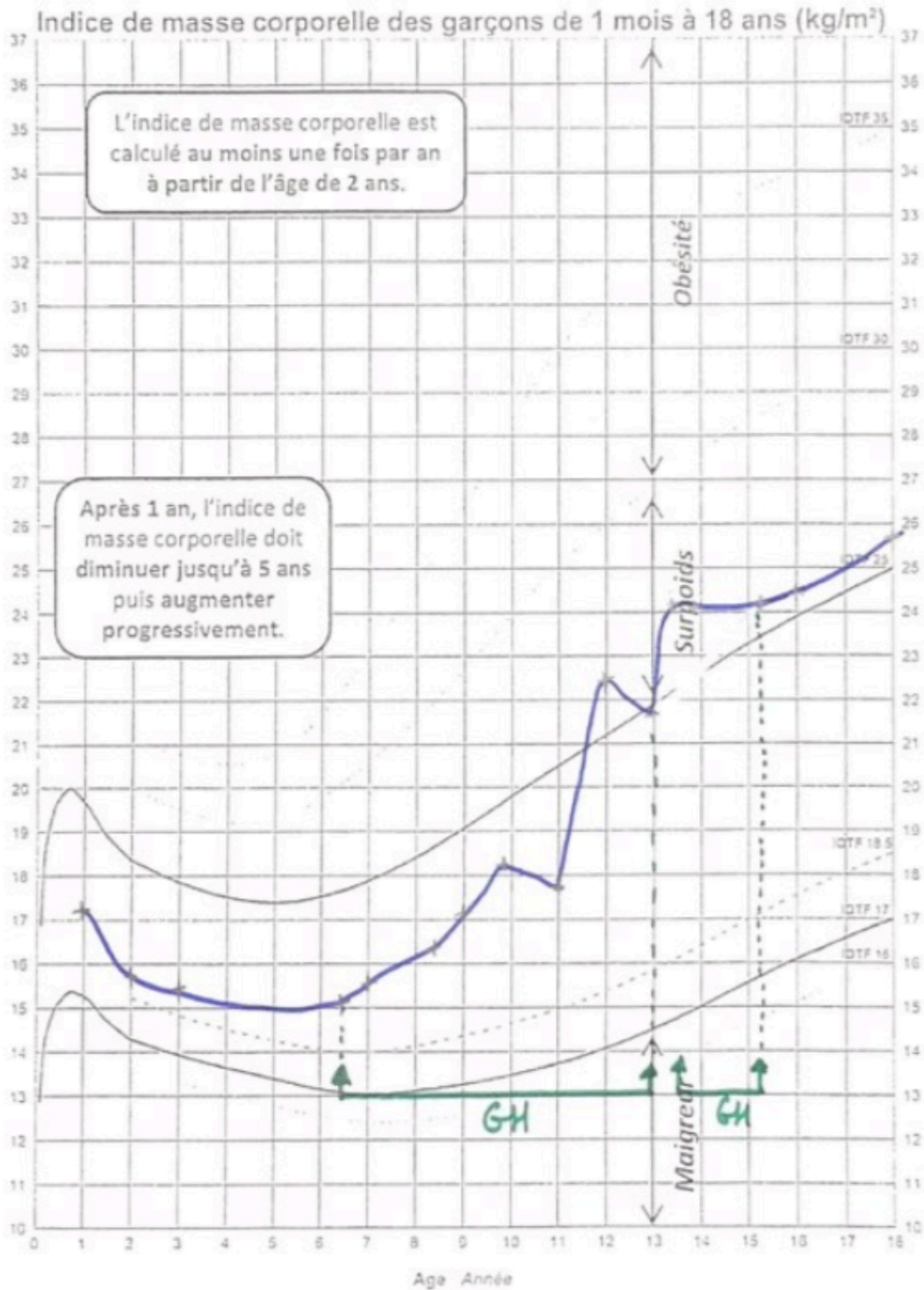


Figure 21 : Vitesse de croissance du patient 1 du tableau 1



Après 2 ans : courbes de l'international Obesity Task Force (IOTF). Cole TJ, Lobstein T. *Pediatric Obesity* 2012.
 Avant 2 ans : courbes actualisées d'enfants nés à plus de 2500 g suivis par des médecins de France métropolitaine. Courbes AFPA - CRESS/INSERM - CompuGroup Medical, 2018.

