

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Constantine Salah Boubnider

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES
DEPARTEMENT DE MEDECINE

THESE

En vue de l'obtention du
Grade de Docteur en Sciences Médicales

**RETARD DE LA CROISSANCE PUBERTAIRE :
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET ETIOLOGIQUES
DES CAS ORIENTES VERS LA CONSULTATION
D'ENDOCRINOLOGIE DE CONSTANTINE.**

Soutenue publiquement le 05/09/2017 par

DR Boudaoud-Loucif Khalida

Maitre-assistante en Endocrinologie-CHU Benbadis de Constantine
Faculté de médecine, Université Salah Boubnider de Constantine

Devant le jury composé de

Président : A. BENSENOUCI. Professeur, Faculté de médecine, Université Alger1

Directeur de Thèse : M. SEMROUNI. Professeur, Faculté de médecine, Université Alger 1

Examineurs : Z. ARBOUCHE. Professeur, Faculté de médecine, Université Alger 1

N. KESRI. Professeur, Faculté de médecine, Université Alger 1

Z. BOUDERDA. Professeur, Faculté de médecine de Constantine

Année universitaire 2016-2017

Je dédie cette thèse

A mes parents, pour l'éducation qu'ils m'ont donnée,

A mon époux RABAH, pour son soutien, sa patience, ses encouragements et pour sa générosité à mon égard,

A mes frères Zinneddine, Amine et Sofiane pour leur aide et leur encouragement,

A ma sœur Hind, pour son aide, sa disponibilité et sa générosité

A mes frères et sœurs, Khaled, Soumya et Assia, pour toute l'affection dont ils m'entourent,

A mes nièces et neveux, particulièrement Chemeseddine, Yousra et Insaf

A ma belle famille, pour le soutien moral qu'elle m'a apportée,

A la mémoire de mon oncle, M. Boufekhed, en hommage à sa grande culture, qu'il repose en paix,

A la mémoire de mon amie, le Dr Mezhoud Malika, anatomopathologiste, en hommage à son savoir et sa grande générosité, qu'elle repose en paix,

A la mémoire d'Ibtissem et de Lamis, deux de mes malades décédées dans les suites opératoires, qu'elles reposent en paix,

A tous mes malades, pour leur soutien moral et leurs prières pour moi, qu'Allah puisse leur porter rétablissement et paix.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier monsieur le professeur **A.Bensenouci**, qui a aimablement accepté de présider la soutenance de cette thèse, pour ses encouragements et ses conseils judicieux.

Je remercie vivement les membres de l'honorable jury, les professeurs **Z.Arbouche**, **N.Kesri** et **Z.Bouderda**, d'avoir accepté d'évaluer cette thèse, leur contribution est un immense enrichissement pour moi.

Mes plus vifs remerciement vont au **Pr Semrouni Mourad**, qui accepté d'encadrer ma thèse, son aide et sa contribution ont été salutaires dans le moment le plus difficile de ma carrière professionnelle.

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

REMERCIEMENTS

Je remercie du fond du cœur, le **PR Mounia Belkadi** (Service d'Epidémiologie, CHUC), pour sa contribution et pour l'aide morale qu'elle m'a apportée. Son intelligence et sa compétence, dans plusieurs domaines, forcent l'estime et le respect pour elle.

Je remercie sincèrement le **PR S. Laouamri** (Service d'Epidémiologie, Sétif) de m'avoir initiée à la bio-statistique. Il a fait preuve d'une grande patience et d'une grande gentillesse à mon égard.

Les personnes dont les noms suivent, sont vivement remerciées du rôle essentiel qu'elles ont joué :

Dr **K. Benmébarek** du laboratoire d'hormonologie, pour sa contribution dans les explorations hormonales,

Dr **N. Benachour**, pour l'aide qu'elle m'a apportée dans les explorations cytogénétiques,

Dr **K. Sifi** du laboratoire de Biochimie, pour ses précieux conseils dans le domaine de la génétique moléculaire,

Dr **Beddar** et Dr **F. Zirkout** du laboratoire d'anatomie pathologique, pour leur aide apportée dans la réalisation des planches histologiques,

Dr **Roustila** et Dr **Sellahi** du service de pédiatrie, pour la confiance qu'elles m'ont faite en me confiant certains de leurs patients,

Dr **N. Djeghri** du service de Cardiologie, pour la réalisation de l'échocardiographie,

Toute l'équipe de l'unité de cytogénétique et de biologie moléculaire, pour leur collaboration. Je cite particulièrement le Dr Abadi et le Dr Hannachi.

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

17OHP: 17 Hydroxyprogestérone

AA: Acide Aminé

Ac anti-TPO: Anticorps anti-peroxydase

Ac: Anticorps

ACTH: Adrenocorticotrophin Hormone

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Afssaps: Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

Ag: Antigène

Am I : Aménorrhée primaire

AML: Acute Leukemia Myeloid

AMPC: Adénosine Mono Phosphate cyclique

Ao: Age Osseux

AP-1: Activator Protein 1

APECED: Autoimmune PolyEndocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy

ARN: Acid Ribonucléique

ATF 2: Activating Transcription Factor 2

ATP: Adénosine Tri Phosphate

BMI: Body Mass Index ou indice de masse corporelle

CBF α 1: Core-Binding Factor alpha 1

CCC: Cassure de la Courbe de Croissance

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CRH: Corticotrophin Releasing Hormone

Delta-4 A: Delta-4 Androstenedione

DHA: Déhydroépiandrostérone

DHT: Dihydrotestostérone

DS: Diabète Sucré

DSD : Disorders of Sex Development

E₁ : Estrone

E₂ : Œstradiol ou 17- β Œstradiol

EFLA: Enzyme Linked Fluorescent Assay

EGR1: Early Growth Response 1

EP: Oestroprogestatifs

F: Féminin

FGFR1: Fibroblast Growth Factor Receptor 1
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization
FMR 1: Fragile site Mental Retardation gene 1
FSH: Folliculin Stimulating Hormone
F-T3: Free Tri-iodothyronine
F-T4: Free Tetra-iodothyronine
GABA: Gamma Amino Butyric Acid
GH ou STH: Growth Hormone ou Somatotrophin Hormone
GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone
GPR54: G Protein-coupled Receptor 54
GPR73L1: G-Protein-Coupled Receptor 73 Like1
HCG: Hormone Chorionique Gonadotrope
HCO: Hypogonadisme Central Organique
HCS: Hyperplasie Congénitale des Surrénales
HF : Hypogonadisme Fonctionnel
HGPO: Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
HHE: Hypogonadisme Hypogonadotrophique Electif
Hi: Hypoglycémie insulinique
IA: Insensibilité périphérique aux Androgènes
IAH: Insuffisance Antéhypophysaire
IAHD: insuffisance antéhypophysaire dissociée
IM: intramusculaire
IRC: Insuffisance Rénale Chronique
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
IV: intraveineux
LH: Luteinizing Hormone ou Hormone lutéale
LHRH ou GnRH: Gonadotrophin ou Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
M: Masculin
MRKH: syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser
Nelf: Nasal embryonic LHRH factor
Obs: Observation
OGE: Organes Génitaux Externes
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man
OR: Odds Ratio
PC: Périmètre Crânien

Pds: poids
PHA: PhytoHemagglutinine
PHM: Pseudo Hermaphrodisme Masculin
POF: Premature Ovarian Failure
POMC: Pro-Opio-Mélanocortine
PRL: Prolactine
PROK2: Prokineticin-2
PROKR2: Prokineticin Receptor-2
PTPN 11: Protein-Tyrosin Phosphatase Nonreceptor type 11
RAo: Retard de l'Age osseux
Rc: Récepteur cytosolique
RC: Retard de Croissance
RCC: Retard de Croissance Constitutionnel
RCIU: Retard de Croissance Intra Utérin
RM: Retard de Maturation
RP: Retard Pubertaire
RR : Risque Relatif
RS: Retard Statural
Rx: Radiographie
SA: Semaine d'Aménorrhée
SC: sous cutané
SDHEA: Sulfate de Déhydroepiandrosterone
SF: Souffrance Foetale
SHBG: Sex Hormone Binding Globulin
SNC: Système Nerveux Central
S₀: Synacthène immédiat
STV: Selle Turcique Vide
T: Testosterone
TBG: Thyroxin Binding Globulin
TDM: Tomodensitométrie
TRH: Thyroid Releasing Hormone
TSH: Thyroid Stimulating Hormone ou Hormone Thyroïdienne
UCR: Uréthrocystographie rétrograde
V3: Volume

Résumé

L'objectif de ce travail est d'identifier les causes du retard pubertaire et d'étudier ses caractéristiques cliniques et étiologiques.

L'étude est de type prospective de 125 cas de retard pubertaire orientés à la consultation d'Endocrinologie du CHU de Constantine de janvier 2000 à janvier 2010. Chaque patient a bénéficié d'un examen clinique complet, d'un bilan hormonal gonadotrope et thyroïdienne et d'un âge osseux (Radiographie de la main interprétée selon l'atlas de Greulich et Pyle).

Le caryotype standard est le seul test génétique réalisé pour le diagnostic des anomalies de nombre et certaines anomalies de structure chromosomiques.

L'âge des patients est de $18,4 \pm 4,51$ ans. Ils sont 66 garçons et 59 filles. Le développement pubertaire spontané est au stade 1 de Tanner pour 71 % d'entre eux, 24 % des patients présentent un désordre du développement sexuel. Le retard de l'âge osseux concerne 78 % des patients. La taille prédite calculée selon Bailey et Pineau, est inférieure à 150 cm pour 22 % des patients.

Les patients sont réparti en 5 groupes étiologiques : **G1** = Hypogonadismes Hypergonadotrophiques (HH), 22 % des cas. **G2** = Hypogonadismes Hypogonadotrophiques électifs (HHE), 24 % des cas. **G3** = Insuffisances Antéhypophysaire (IAH), 22 % des cas.

G4 = Retards de Maturation (RM) englobant hypogonadismes fonctionnels secondaires à une maladie chronique, 19 % des cas et Retards constitutionnels de la croissance (RCC), 6 % des cas. **G5** = Aménorrhées primaires (AmI) avec 5 % des cas.

Deux cas, sont difficiles à classer, 1 syndrome de Noonan sans augmentation des gonadotrophines et 1 syndrome d'Hypoplasie des cellules de Leydig.

L'HH est plus fréquent chez la fille (19 filles vs 9 garçons, $p < 0,01$). L'hypogonadisme hypogonadotrophique, fonctionnel et organique, est plus fréquent chez les garçons (56 garçons vs 35 filles, $p < 0,05$).

Le retard statural et la petite taille sont retrouvés dans 70,4 % des cas, il est 3 fois plus profond dans le groupe RM par rapport au groupe HHE. Le déficit pondéral est retrouvé dans 30% des cas, il est 3 fois plus fréquent dans les groupes RM et IAH.

Les patients avec RM et IAH présentent plus fréquemment un morphotype infantile, un retard statural harmonieux et un déficit pondéral. Les patients avec HHE présentent plus fréquemment une taille normale ou grande, un poids normal ou en excès avec répartition gynoïde de la graisse et une macroskelie.

Les patients avec un HH et un HHE présentent une adrénarchie et un retard de l'âge osseux moins sévère. La cryptorchidie et microphallus avec testicules hypotrophiques, signent un hypogonadisme organique congénital. Une aménorrhée primaire avec grande taille doit faire rechercher un PHM.

En conclusion, le RP est encore mal dépisté en Algérie, expliquant l'âge avancé des patients consultants et le taux faible des RCC. Les conséquences de ce retard dans le dépistage sont considérables sur la santé, sur la vie psychosociale et sur la vie éducative.

La pratique du caryotype et de l'IRM doivent être plus accessibles, et la mise au point des tests génétiques biomoléculaires devrait être envisagée dans un avenir proche pour un diagnostic étiologique plus précis de l'hypogonadisme. La génétique médicale est une autre discipline à développer en Algérie.