Figure 22 : Indice de masse corporelle du patient 1 du tableau 1

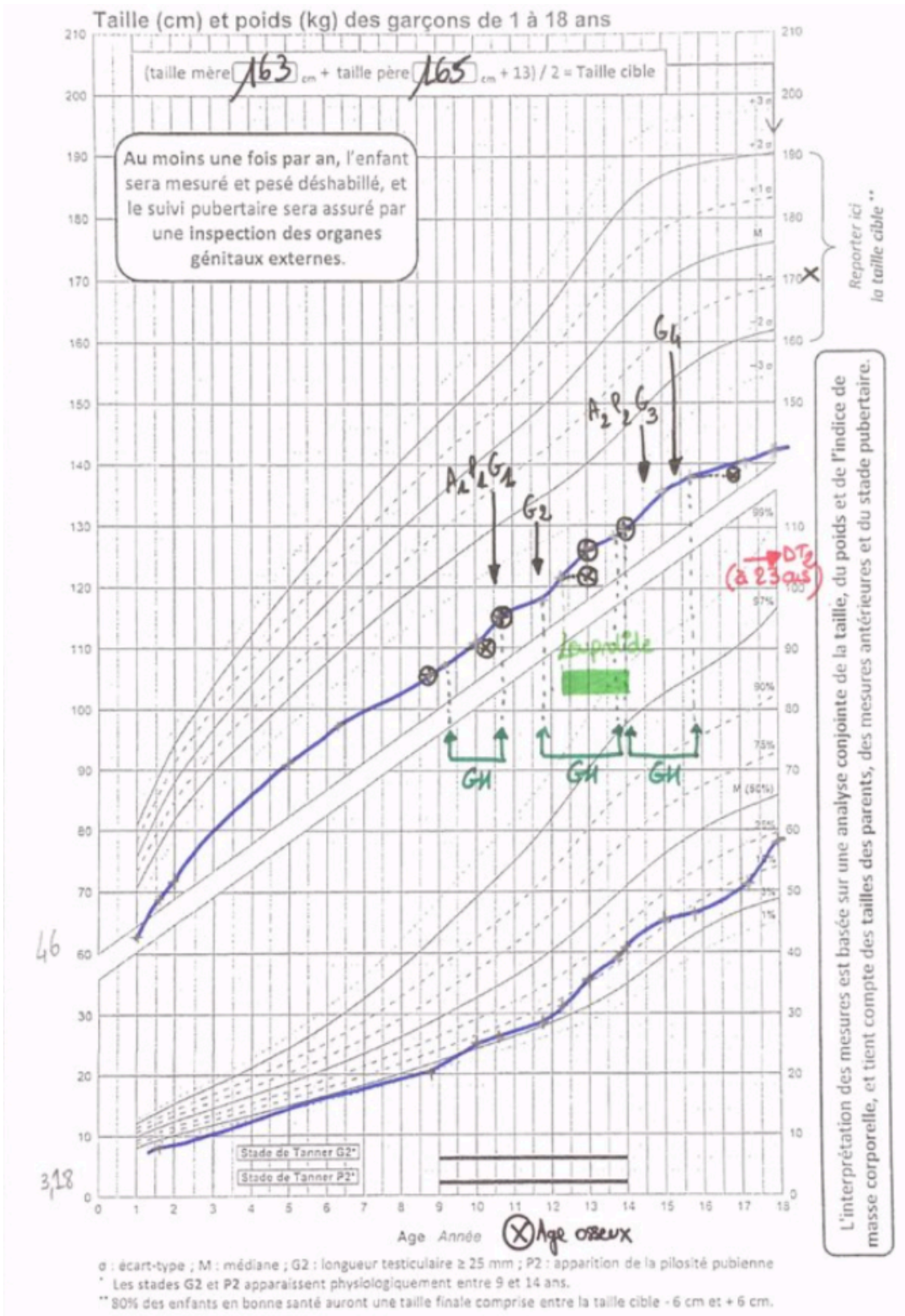


Figure 23 : Croissance staturo-pondérale du patient 3 du tableau 1

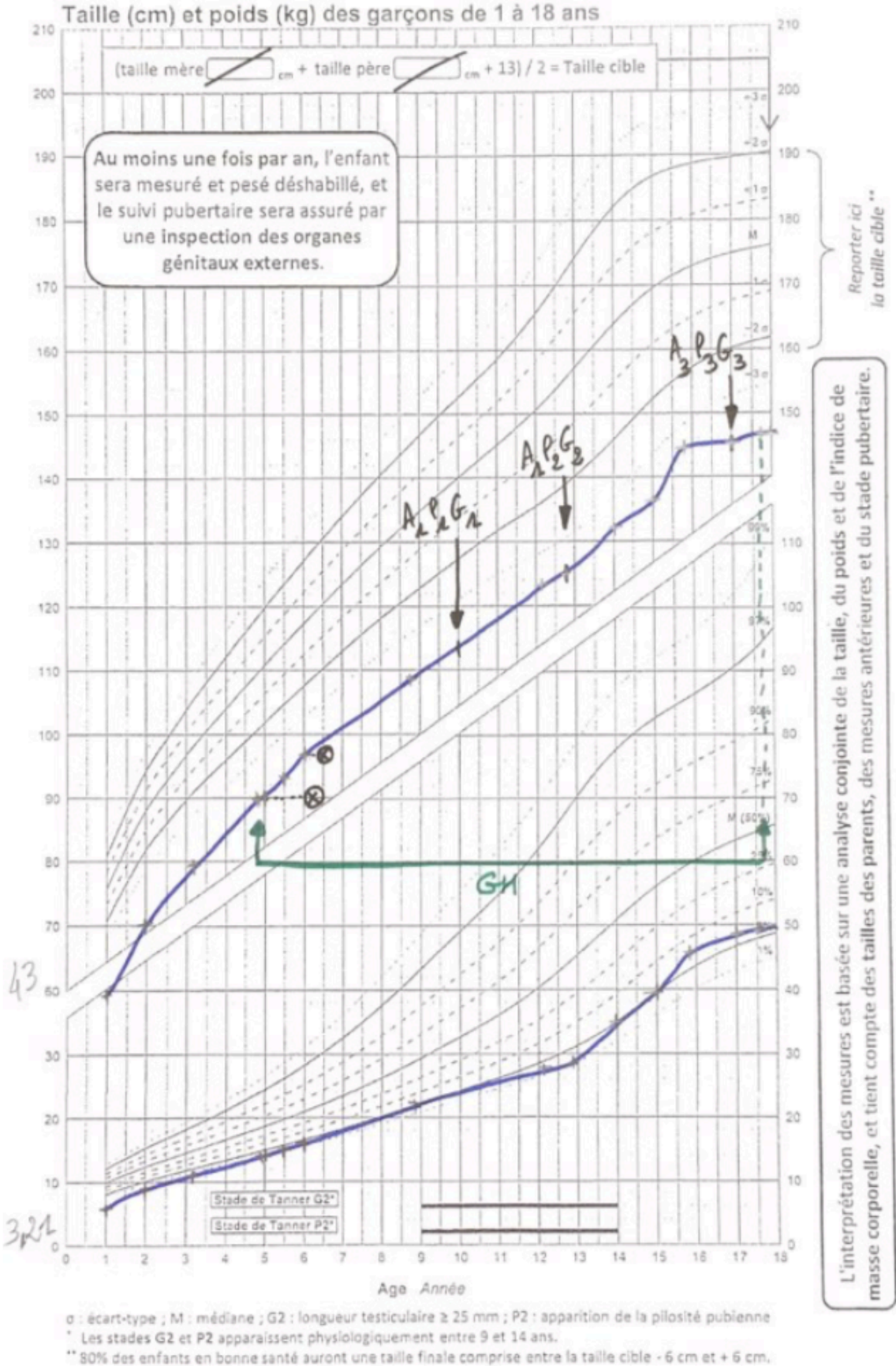


Figure 24 : Croissance staturo-pondérale du patient 4 du tableau 1

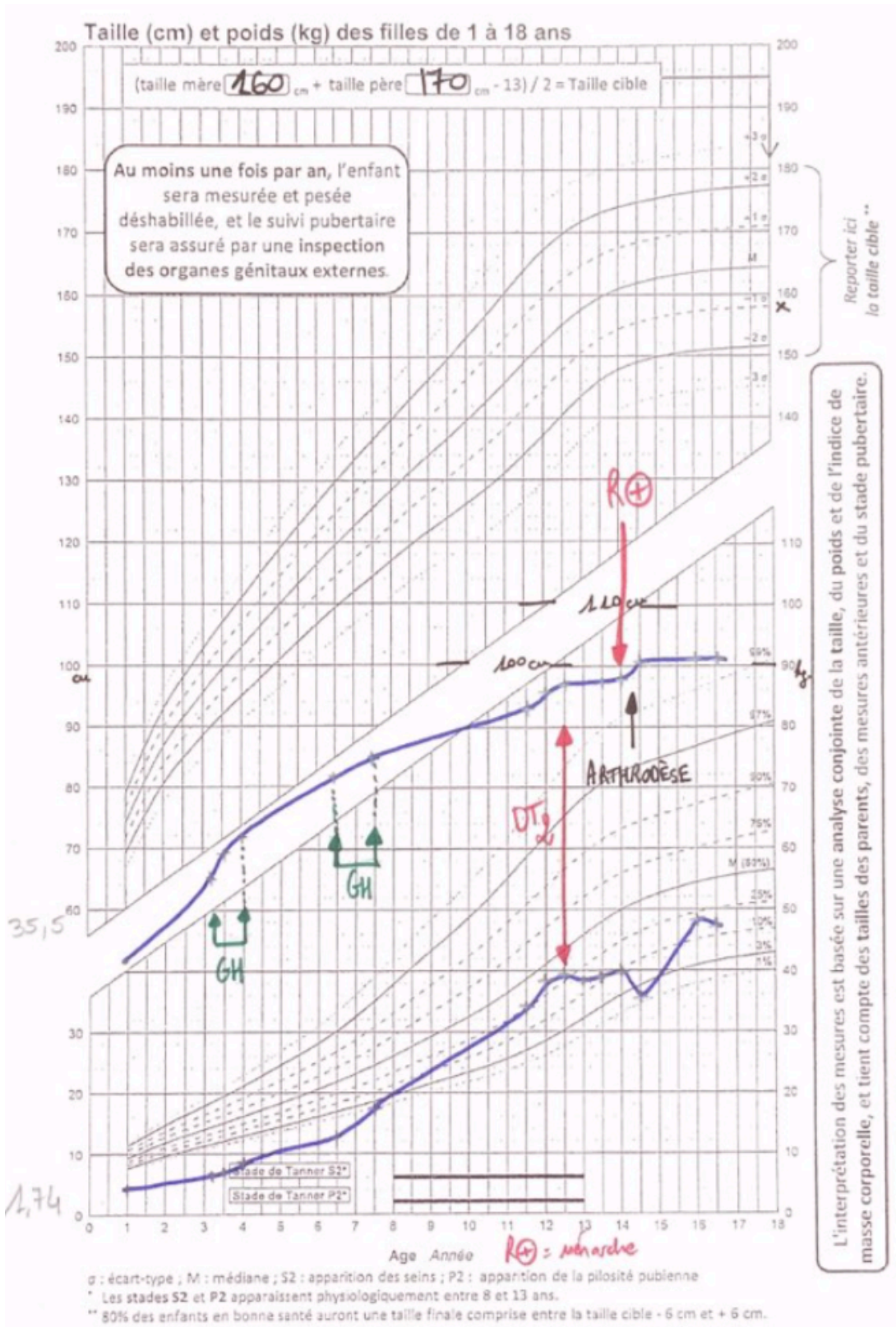
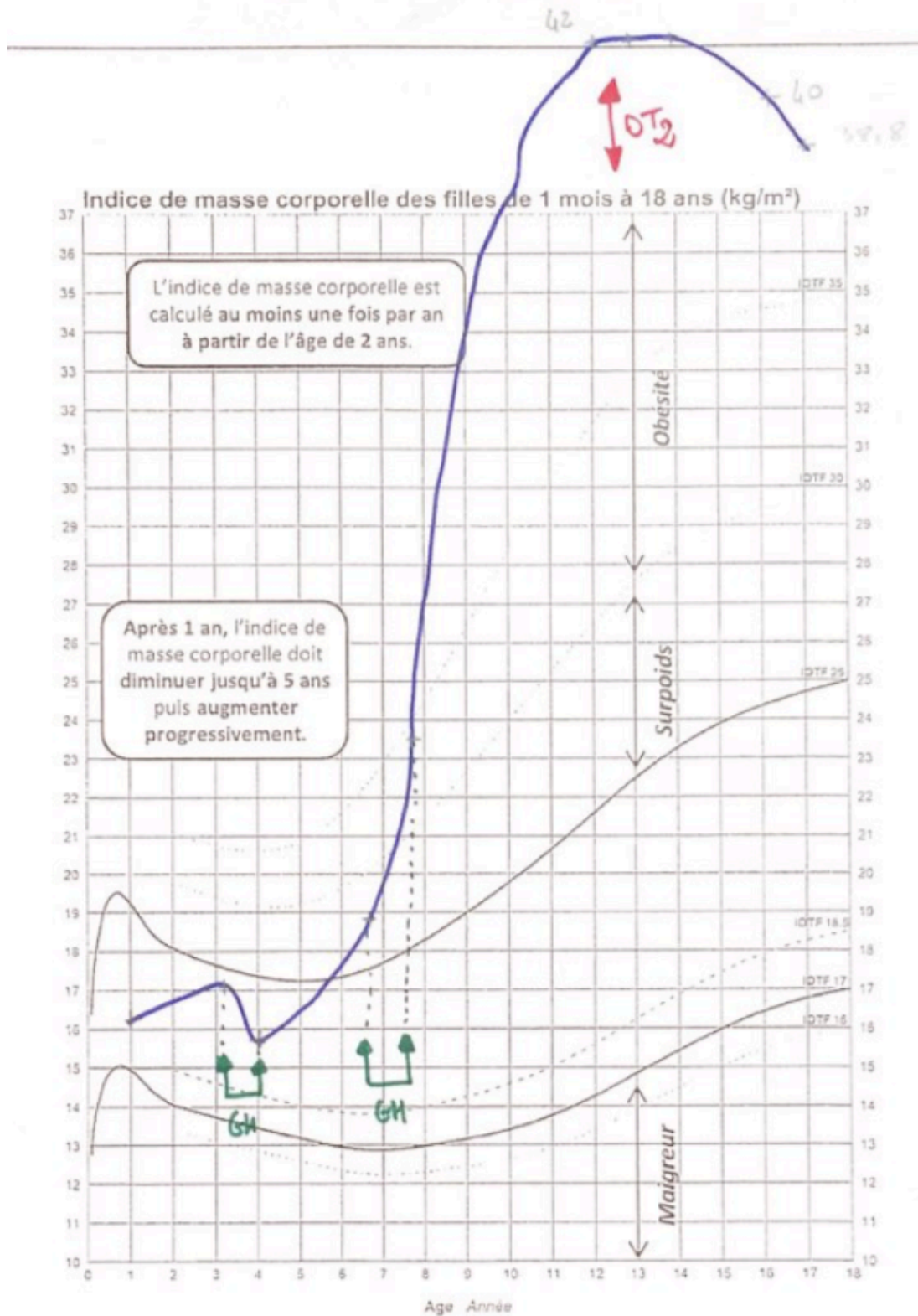


Figure 25 : Croissance staturo-pondérale de la patiente 8 du tableau 1



Après 2 ans : courbes de l'International Obesity Task Force (IOTF). Cole TJ, Lobstein T. *Pediatric Obesity* 2012.
 Avant 2 ans : courbes actualisées d'enfants nés à plus de 2500 g suivis par des médecins de France métropolitaine. Courbes AFPA - CRESS/INSERM - CompuGroup Medical, 2018.