Mots clés : Retard pubertaire, Hypogonadisme Hypergonadotrophique, Hypogonadisme Hypogonadotrophique, Infantilisme, Difficultés scolaires, Problèmes psychosociaux.

Abstract

The objective of this work is to identify the causes of the puberty delay and to study its clinical and etiologic characteristics.

It's a prospective study of 125 cases of pubertal delay (PD) oriented to the Endocrinology consultation of the CHU of Constantine from January 2000 to January 2010.

Each patient underwent a complete clinical examination, a gonadotropic and thyrotropic hormonal test and bone age (X-ray of the hand interpreted according to the Greulich and Pyle atlas).

Standard karyotype is the only genetic test performed for the diagnosis of number abnormalities and some chromosomal structure abnormalities.

The age of the patients is 18.4 ± 4.51 years. There are 66 boys and 59 girls. Spontaneous pubertal development is in Stage 1 of Tanner for 71% of them, 24 % of patients have a disorder of sexual development. Delay of the bone age concerns 78 % of the patients. The predicted size calculated according to Bailey and Pineau, is lower 150 cm at 22 % of cases.

The patients are distributed in 5 etiologic groups: **G1** = Hypergonadotropic Hypogonadisms (HH), 22 % of cases. **G2** = Elective Hypogonadotropic Hypogonadisms (EHH), 24% of cases. **G3** = Anterior pituitary insufficiencies (API), 22 % of cases. **G4** = Delays of Maturation (DM), including secondary functional hypogonadisms to a chronic disease with 19 % of cases and constitutional delays of the growth (RDC) with 6 % of cases. **G5** = Primary Amenorrheas, 5 % of cases.

Two cases are difficult to classify: 1 Noonan syndrome without increases of gonadotropins and 1 disorder of androgen synthesis (Leydig cells hypoplasia).

HH is more frequent in girls (19 girls vs 9 boys $p < 0,01$). Functional and organic hypogonadotropic hypogonadism is more frequent in boys (56 boys vs 35 girls $p < 0,05$).

The statural delay and small size are found in 70.4% of cases, it's 3 times more severe in the DM group than in the EHH group. Patients with weight deficit account for 30 % of cases, it's 3 times more common in the DM and API groups.

Patients with DM and API more frequently exhibited an infantile morphotype, harmonious statural delay and weight deficit. EHH is related to a normal or large size, normal or excess weight with gynoid fat distribution and macroskelia.

Adrenarche is more present, with less severe bone age delay, in patients with HH and EHH.

The presence of cryptorchidism, microphallus and hypotrophic testicles strongly suggests a congenital organic hypogonadism. A primary amenorrhea with big size has to make look for a male pseudohermaphroditism.

In conclusion, the DP is still badly detected in Algeria, explaining the advanced age of patients and the low rate of the RDC. The consequences of this delay in screening are considerable on health, psychosocial life and educational life.

Karyotype and MRI must be more accessible, and the development of the molecular genetic tests should be envisaged in a near future for a more precise etiologic diagnosis of hypogonadism. Medical genetics is another discipline to be developed in Algeria

Keywords : Puberty Delay, Hypergonadotropic Hypogonadism, Hypogonadotropic Hypogonadism, Infantilism, School Difficulties, Psychosocial Problems.

TABLE DES MATIERES

Page

I. INTRODUCTION	1
II. PROBLEMATIQUE	4
III. OBJECTIFS	6
IV. REVUE DE LA LITTERATURE	
IV. I. PUBERTE NORMALE : RAPPEL CLINIQUE ET PHYSIOLOGIQUE	7
IV. II. BASES PHYSIOLOGIQUES DU RETARD PUBERTAIRE	11
IV.III. RETARD PUBERTAIRE	
1. DEFINITION DU RETARD PUBERTAIRE	12
2. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE RETARD PUBERTAIRE	12
2.1. Hypothèse physiopathologique	12
2.2. Etiopathogénie	13
2.2.1. Retard constitutionnel de la puberté	13
2.2.2. Retard pubertaire et facteur nutritionnel	14
2.2.3. Retard pubertaire et facteurs de croissance endocriniens	15
2.2.4. Retard pubertaire et autres facteurs de croissance	17
2.2.5. Retard pubertaire et leptine	18
2.2.6. Retard pubertaire et inhibine	19
2.2.7. Retard pubertaire par atteinte hypothalamo-hypophyso-gonadique	20
3. CAUSES DU RETARD PUBERTAIRE	26
3.1. Retard constitutionnel de la croissance et de la maturation pubertaire	27
3.2. Maladies chroniques endocriniennes	30
3.2.1. Hypothyroïdie	30
3.2.2. Déficit en hormone de croissance	31
3.2.3. Syndrome de Laron	31
3.2.4. Hypercorticisme	32
3.3. Maladies chroniques non endocriniennes	32
3.3.1. Mucoviscidose	32
3.3.2. Anorexie mentale	34
3.3.3. Sport de compétition	35
3.3.4. Carence iodée	36
3.3.5. Carence en zinc	36

3.3.6. Autres	36
3.4. Hypogonadisme hypogonadotrophique permanent ou organique	37
3.4.1. Hypogonadisme hypogonadotrophique congénital	37
3.4.1.1. Déficit gonadotrope isolé	38
3.4.1.2. Déficit gonadotrope associé à d'autres anomalies	41
3.4.1.3. Déficits hypophysaires multiples congénitaux	48
3.4.2. Hypogonadisme hypogonadotrophique acquis	50
3.4.2.1. Tumeurs	50
3.4.2.2. Hypogonadisme central iatrogène	52
3.4.2.3. Maladies infiltratives	52
3.5. Hypogonadisme hypergonadotrophique	52
3.5.1. Hypogonadisme hypergonadotrophique congénital	53
3.5.1.1. Chez le garçon	
Syndrome de Klinefelter	53
Mâle XX	54
Syndrome de Noonan	54
Dysgénésies gonadiques	55
Blocs sur la synthèse de la testostérone	57
Insensibilité périphérique aux androgènes	59
Syndrome de régression testiculaire ou Anorchidie	61
Mutations du gène codant pour le récepteur de la LH	61
Mutations du gène codant pour le récepteur de FSH	62
3.5.1.2. Chez la fille	
Syndrome de Turner	62
Dysgénésie gonadique pure	65
Mutations du gène codant pour le récepteur de la FSH	65
Mutations du gène codant pour le récepteur de LH	65
Syndromes malformatifs	66
Syndrome de Noonan	68
Blocs sur la synthèse de l'œstradiol	68
3.5.2. Hypogonadisme hypergonadotrophique acquis	68
3.6. Aménorrhées primaires	69
3.6.1 Aménorrhées primaires avec hyper androgénie	69
3.6.2 Aménorrhées primaires isolées	70
4. RETENTISSEMENT DU RETARD PUBERTAIRE	72
4.1. Retentissement osseux	72
4.2. Retentissement psychosocial	74

V. PATIENTS & METHODES

V.I.PATIENS

1. RECRUTEMENT DES PATIENTS	76
2. QUESTIONNAIRE	77

V.II MÉTHODES

1. Type d'étude	77
2. Instruments de mesures anthropométriques	78
3. Evaluation de l'état nutritionnel	78
4. Evaluation de la croissance staturo-pondérale	78
5. Evaluation de la maturation osseuse	79
6. Evaluation de l'adrénarche et de la maturation pubertaire	79
7. Exploration hormonale	80
8. Exploration morphologique	85
9. Exploration génétique	85
10. Bilan de retentissement psychosocial et éducationnel	86
11. Etude statistique	86
12. CRITERES DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DU RETARD PUBERTAIRE	87

V. III. DEROULEMENT DU TRAVAIL

1. ETAPE 01 : RECRUTEMENT ET EXPLORATION DES PATIENTS	89
2. ETAPE 02 : SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES	90
3. ETAPE 03 : ETABLISSEMENT D'UN ARBRE DECISIONNEL DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DU RP	92

VI. RESULTATS

1. PATIENTS

1.1 Mode de recrutement des patients	93
1.2 Origine et résidence des patients	93
1.3 Sexe	93
1.4 Age chronologique ou civil	94

2. REPARTITION ETIOLOGIQUE GENERALE

97

3. REPARTITION ETIOLOGIQUE SELON LE SEXE

98

4. DONNEES ANAMNESTIQUES

4.1 Consanguinité parentale	100
4.2 Répartition étiologique selon les cas similaires dans la famille	100
4.3 Retard pubertaire parental	100
4.4 Antécédents périnataux	101

4.5 Retard de développement psychomoteur et retard mental	101
4.6 Cassure de la courbe de croissance	104
5. DONNEES CLINIQUES	
5.1 Taille	104
5.2 Poids	105
5.3 Autres mesures anthropométriques	106
5.4 Adrénarchie	110
5.5 Puberté	112
5.6 Malformations	115
5.7 Dysmorphie	116
5.8 Epilepsie	116
5.9 Céphalées	116
6. DONNEES PARACLINIQUES	
6.1 Age osseux	118
6.2 Dysimmunité	120
6.3 Albumine	120
6.4 Axe gonadotrope	120
6.5 Axe corticotrope	127
6.6 Axe somatotrope	128
6.7 Caryotype	129
6.8 Echographie pelvienne	130
6.9 Tomodensitométrie	131
6.10 Imagerie par résonnance magnétique	131
7. CLASSIFICATION ET ETUDE DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PAR GROUPE ETIOLOGIQUE	
7.1. Hypogonadismes hypergonadotrophiques	133
7.1.1. Hypogonadismes hypergonadotrophiques féminins	133
7.1.2. Hypogonadismes hypergonadotrophiques masculins	142
7.1.3. Hypogonadismes difficiles à classer	146
7.2. Hypogonadismes hypogonadotrophiques organiques	151
7.2.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques électifs	151
7.2.1.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques électifs isolés	151
7.2.1.2. Hypogonadismes hypogonadotrophiques électifs syndromiques	155
7.2.2. Insuffisances antéhypophysaires	161
7.2.2.1. Insuffisances antéhypophysaires congénitales	161
7.2.2.2. Insuffisances antéhypophysaires acquises	170

7.3. Hypogonadismes hypogonadotrophiques fonctionnels	175
7.3.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques secondaires à une Endocrinopathie	176
7.3.2. Hypogonadismes hypogonadotrophiques secondaires à une maladie générale	180
7.3.3. Retard constitutionnel de la croissance	185
7.4. Aménorrhées primaires	187
7.5. Hypogonadismes associés à des pathologies particulières	190
7.6. Désordre de développement sexuel	191
8. BILAN DE RETENTISSEMENT	192
8.1. Retentissement psychosocial	192
8.2. Retentissement éducationnel et vie professionnelle	192
8.3. Pronostic statural	193
 VII. DISCUSSION	
1. MODE DE RECRUTEMENT	195
2. POPULATION ETUDIEE	195
3. REPARTITION ETIOLOGIQUE GENERALE	196
4. CARACTERISTIQUES ANAMNESTIQUES ETIOLOGIQUES	197
4.1. Antécédents familiaux	197
4.2. Antécédents personnels	198
4.3. Courbe de croissance	198
4.4. Evaluation du carnet de santé	199
5. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ETIOLOGIQUES	199
5.1. Histoire de la croissance	199
5.2. Données anthropométrique	200
5.3. Adrénarchie	202
5.4. Développement pubertaire	203
5.5. Syndrome dysmorphique et malformatif	206
5.6. Anomalies neurologiques	207
6. CARACTERISTIQUES PARA CLINIQUES ETIOLOGIQUES	207
6.1. Age osseux	208
6.2. Dysimmunité	210
6.3. Albumine plasmatique	211
6.4. Hormones sexuelles périphériques	212
6.5. Gonadotrophines	213
6.6. Tests de stimulation de l'axe gonadotrope	214