Figure 26 : Indice de masse corporelle de la patiente 8 du tableau 1

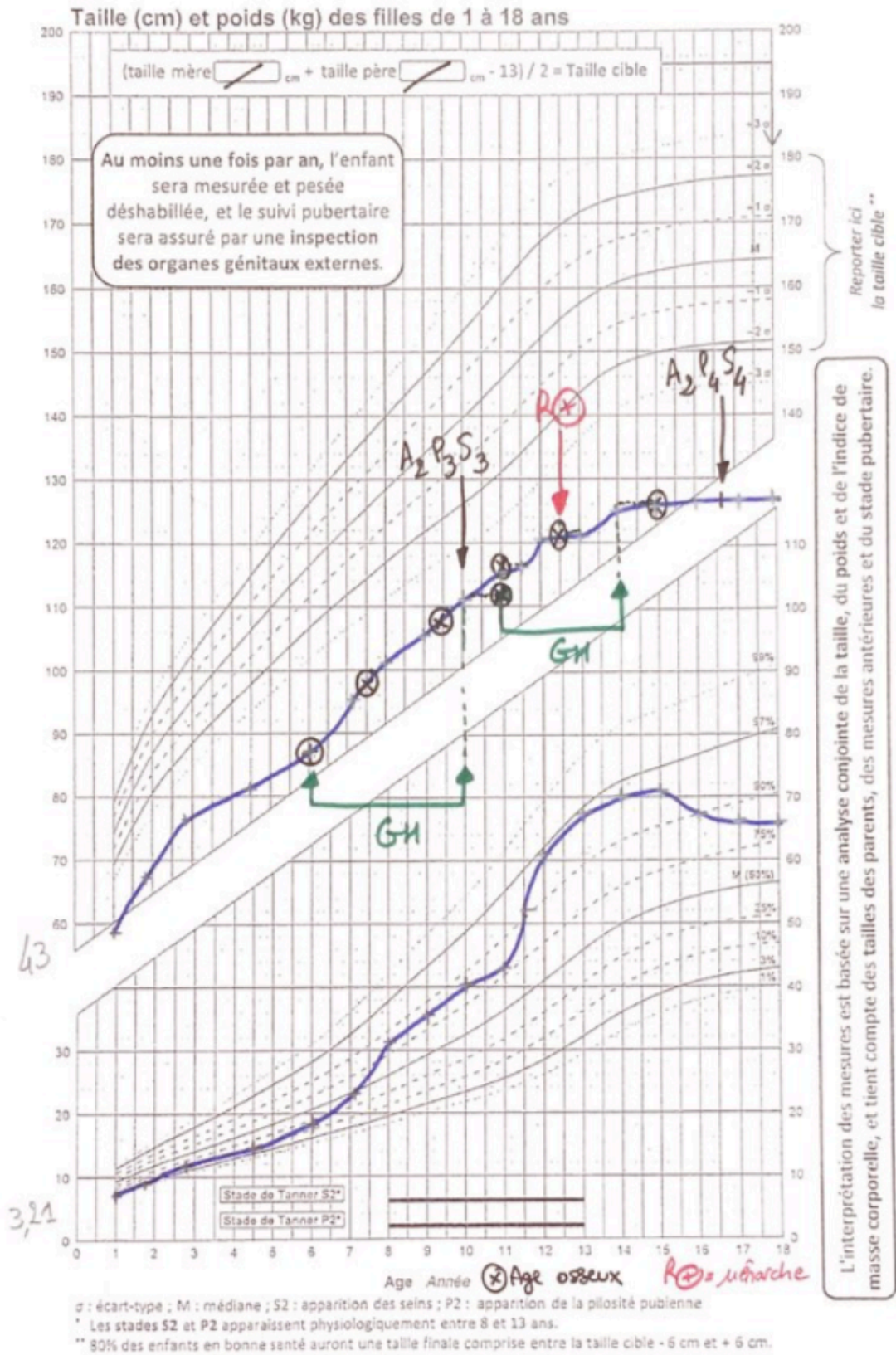


Figure 27 : Croissance staturo-pondérale de la patiente 9 du tableau 1

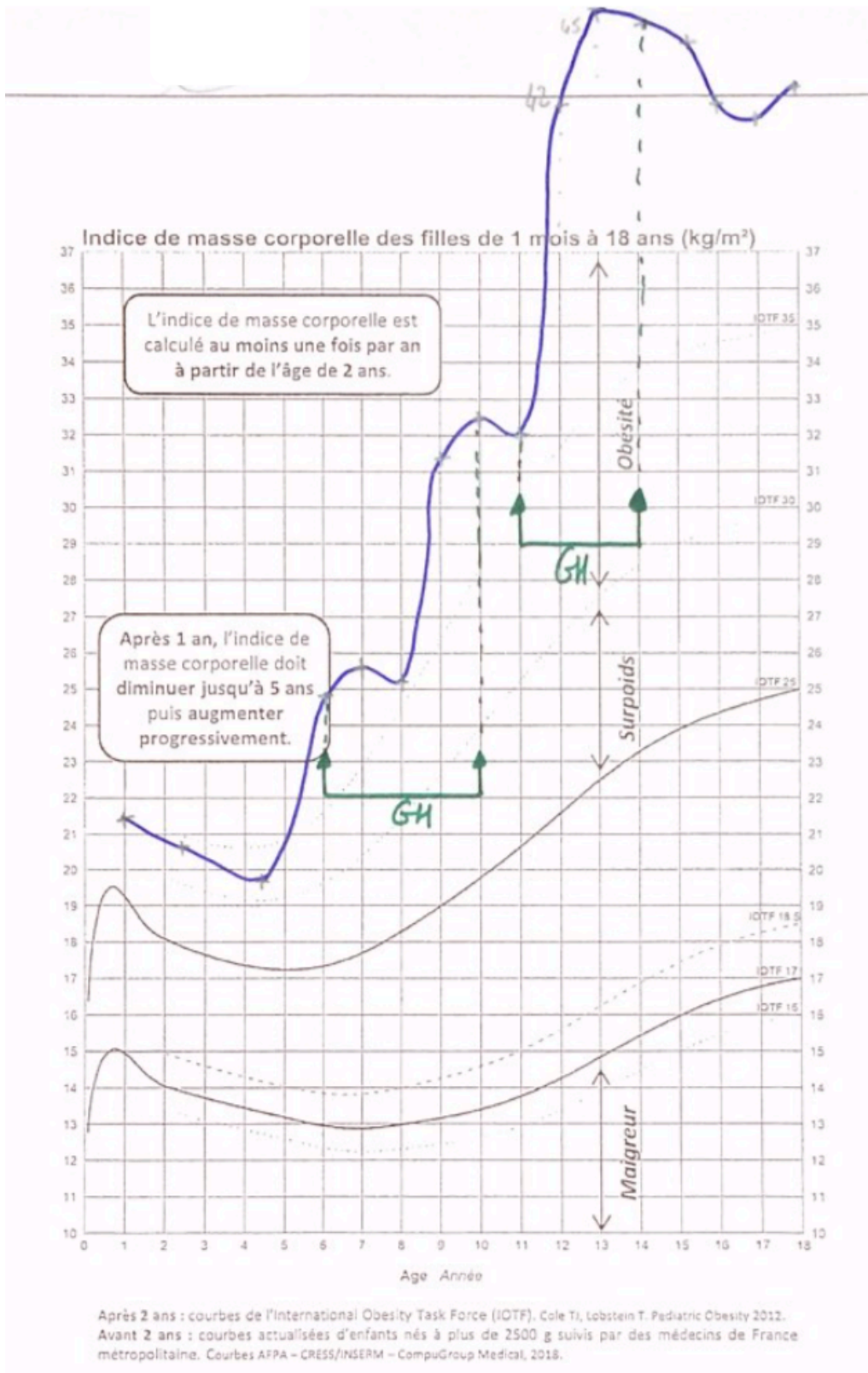


Figure 28 : Indice de masse corporelle de la patiente 9 du tableau 1

Stades de Tanner (63)