6.7. Sulfate de Déhydroepiandrosterone (SDHEA)	216
6.8. Axe corticotrope	216
6.9. Axe somatotrope	218
6.10. Données de l'échographie pelvienne	220
6.11. Données de l'imagerie : IRM ou TDM, la quelle choisir ?	221
7. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARA CLINIQUES DES FORMES ETIOLOGIQUES	222
7.1. HYPOGONADISMES PERIPHERIQUES	222
Syndrome de Turner	222
Dysgénésies gonadiques 46 XX	227
Dysgénésies ou agénésies gonadiques 46 XY	227
Dysgénésies gonadiques et rétinite pigmentaire: Syndrome de Bardet Biedl	229
Syndrome de Noonan	229
Désordre de synthèse des androgènes par hypoplasie des cellules de Leydig	230
Anorchidies	231
Syndrome d'insensibilité périphérique aux androgènes	232
Hypogonadisme périphérique post chimio-radiothérapie	235
7.2. HYPOGONADISMES CENTRAUX ORGANIQUES	235
7.2.1. Hypogonadismes centraux électifs	236
7.2.1.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques isolés	236
7.2.1.2. Hypogonadismes hypogonadotrophiques syndromiques	237
7.2.2. Insuffisances antéhypophysaires congénitales	244
7.2.3. Insuffisances antéhypophysaires acquises	252
7.3. HYPOGONADISMES CENTRAUX FONCTIONNELS	256
7.3.1. Hypogonadismes fonctionnels secondaire à une Endocrinopathie	256
7.3.2. Hypogonadismes fonctionnels secondaires à une maladie générale	260
7.3.3. Retard constitutionnel de la croissance	265
7.4. AMENORRHEES PRIMAIRES	268
7.5. HYPOGONADISMES ASSOCIES A DES PATHOLOGIES PARTICULIERES	272
7.6. Désordre de développement sexuel : Diagnostic étiologique basé sur le caryotype	273
8. CARACTERISTIQUES PRONOSTIQUES & EVOLUTIVES	273
8.1. Problèmes psychosociaux et difficultés scolaires	273

8.2. Pronostic statural	277
8.3. Retentissement osseux	277
VIII. CONDUITE A TENIR DEVANT UN RETARD PUBERTAIRE	278
IX. CONCLUSION	282
X. BIBLIOGRAPHIE & WEBOGRAPHIE	286
XI. ANNEXES	316

I. INTRODUCTION

La puberté est une période privilégiée et importante de la croissance et de la maturation humaine. Des transformations uniques se produisent pendant cette période transitoire entre l'enfance et l'âge adulte.

Elle est faite de séquences d'évènements morphologiques, psychologiques, métaboliques et hormonaux, réalisant dans les deux sexes :

1. la morphogenèse somatique aboutissant au type adulte avec arrêt de la croissance en taille par soudure des cartilages de conjugaison,
2. la maturation sexuelle (maturation d'organes et de fonctions), conduisant à la faculté de procréer,
3. les transformations affectives et psychologiques

La puberté mérite donc d'être étudiée aussi bien sur le plan physiologique que pathologique. Une puberté pathologique est :

- soit précoce, source d'inquiétude car elle peut être liée à un processus tumoral, notamment cérébral, ou compromettre la taille adulte,
- soit retardée entraînant des problèmes d'ordre psychoaffectif ou d'ordre médical, avec parfois des conséquences dramatiques pour l'enfant et sa famille : Infantilisme, Handicap statural, Dévalorisation de soi, Incompétence sociale, Troubles du comportement social...

Nous nous sommes penchés sur ce dernier aspect de la pathologie pubertaire, le retard de la puberté féminine et masculine.

Sur le plan statistique, Le Retard pubertaire (RP) est défini comme le manque total ou presque total de développement des caractères sexuels secondaires à un âge situé au-delà de 2 à 2.5 écarts types (1,2,3,4).

Il s'observe chez 1 à 3 % des enfants (4,5), 97 % des garçons et des filles débutent, normalement, leur puberté respectivement avant l'âge de 14 ans et de 13 ans. Le timing de la puberté varie largement dans la population générale, il est sous l'influence des facteurs génétiques et environnementaux (6).

En pratique médicale actuelle, le retard pubertaire se définit par l'absence des signes pubertaires à partir de l'âge de 13 ans pour la fille et 14 ans pour le garçon. Les critères de diagnostic de Tanner, à savoir l'absence de signes pubertaires à partir de 14 ans pour la fille et de 15 ans pour le garçon, sont de moins en moins appliqués car le début de la puberté normale est de plus en plus précoce (7,8,9). Certains observateurs plaident pour une actualisation de la définition du retard pubertaire dans certains pays développés comme les Etats Unis qui connaissent une avance dans l'âge normal de la puberté (1).

Les causes du retard pubertaire sont multiples, d'ordre général et endocrinien, cela implique une démarche méthodique dans la recherche de l'anomalie causale.

Les troubles du développement pubertaire de causes génétiques sont rares, estimés à 10 % des cas selon Bhagavath. B & al (in10), difficiles à rechercher en pratique médicale courante.

L'évaluation du retard pubertaire continue, de ce fait, à se baser sur l'interrogatoire, l'examen clinique et le suivi. L'observation clinique permet de mieux cerner les causes du retard de la puberté et de mieux établir un pronostic.

On classe habituellement les causes de l'impubérisme en :

- hypogonadisme hypergonadotrophique (d'origine gonadique), représenterait 5 à 10 % des RP chez le garçon et 25 % chez la fille,
- hypogonadisme hypogonadotrophique permanent (d'origine hypothalamo-hypophysaire), serait responsable de 10 % des RP chez le garçon et 20 % chez la fille
- hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel secondaire, entrant dans le cadre d'un retard de maturation générale englobant certaines maladies chroniques endocriniennes (déficit en hormone de croissance, hypothyroïdie, diabète sucré en particulier) et non endocriniennes représentées essentiellement par la malnutrition, les cardiopathies congénitales, l'insuffisance rénale, les anémies chroniques et l'asthme. Il constituerait 20% des RP chez le garçon et 20 % chez la fille.
- hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel simple, il serait la cause du RP dans 65% des cas pour le garçon et 30 % pour la fille.

Le recours aux techniques de génétique et de biologie moléculaire a permis une meilleure connaissance des mécanismes physiologiques du processus pubertaire, ainsi qu'une meilleure connaissance de la physiopathologie du retard de la croissance pubertaire. De plus, l'étude des mutations génétiques chez les patients permet de mieux comprendre les gènes impliqués dans l'infertilité avec des conséquences intéressantes sur les possibilités thérapeutiques de la stérilité ou au contraire, en bloquant ces gènes, on pourrait créer un moyen contraceptif (Layman & al, 2004).

A l'heure actuelle des connaissances, plusieurs anomalies chromosomiques et mutations génétiques sont isolées ou suspectées à différents niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique :

1. au niveau hypothalamique : le gène KAL1 responsable du syndrome de Kallmann De Morsier. Le gène DAX1 associant hypogonadisme et insuffisance surrénale. Les gènes de la Leptine et de ses récepteurs responsables de l'hypogonadisme et de l'obésité avec hyperinsulinisme.

La liste des mutations s'étend vers d'autres gènes tels que LH, FSH, FGF8 ou KAL6 et son récepteur FGFR1 ou KAL2, KAL4 ou Prokineticin 2 (PROK2) et KAL3 ou Prokineticin Receptor 2 (PROKR2), KAL5 ou CHD7, Tachykinin 3 (TAC3) et son récepteur TACR3, Kisspeptin, GPR54, et le facteur NELF.

2. au niveau hypophysaire : le gène du récepteur du GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) dans le déficit gonadotrope isolé, les gènes homeobox (HEXS1) dans la dysplasie septo-optique. Le gène PROP-1 dans l'insuffisance antéhypophysaire congénitale sans malformation hypophysaire. Le gène Pit-1 ou POU1F1 dans les déficits hypophysaires combinés épargnant l'axe gonadotrope et corticotrope, avec ou sans

hypoplasie hypophysaire. Le gène SOX3 dans le déficit hypophysaire isolé ou multiple du garçon avec hypoplasie hypophysaire, posthypophyse ectopique, retard psychomoteur et malformations cérébrales. Le gène LHX3 (Lim Homeobox gene 3) et LHX4 dans les déficits hypophysaires multiples combinés avec malformation hypophysaire.

3. au niveau gonadique : les gènes codant pour les récepteurs des gonadotrophines (FSHR et LHR) et les récepteurs des stéroïdes sexuels (AR en particulier). Les gènes des enzymes de la stéroïdogénèse responsables de déficits de synthèse des hormones sexuelles comme le CYP17 et 19, le HSDAB3 et le SRD5A2, enfin les anomalies portant sur le chromosome X et le gène SRY du chromosome Y.

II. PROBLEMATIQUE

La puberté est un processus de maturation original, permettant le passage à l'âge adulte, il est complexe, de mécanisme physiologique encore mal élucidé. C'est la sécrétion pulsatile des gonadotrophines, par le levé de son inhibition, qui déclenche la puberté. Cependant le primum movens, ainsi que les éléments responsables de ce levé d'inhibition et de la sécrétion pulsatile sont mal cernés et mal compris. Deux hypothèses sont possibles, la 1^{ère} suggère le rôle du système nerveux central par le biais des neurotransmetteurs et des interactions neuro-gliales, actuellement de mieux en mieux connus, la 2^{ème} hypothèse propose l'existence d'un système en dehors du système nerveux, responsable du timing de la puberté.

Le retard pubertaire, souvent associée au retard de la croissance staturale, est à l'origine des problèmes psychologiques et des difficultés à l'adaptation sociale, car l'adolescent tolère mal le décalage dans ce domaine par rapport à ses contemporains.

Non dépisté ou non traité, le retard pubertaire perturbe le phénomène d'accrétion osseuse qui se fait normalement durant la puberté avec comme conséquence l'ostéoporose à l'âge adulte (2,11-18).

L'absence de maturation pubertaire peut certes annoncer un impubérisme organique, mais aussi correspondre à une puberté physiologique différée ou retard pubertaire simple qui constitue un vrai problème de diagnostic différentiel avec l'hypogonadisme hypogonadotrophique isolé. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'éléments cliniques ou biologiques permettant, à coup sûr, de différencier entre ces deux entités, seule l'évolution offre cette garantie.

Dans les pays développés une nouvelle approche diagnostique du retard de la puberté existe, au delà du simple fait de trouver un hypogonadisme hypo ou hypergonadotrophique. Cette approche a pour buts de :

- poser un diagnostic étiologique précis en faisant appel à des explorations cytogénétiques et biomoléculaires, et à la pratique de l'IRM,
- améliorer la prise en charge thérapeutique, par un dépistage précoce et un traitement adapté, afin de palier aux problèmes psychosociaux, d'acquérir une taille finale normale et d'optimiser l'accrétion de la masse osseuse.

La diversité des causes du retard de la croissance pubertaire est telle, qu'une recherche d'éléments cliniques et para-cliniques simples, fiables et peu coûteux, est nécessaire pour orienter vers un diagnostic le plus précis possible.

Enfin l'adolescence est de toute évidence une période importante du développement humain, elle peut offrir les dernières occasions de mettre en œuvre certaines activités destinées à prévenir des problèmes de santé chez l'adulte (19).

En Algérie, l'adolescence a souvent été moins étudiée que les différentes périodes de l'enfance dans le domaine de l'anthropométrie, de la nutrition et de la reproduction.

Le choix du thème n'est donc pas fortuit, le retard pubertaire est très mal documenté, il n'y a pas de données concernant ses caractéristiques épidémiologiques et sa répartition étiologique.