Stade	Pilosité pubienne chez l'homme	Pilosité pubienne chez la femme	Testicules et pénis chez l'homme	Développement des seins chez la femme
I	Absence de pilosité pubienne ; un fin duvet recouvre la zone génitale.	Absence de pilosité pubienne.	Testicules, scrotum et pénis de taille prépubère.	Pas de seins, élévation éventuelle du mamelon et a réole petite et plate.
II	Quelques poils légèrement pigmentés, droits, allongés, en général à la base du pénis.	Quelques poils longs pigmentés, apparaissant sur le pourtour des grandes lèvres.	Croissance du scrotum et des testicules ; peau scrotale plus rouge et augmentation du volume du pénis.	Apparition du bourgeon mammaire. Le mamelon et l'aréole augmentent de diamètre et sont légèrement bombés.
III	Poils pubiens bien visibles, pigmentés, bouclés, étalés latéralement.	Augmentation de la pigmentation des poils pubiens, qui commencent à friser et n'occupent qu'une petite partie du pubis.	Croissance du pénis en longueur. Allongement du scrotum et augmentation du volume testiculaire.	Les bourgeons mammaires et l'aréole continuent de s'élargir. Le contour des seins ne se dessine pas encore.
IV	Pilosité de type adulte, plus drue.	Les poils pubiens continuent de friser et deviennent plus drus ; pilosité plus dense.	Le volume testiculaire et le scrotum continuent d'augmenter ; pigmentation plus marquée du scrotum ; le pénis continue de grandir et le contour du gland devient visible.	Projection antérieure de l'aréole et du mamelon pour former une seconde protubérance.
V	Pilosité adulte qui s'étend sur la surface interne des cuisses.	Pilosité de type adulte en triangle qui s'étend sur la surface interne des cuisses.	Les testicules, le scrotum et le pénis atteignent leur taille et leur forme adultes.	La protubérance aréolaire a disparu, le mamelon continue de saillir; anatomie de type adulte.

Tableau 5 : Stades de puberté de Tanner chez le garçon et la fille

-NOTE D'INFORMATION- (pour mineurs)
Croissance staturo-pondérale des enfants porteurs
du syndrome de Larsen de La Réunion ou Larsen Bourbon

Responsable de traitement : CHU de La Réunion – Allée des Topazes – 97400 Saint-Denis

Investigateur coordonnateur/principal : Dr Houdon Nguyen Laure, Praticien Hospitalier
Perier Elodie, interne en pédiatrie

Madame, Monsieur,

Le médecin de votre enfant vous propose de participer à une recherche dont le CHU de La Réunion est le responsable de traitement. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Le syndrome de Larsen Bourbon est une dysplasie squelettique rare qui n'existe qu'à La Réunion et présente de nombreuses complications, principalement orthopédiques.

On recense actuellement une quarantaine de cas à La Réunion.

Tous les patients présentent la même mutation homozygote du gène B4GALT7. Ils nécessitent tous un suivi multidisciplinaire à préciser. Le déficit statural est constant et sévère. Certains ont bénéficié d'un traitement par hormone de croissance.

Il n'existe pas à ce jour de courbes de croissance spécifiques pour les enfants atteints de ce syndrome comme c'est le cas dans l'achondroplasie par exemple, autre maladie osseuse constitutionnelle. La taille chez les enfants traités par hormone de croissance n'a pas été comparée à celle de ceux non traités.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

Il serait intéressant de construire une courbe de croissance staturo-pondérale pour suivre la croissance de ces enfants ayant un déficit statural sévère, d'évaluer la place du traitement par hormone de croissance dans ce syndrome et de proposer un protocole de suivi.

Comment va se dérouler cette recherche ?

C'est une étude de cohorte observationnelle rétrospective, multicentrique, régionale.

Si non refus des patients atteints de Larsen Bourbon, leurs données anthropométriques de taille, poids, périmètre crânien essentiellement, des différents traitements (hormone de croissance, chirurgie orthopédiques, etc) et de complications éventuelles seront récupérées dans les dossiers patients des différents centres hospitaliers de la Réunion.

Bien évidemment, l'analyse des données sera anonymisée.

Qui peut participer ?

Sont concernées les personnes ayant la mutation responsable du syndrome de Larsen de la Réunion.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Construire une courbe de croissance staturo-pondérale en fonction du sexe pour suivre la croissance des enfants atteints du syndrome de Larsen de La Réunion.

Évaluer la place du traitement par hormone de croissance dans ce syndrome, son efficacité, sa tolérance.

Proposer un protocole de suivi.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés. Le responsable du traitement des données est le CHU de La Réunion. Le médecin de l'étude, et autre personnel de l'étude recueilleront des informations à votre sujet, sur votre santé, sur votre participation dans l'étude, et le cas échéant, sur vos données génétiques, sur vos habitudes de vie. Ces informations, appelées « Informations personnelles », sont consignées sur les formulaires, appelés cahiers d'observations, fournis par le responsable de traitement. Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant la durée conforme à la réglementation en vigueur. Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, les données seront anonymisées. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que le médecin de l'étude puisse vous identifier si nécessaire.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement de vos informations personnelles, demander que vos informations personnelles soient effacées et demander que vos informations personnelles vous soient fournies, à vous ou à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du médecin de l'étude. Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Vous disposez d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Les autorités compétentes et le responsable de traitement ou ses représentants autorisés pourront également avoir besoin d'accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier les données recueillies dans le cadre de l'étude.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter Monsieur le Délégué à la Protection des données du CHU de La Réunion (dpo@chu-reunion.fr) ou le médecin de l'étude.

Si malgré les mesures mises en place par le promoteur vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente dans votre pays de résidence (la CNIL pour la France)

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser au médecin toutes les questions que vous désirez.

Après un délai de réflexion, si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation des données de votre enfant dans le cadre de cette recherche, merci de bien vouloir contacter :

interne.pediatrie.fguyon@chu-reunion.fr

Ou renvoyer une copie de ce présent document dûment complété à :

PERIER Elodie interne

Service de Pédiatrie/Endocrinologie Pédiatrique

CHU Félix Guyon

Nom de mon enfant :
Prénom de mon enfant :
Date de naissance :

Je m'oppose à l'utilisation des données de mon enfant dans le cadre de la recherche
« Croissance staturo-pondérale des enfants porteurs du syndrome de Larsen de La Réunion »

Nous vous remercions par avance de votre éventuelle participation et de l'intérêt que vous porterez à cette recherche.

Médecin investigateur responsable du traitement des données : Dr Houdon Nguyen
Laure, Praticien Hospitalier
☎ : 0262359770

Une absence de retour de votre part dans le mois suivant la réception de ce courrier sera considérée comme un accord de participation à cette recherche et à l'utilisation des données personnelles de santé de votre enfant.

PERIER Elodie, interne en endocrinologie pédiatrique
Travail en collaboration avec le Dr HOUDON NGUYEN Laure

-NOTE D'INFORMATION- (pour adultes)
Croissance staturo-pondérale des enfants porteurs
du syndrome de Larsen de La Réunion ou Larsen Bourbon

Responsable de traitement : CHU de La Réunion – Allée des Topazes – 97400 Saint-Denis

Investigateur coordonnateur/principal : Dr Houdon Nguyen Laure, Praticien Hospitalier
Perier Elodie, interne en pédiatrie

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche dont le CHU de La Réunion est le responsable de traitement. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Le syndrome de Larsen Bourbon est une dysplasie squelettique rare qui n'existe qu'à La Réunion et présente de nombreuses complications, principalement orthopédiques.

On recense actuellement une quarantaine de cas à La Réunion.

Tous les patients présentent la même mutation homozygote du gène B4GALT7. Ils nécessitent tous un suivi multidisciplinaire à préciser. Le déficit statural est constant et sévère. Certains ont bénéficié d'un traitement par hormone de croissance.

Il n'existe pas à ce jour de courbes de croissance spécifiques pour les enfants atteints de ce syndrome comme c'est le cas dans l'achondroplasie par exemple, autre maladie osseuse constitutionnelle. La taille chez les enfants traités par hormone de croissance n'a pas été comparée à celle de ceux non traités.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

Il serait intéressant de construire une courbe de croissance staturo-pondérale pour suivre la croissance de ces enfants ayant un déficit statural sévère, d'évaluer la place du traitement par hormone de croissance dans ce syndrome et de proposer un protocole de suivi.

Comment va se dérouler cette recherche ?

C'est une étude de cohorte observationnelle rétrospective, multicentrique, régionale

Si non refus des patients atteints de Larsen Bourbon, leurs données anthropométriques de taille, poids, périmètre crânien essentiellement, des différents traitements (hormone de croissance, chirurgie orthopédiques, etc) et de complications éventuelles seront récupérées dans les dossiers patients papiers et informatisés des différents centres hospitaliers de la Réunion.

Bien évidemment, l'analyse des données est anonymisée.

Qui peut participer ?

Sont concernées les personnes ayant la mutation responsable du syndrome de Larsen de la Réunion.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Construire une courbe de croissance staturo-pondérale en fonction du sexe pour suivre la croissance des enfants atteints du syndrome de Larsen de La Réunion.

Évaluer la place du traitement par hormone de croissance dans ce syndrome, son efficacité, sa tolérance.

Proposer un protocole de suivi.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés. Le responsable du traitement des données est le CHU de La Réunion. Le médecin de l'étude, et autre personnel de l'étude recueilleront des informations à votre sujet, sur votre santé, sur votre participation dans l'étude, et le cas échéant, sur vos données génétiques, sur vos habitudes de vie. Ces informations, appelées « Informations personnelles », sont consignées sur les formulaires, appelés cahiers d'observations, fournis par le responsable de traitement. Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant la durée conforme à la réglementation en vigueur. Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, les données seront anonymisées. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que le médecin de l'étude puisse vous identifier si nécessaire.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement de vos informations personnelles, demander que vos informations personnelles soient effacées et demander que vos informations personnelles vous soient fournies, à vous ou à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du médecin de l'étude. Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Vous disposez d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Les autorités compétentes et le responsable de traitement ou ses représentants autorisés pourront également avoir besoin d'accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier les données recueillies dans le cadre de l'étude.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter Monsieur le Délégué à la Protection des données du CHU de La Réunion (dpo@chu-reunion.fr) ou le médecin de l'étude.

Si malgré les mesures mises en place par le promoteur vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente dans votre pays de résidence (la CNIL pour la France)

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser au médecin toutes les questions que vous désirez.

Après un délai de réflexion, si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation de vos données dans le cadre de cette recherche, merci de bien vouloir contacter :

interne.pediatrie.fguyon@chu-reunion.fr

Ou renvoyer une copie de ce présent document dûment complété à :

PERIER Elodie interne

Service de Pédiatrie/Endocrinologie Pédiatrique

CHU Félix Guyon

Nom :

Prénom :


Date de naissance :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de la recherche

« Croissance staturo-pondérale des enfants porteurs du syndrome de Larsen de La Réunion »

Nous vous remercions par avance de votre éventuelle participation et de l'intérêt que vous porterez à cette recherche.

Médecin investigateur responsable du traitement des données : Dr Houdon Nguyen
Laure, Praticien Hospitalier

 : 0262359770

Une absence de retour de votre part dans le mois suivant la réception de ce courrier sera considérée comme un accord de participation à cette recherche et à l'utilisation de vos données personnelles de santé.