D'autres éléments, relevés de notre pratique médicale courante, viennent renforcer notre idée mobilisatrice :

- ✓ difficultés à tracer l'histoire de la croissance d'un patient depuis sa naissance,
- ✓ certains patients sont orientés tardivement, compromettant leur pronostic statural et sanitaire
- ✓ le diagnostic étiologique du retard pubertaire reste, pour un certain nombre de patients, imprécis par manque de tests génétiques ou par insuffisance de certains tests hormonaux. Le manque de spécialistes en génétique médicale rend la tâche du médecin traitant encore plus difficile.

Partant de la réalité de cette prise en charge des problèmes de la croissance en Algérie, nous avons choisi de mener une étude sur le retard de la croissance pubertaire autour de 7 questions principales :

1. Dans quelles circonstances est diagnostiqué le retard pubertaire (RP) de notre population ?
2. Quelles sont les conditions de son exploration ?
3. Quelle est la répartition étiologique du RP de notre population ?
4. Cette répartition, est-elle différente de celle retrouvée dans la littérature ?
5. Quel est l'apport de la clinique dans l'orientation étiologique du RP ?
6. Quel est le retentissement sur la santé physique et mentale du RP tel qu'il est réellement pris en charge dans notre pays ?
7. Que pourrions-nous proposer comme solutions pour améliorer sa prise en charge ?

III. OBJECTIFS

OBJECTIF PRINCIPAL

Identifier les causes du retard pubertaire.

OBJECTIFS SECONDAIRES

1. **Etudier les caractéristiques cliniques du retard pubertaire,**
2. **Etudier les caractéristiques étiologiques du retard pubertaire,**
3. **Proposer une démarche de diagnostic étiologique adaptée à notre pays.**

IMPACT DE LA RECHERCHE Scientifique, Technique, Socioéconomique, Pédagogique.

Scientifique : Meilleure connaissance sur la physiologie pubertaire et sur la physiopathologie du retard de la puberté. L'étude des différentes causes du RP permettra d'améliorer l'état de santé des jeunes et la prise en charge des retards pubertaires, en dévoilant les facteurs sur lesquels on pourrait agir afin d'atteindre ces buts.

Technique : Plaider pour mettre au point les techniques d'exploration biomoléculaire et génétique dans le bilan des patients avec retard pubertaire nécessitant une telle exploration.

Socio-économique : Permettre un diagnostic et une prise en charge précoce. L'établissement d'un arbre décisionnel, basé essentiellement sur des paramètres cliniques et biologiques simples de grande valeur d'orientation, facilite l'enquête étiologique qui coûtera, sans doute, moins cher à la santé et à la société.

Pédagogique : Nous espérons que ce travail de recherche soit une référence pour les étudiants en médecine, les médecins faisant leur spécialité en endocrinologie ou en pédiatrie, ainsi que les médecins biologistes.

Ils trouveront dans ce travail les dernières données de la littérature sur la puberté et de ses anomalies, les techniques de l'exploration hormonale en particulier les protocoles des tests dynamiques, et enfin un guide pour la prise en charge des malades se présentant à leur consultation pour un retard pubertaire.

IV. REVUE DE LA LITTÉRATURE

IV.I. PUBERTE NORMALE : RAPPEL CLINIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

La puberté normale se caractérise par un ensemble de manifestations cliniques et hormonales qui s'échelonnent sur 2 à 3 ans, sa durée totale est entre 5 et 6 ans (20). Elle commence plus tôt chez la fille, entre 9 et 10 ans, (âge moyen de 10 ans et demi), elle débute chez le garçon entre 10-12 ans (âge moyen de 11 ans et demi) (5,21).

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré l'existence d'une avance séculaire dans le début pubertaire avec des différences raciales, alors que la durée du processus pubertaire et le tempo de la maturation n'ont pas changé. Cela pourrait s'expliquer par l'intervention de facteurs génétiques et environnementaux comme le poids (5,22-29).

La puberté est caractérisée par 4 types de phénomènes, c'est la mise en fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique qui détermine la pubérisation clinique :

1) Modifications corporelles : associant poussée de croissance, modification de la silhouette et des proportions du corps. Le gain statural annuel passe de 5 cm avant la puberté à 8 cm en moyenne (7 à 9 cm) durant le pic de croissance qui survient au milieu de la puberté (25,29,30).

2) Modifications psychiques : modifications du comportement et de la personnalité affective et intellectuelle. De nouvelles préoccupations et responsabilités viennent toucher l'adolescent : aptitude à procréer, choix éducatifs, engagement professionnel, citoyenneté et relations interpersonnelles (19,31,32).

3) Maturation osseuse avec accrétion osseuse importante et augmentation de la masse osseuse. On estime que 26 % de la teneur finale en minéraux osseux sont obtenus durant les 2 ans de l'accrétion osseuse maximale avec un pic à 12,5 ans pour la fille et 14 ans pour le garçon (33). Les œstrogènes, comme les androgènes, ont une double action sur le cartilage de conjugaison des os longs : Stimulation du cartilage entraînant leur croissance et maturation-vieillesse du cartilage entraînant sa soudure et l'arrêt définitif de la croissance (34).

4) Modifications génitales et acquisition de la maturation sexuelle : Cela dépend du bon développement et de la bonne différenciation sexuelle de l'appareil génital durant la vie intra-utérine. En effet, Le développement sexuel chez les mammifères passe par 3 phases : 1] Sexe génétique dès la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde, 2] Sexe gonadique où la gonade indifférenciée se différencie en testicule ou en ovaire, 3] Sexe phénotypique qui est la traduction anatomique apparente du sexe gonadique.

Le facteur génétique n'est pas le seul déterminant du sexe, il y a d'autres facteurs aussi déterminants de l'identité du genre. Il s'agit de l'environnement hormonal prénatal, du facteur social postnatal ainsi que du facteur hormonal post-pubertaire (35).