PERIER Elodie, interne en endocrinologie pédiatrique

Travail en collaboration avec le Dr HOUDON NGUYEN Laure

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dubut V, Murail P, Pech N, Thionville M-D, Cartault F. Inter- and extra-Indian admixture and genetic diversity in reunion island revealed by analysis of mitochondrial DNA. *Ann Hum Genet.* mai 2009;73(Pt 3):314-34.
2. Peter BM, Slatkin M. The effective founder effect in a spatially expanding population. *Evolution.* mars 2015;69(3):721-34.
3. M.Payrard. La maladie qui n'existe qu'à la Réunion [Internet]. Clicanoo.re. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: https://www.clicanoo.re/Societe/Article/2012/04/18/La-maladie-qui-n'existe-qua-la-Reunion_205125
4. Cartault F, Munier P, Jacquemont M-L, Vellayoudom J, Doray B, Payet C, et al. Expanding the clinical spectrum of B4GALT7 deficiency: homozygous p.R270C mutation with founder effect causes Larsen of Reunion Island syndrome. *Eur J Hum Genet.* janv 2015;23(1):49-53.
5. Payet G. Dwarfism and hyperlaxity, facial dysmorphism and multiple dislocations. Larsen's syndrome? *Arch Fr Pediatr.* sept 1975;32(7):601-7.
6. Payet G. Nanisme et hyperlaxité dysmorphie faciale et luxations multiples: syndrome de Larsen?
7. Bonaventure J, Lasselin C, Mellier J, Cohen-Solal L, Maroteaux P. Linkage studies of four fibrillar collagen genes in three pedigrees with Larsen-like syndrome. *J Med Genet.* juill 1992;29(7):465-70.
8. Laville JM, Lakermance P, Limouzy F. Larsen's Syndrome: Review of the Literature and Analysis of Thirty-Eight Cases: *Journal of Pediatric Orthopaedics.* janv 1994;14(1):63-73.
9. Laville JM, Lakermance P, Limouzy F. Larsen's Syndrome: Review of the Literature and Analysis of Thirty-Eight Cases: *Journal of Pediatric Orthopaedics.* janv 1994;14(1):63-73.
10. Mihalic Mosher T, Zygmunt DA, Koboldt DC, Kelly BJ, Johnson LR, McKenna DS, et al. Expansion of B4GALT7 linkeropathy phenotype to include perinatal lethal skeletal dysplasia. *Eur J Hum Genet [Internet].* 5 juill 2019 [cité 29 août 2019]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41431-019-0464-8>
11. Kresse H, RoSTH S, Glossl J, Okada S. Glycosaminoglycan-free Small Proteoglycan Core Protein Is Secreted by Fibroblasts from a Patient with a Syndrome Resembling Progeroid. :18.
12. Arunrut T, Sabbadini M, Jain M, Machol K, Scaglia F, Slavotinek A. Corneal clouding, cataract, and colobomas with a novel missense mutation in B4GALT7 -a review of eye anomalies in the linkeropathy syndromes. *Am J Med Genet.* oct 2016;170(10):2711-8.
13. Salter CG, Davies JH, Moon RJ, Fairhurst J, Bunyan D, DDD Study, et al. Further defining the phenotypic spectrum of B4GALT7 mutations. *Am J Med Genet.* juin 2016;170(6):1556-63.
14. Bonafé L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A.* déc 2015;167(12):2869-92.
15. Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FC. Multiple congenital dislocations associated with characteristics facial abnormality. *The Journal of Pediatrics.* oct 1950;37(4):574-81.
16. Latta RJ, Graham CB, Aase J, Scham SM, Smith DW. Larsen's syndrome: A skeletal dysplasia with multiple joint dislocations and unusual facies. *The Journal of Pediatrics.* févr 1971;78(2):291-8.
17. Harris R, Cullen CH. Autosomal dominant inheritance in Larsen's syndrome. *Clinical Genetics.* 23 avr 2008;2(2):87-90.

18. Krakow D, Robertson SP, King LM, Morgan T, Sebald ET, Bertolotto C, et al. Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation and skeletogenesis. *Nat Genet.* avr 2004;36(4):405-10.
19. Lu J, Lian G, Lenkinski R, De Grand A, Vaid RR, Bryce T, et al. Filamin B mutations cause chondrocyte defects in skeletal development. *Hum Mol Genet.* 15 juill 2007;16(14):1661-75.
20. Huber C, Oulès B, Bertoli M, Chami M, Fradin M, Alanay Y, et al. Identification of CANT1 mutations in Desbuquois dysplasia. *Am J Hum Genet.* nov 2009;85(5):706-10.
21. Thiele H, Sakano M, Kitagawa H, Sugahara K, Rajab A, Höhne W, et al. Loss of chondroitin 6-O-sulfotransferase-1 function results in severe human chondrodysplasia with progressive spinal involvement. *Proc Natl Acad Sci USA.* 6 juill 2004;101(27):10155-60.
22. Guo MH, Stoler J, Lui J, Nilsson O, Bianchi DW, Hirschhorn JN, et al. Redefining the progeroid form of Ehlers-danlos syndrome: Report of the fourth patient with *B4GALT7* deficiency and review of the literature. *Am J Med Genet.* août 2013;n/a-n/a.
23. Ritelli M, Dordoni C, Cinquina V, Venturini M, Calzavara-Pinton P, Colombi M. Expanding the clinical and mutational spectrum of B4GALT7-spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2017;12(1):153.
24. Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers–Danlos Syndrome Associated with Glycosaminoglycan Abnormalities. In: Halper J, éditeur. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cité 20 juin 2019]. p. 145-59. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7893-1_10
25. Sempé M. Croissance somatique. Tables de référence et courbes des itinéraires. Garçon. Filles. SERONO. 1998.
26. Explorations biologiques endocriniennes [Internet]. Centre de référence de la croissance et du développement. 2013 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://crmerc.aphp.fr/explorations-biologiques-endocriniennes/>
27. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ispad.org/>
28. idf-ispad_guidelines_2011_0.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: https://cdn.ymaws.com/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/idf-ispad_guidelines_2011_0.pdf
29. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care.* janv 2019;42(Supplement 1):S13-28.
30. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr.* janv 1990;44(1):45-60.
31. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2019;14(1):1.
32. pnds_-_rasopathies_syndromes_de_noonan_cardio-facio-cutane_et_apparentes.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/pnds_-_rasopathies_syndromes_de_noonan_cardio-facio-cutane_et_apparentes.pdf
33. Pinto G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Samara-Boustani D, Baujat G, Fresneau L, et al. Efficacy and Safety of Growth Hormone Treatment in Children with Hypochondroplasia: Comparison with an Historical Cohort. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(6):355-63.
34. Achondroplasie_FR_fr_HAN_ORPHA15.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/Achondroplasie_FR_fr_HAN_ORPHA15.pdf
35. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body

- mass index in a European cohort. *Am J Med Genet Part A*. août 2018;176(8):1723-34.
36. van der Steen M, Lem AJ, Van der Kaay DCM, Hokken-Koëlega ACS. Puberty and Pubertal Growth in GH-treated SGA Children: Effects of 2 Years of GnRHa Versus No GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2005-12.
 37. Fuqua JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2013;98(6):2198-207.
 38. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner E, Støvring H, Olsen J, et al. Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019;33(1):70-8.
 39. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, et al. Age of Menarche in a Longitudinal US Cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. août 2018;31(4):339-45.
 40. hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf
 41. Masson E. Croissance normale staturopondérale [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/199372/croissance-normale-staturponderale>
 42. Sandler-Wilson C, Wambach JA, Marshall BA, Wegner DJ, McAlister W, Cole FS, et al. Phenotype and response to growth hormone therapy in siblings with B4GALT7 deficiency. *Bone*. juill 2019;124:14-21.
 43. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *European Journal of Endocrinology*. févr 2016;174(2):P1-9.
 44. Stochholm K, Kiess W. Long-term safety of growth hormone-A combined registry analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(4):515-28.
 45. Hormone de croissance synthétique (somatotropine) : suivi de la tolérance à long terme de ces médicaments - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Hormone-de-croissance-synthetic-somatropine-suivi-de-la-tolerance-a-long-terme-de-ces-medicaments-Point-d-information>
 46. Miller BS, Rosenfeld RG. Monitoring rhGH Safety: rhGH Registries, SAGhE and Future Needs. *Pediatr Endocrinol Rev*. sept 2018;16(Suppl 1):150-61.
 47. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel J-C, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2017;102(5):1661-72.
 48. Garandeau P. L'OBÉSITÉ INFANTILE Que fait-on pour la prévenir. :15.
 49. Tezier A. Diabète à l'âge pédiatrique à La Réunion: description des caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des enfants et adolescents au moment du diagnostic. :78.
 50. Mandereau-Bruno L. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. *Disparités territoriales et socio-économiques*. 2017;6.
 51. Favier F, Jaussent I, Moullec NL, Debussche X, Boyer M-C, Schwager J-C, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Réunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. mars 2005;67(3):234-42.
 52. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-

- Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-97.
53. Toumba M, Bacopoulou I, Savva SC, Skordis N. Efficacy of Combined Treatment with Growth Hormone and Gonadotropin Releasing Hormone Analogue in Children with Poor Prognosis of Adult Height. *INDIAN PEDIATRICS*. 2007;44:6.
 54. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2000;85(2):619-22.
 55. Naissances et décès sont stables en 2017 - Insee Flash Réunion - 148 [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3704706>
 56. Département de La Réunion (974) – COG | Insee [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/cog/departement/DEP974-la-reunion>
 57. Les Réunionnais plus petits que les Métropolitains [Internet]. Clicanoo.re. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: https://www.clicanoo.re/Societe/Article/2010/12/27/Les-Reunionnais-plus-petits-que-les-Metropolitains_161054
 58. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic Evaluation of Short Stature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. sept 2014;99(9):3080-92.
 59. Carte interactive de l'île et plans avec trajets à la Réunion [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.mackoo.com/reunion/cartes.htm>
 60. Jones KL, Schwarze U, Adam MP, Byers PH, Mefford HC. A homozygous *B3GAT3* mutation causes a severe syndrome with multiple fractures, expanding the phenotype of linkeropathy syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part A*. nov 2015;167(11):2691-6.
 61. Alyson__Université de La Réunion.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: https://www.univ-reunion.fr/fileadmin/Fichiers/pole_egalite/Ressources_documentaires/Alyson__compress_.pdf
 62. M.A. Grand Raid des Joëlettes: Jimmy Nayagom fait le bilan de son parcours [Internet]. Zinfos 974, l'info de l'île de La Réunion. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: https://www.zinfos974.com/Grand-Raid-des-Joelettes-Jimmy-Nayagom-fait-le-bilan-de-son-parcours_a120304.html
 63. Les stades de Tanner. [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <http://puberte-precoce.blogspot.com/2012/03/les-stades-de-tanner.html>

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

A Study on Larsen Syndrome of Reunion Island Patients' Statural Growth
Growth hormone treatment response and tolerance analysis

Abstract :

Introduction: Larsen syndrome of Reunion Island is a rare skeletal dysplasia endemic to the island. Patients suffer from facial dysmorphism, articular dislocations due to ligament hypermobility and a severe retarded physical development. It is caused by a homozygous mutation in the $\beta 4GALT7$ gene, which encodes for the enzyme galactosyltransferase. This enzyme participates in proteoglycans synthesis, which form parts of the extracellular matrix. The growth of these patients still needs to be better understood. This study aims to analyse the physical development of Larsen syndrome patients based on the largest group possible, as well as evaluate their response and tolerance to growth hormone treatment.

Method: It is an observational retrospective cohort study and monocentric on 37 patients in Reunion, from 1927 to 2020. Inclusion criteria are both clinical and genetic. The $\beta 4GALT7$ gene was studied using Sanger sequencing.

Results: 37 patients were considered in 2020. The average adult size of Larsen syndrome patients is 127.1 cm (-8 DS) +/- 10.4 (literally 114-139 [-10 to -6 DS]) and 120.6 cm (-7,5 DS) +/- 7.6 (literally 110-134.5 [-9.5 à -5 DS]) respectively, for men (n=4) and women (n=8). With hormone growth treatment, the average adult size is 137.4 cm (-6 DS) +/- 10.1 (literally 121-146 [-9 to -4,5 DS]) and 125 cm (-7 DS) +/- 14 (literally 101-135 [-11 to -5 DS]) respectively, for men (n=5) and women (n=5). From a clinical point of view, one girl had worsened scoliosis, but also progressed after stopping growth hormone treatment. From a biological point of view, two patients have developed type 2 diabetes after stopping growth hormone treatment and some of them have shown anomalies in their lipid screen.

Conclusion: Larsen syndrome of Reunion Island patients suffer from a severe retarded physical development, that should benefit from endocrinological exploration. Growth hormone treatment may be discussed with the child and family in order to improve adult size prognosis and body composition. Growth development, growth rate and puberty must be monitored closely.

Disciplines: pediatric endocrinology, genetics

Keywords : Larsen syndrome of Reunion Island, statural growth, growth hormone, puberty, rare skeletal dysplasia, linkeropathy

Étude de la croissance staturale de la cohorte réunionnaise
de patients atteints du syndrome de Larsen de La Réunion.
Analyse de la réponse et tolérance
au traitement par hormone de croissance

Résumé :

Introduction : Le Syndrome de Larsen de La Réunion est une dysplasie squelettique rare, endémique de l'île. Les patients ont une dysmorphie faciale, des luxations articulaires par hyperlaxité ligamentaire et un retard statural sévère. Il est dû à une mutation homozygote du gène $\beta 4GALT7$ qui code pour une enzyme, la galactosyltransférase I. Elle est impliquée dans la synthèse des protéoglycanes qui sont des composants de la matrice extra-cellulaire. La croissance de ces patients est mal connue. L'objectif de cette étude est d'analyser la croissance staturale de la plus grande cohorte de Larsen de La Réunion, ainsi que d'évaluer le traitement par hormone de croissance et la tolérance.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique sur l'île de La Réunion, de 1927 à 2020. Les critères d'inclusion sont cliniques et génétiques. Le gène $\beta 4GALT7$ a été étudié par le séquençage Sanger.

Résultats : 37 patients ont été inclus en 2020. La taille moyenne adulte des Larsen de La Réunion est de 127,1 cm (-8 DS) +/- 10,4 (114-139 soit -10 à -6 DS) et de 120,6 cm (-7,5 DS) +/- 7,6 (110-134,5 soit -9,5 à -5 DS) respectivement pour les hommes (n=4) et les femmes (n=8). Sous hormone de croissance, elle est de 137,4 cm (-6 DS) +/- 10,1 (121-146 soit -9 à -4,5 DS) et 125 cm (-7 DS) +/- 14 (101-135 soit -11 à -5 DS) respectivement pour les hommes (n=5) et les femmes (n=5). Sur le plan clinique, une fille a eu une aggravation de scoliose qui a continué à progresser après l'arrêt du traitement. Sur le plan biologique, deux ont développé un diabète de type 2 post arrêt du traitement et certains ont eu des anomalies au bilan lipidique.

Conclusion : Les patients Larsen de La Réunion présentent un retard statural sévère qui doit bénéficier d'une exploration endocrinologique. Un traitement par hormone de croissance peut être discuté avec la famille et l'enfant pour améliorer le pronostic de taille finale et la composition corporelle. La croissance, les vitesses de croissance et la puberté doivent être surveillées régulièrement.

Disciplines : endocrinologie pédiatrique, génétique

Mots clés : Larsen de La Réunion, croissance staturale, hormone de croissance, puberté, dysplasie squelettique rare, linkéropathies