Plusieurs gènes interfèrent avec le développement sexuel normal par des mécanismes encore mal compris. On dénombre 126 et 84 gènes ciblés respectivement par SRY et SOX9, participant à la détermination du sexe, à la différenciation gonadique, ainsi qu'à la différenciation et au développement des voies génitales internes et externes (36-46). Il s'agit

essentiellement de gène SF1 (Steiroidogenic Factor-1 ou NR5A1), WT1 (Wilms Tumor), DAX1 (DNA sequence driving Adrenal Cortical Cell-Specific Expression), AMH, AMHR (AMH Receptor), AR (Androgen receptor), LH/CG-R (hCG Receptor) et de l'InsL3.

Parallèlement, d'autres facteurs, dits de transcription, sont responsables du développement et de la différenciation hypothalamo-hypophysaire. Ces facteurs sont susceptibles d'être impliqués dans la pathogénie de certains hypopituitarismes.

Il s'agit de Pit-1, Prop-1 (Prophet of Pit1), SF-1, DAX-1, HESX1 ou Rpx (Rathke's pouch homeobox), RIEG ou Ptx (P-Otx ou Otlx1), SOX 2 & 3 (Sex determining Region Y-box 2 & 3), TEF (Thyrotroph Embryonic Factor), GATA2 binding protein T/ebp (Thyroid specific enhancer-binding protein) et bien d'autres (47-54).

Histoire naturelle de la puberté chez le garçon

Le premier signe pubertaire est l'augmentation du volume testiculaire (> 2.5 cm ou 4 ml) précédant celle des organes génitaux externes (verge et scrotum). Le volume testiculaire atteint les 4 ml vers l'âge de 11 (55).

La pilosité axillaire et pubienne est déclenchée par les androgènes surrénaliens et entretenue par la testostérone testiculaire. La pilosité pectorale peut se poursuivre sur une décennie ou plus (56). L'apparition du sésamoïde du pouce, entre l'âge de 12-13 ans, signe habituellement le début de la puberté (57),

Sous l'effet des androgènes, la masse maigre passe de 80-85 % chez l'enfant à 90 % à la fin de la puberté. Alors que la masse grasse diminue de 14.3 %, au stade 1 de Tanner, de 11.2 % au stade 2 de Tanner, pour se stabiliser aux stades 3, 4 et 5 de Tanner (21,58).

L'apparition du comportement sexuel de type masculin est influencée dans une large mesure par l'exposition aux androgènes autour de la naissance. Cette «impression» a été localisée à des zones spécifiques de l'hypothalamus, au niveau de l'aire préoptique, l'action des androgènes au niveau cérébral passe par leur aromatisation en œstrogènes (41,59-61).

Sur le plan hormonal, les taux de testostérone à la naissance se rapprochent de ceux de la fille, recommencent à augmenter entre la 3^{ème} et la 21^{ème} heure postnatale et restent élevés pendant 3 mois à des taux qui se rapprochent de ceux de l'adolescent ou l'adulte. Ils commencent à diminuer à l'âge de 6 mois ou un an et restent bas mais toujours supérieurs à ceux de la fille. A la puberté les concentrations de T augmentent surtout la nuit, augmentent progressivement avec le déroulement de la puberté et atteignent les valeurs de l'adulte à l'âge de 17 ans. Parallèlement à cela, l'AMH diminue brusquement juste avant la puberté, atteint une valeur de 2 à 5 ng/ml qui se maintient pendant la vie adulte, en raison de l'inhibition exercée sur l'expression du gène de l'AMH par la testostérone intra-testiculaire dont le taux augmente fortement durant la puberté (62-65).

La diminution de la testostérone et de LH durant l'enfance est due à une augmentation de la sensibilité hypophysaire au feedback négatif exercé par le testicule, ainsi qu'à la neuro-inhibition centrale de la sécrétion de LHRH (66).

La survenue lors du sommeil de pics importants et concomitants de LH et de testostérone signale le début de la puberté masculine et le système hypothalamo-hypophysaire devient moins sensible au rétrocontrôle négatif. La fréquence des pulses de la testostérone et de la LH augmente avec les stades pubertaires, alors que celle de FSH et de l'inhibine reste constante tout au long du processus pubertaire (56,67-69).

Le principal effet de la testostérone est génomique, elle se fixe sur un récepteur nucléaire, qu'elle partage avec la DHT, et entraîne la transcription d'un nouveau ARN messager et donc une nouvelle protéine qui se déverse dans le cytoplasme.

Ce récepteur protéique des androgènes est codé par un gène situé sur le bras long du chromosome X en position q11-12 (56,70,71), La testostérone possède d'autres effets non génomiques, particulièrement au niveau des cellules de Sertoli, en se liant à des récepteurs situés sur la membrane plasmique cellulaire (72),

Histoire naturelle de la puberté chez la fille

L'appareil génital de la fille est au repos mais pas totalement inactif (3). L'ovaire pré pubère croît en taille et en poids par 3 processus : accumulation dans le stroma de résidus atrétiques, transformation des cellules thécales en stroma, augmentation du volume des follicules antraux avant leur atrésie (73).

Le premier signe pubertaire apparent est le développement mammaire qui se fait sous l'influence des œstrogènes puis de la sécrétion œstro-progestative dès que le cycle devient ovulatoire. L'étude morphologique des ovaires et de l'utérus, particulièrement échographique, semble le meilleur moyen pour déterminer si la puberté a réellement commencé à condition que le matériel soit adéquat et utilisé par un échographiste entraîné. En effet l'intumescence mammaire n'est pas toujours synonyme de puberté évolutive, l'âge osseux n'a pas toujours une bonne corrélation avec le début réel de la puberté et le dosage de l'œstradiol ou le test au LHRH est peu fiable à ce stade (17,74,75).

La pilosité pubienne n'est pas un signe de l'activation de l'axe gonadotrope mais en relation avec l'adrénarchie qui peut se faire en l'absence des gonadotrophines (23,76).

En l'absence de la testostérone, l'augmentation de la masse musculaire est plus faible et la graisse sous cutanée est plus importante chez la fille avec dépôt de graisse sur la moitié inférieure du corps (77). Le sésamoïde du pouce apparaît à l'âge de 10-11 ans, coïncidant habituellement avec le début pubertaire.

Sur le plan hormonal, les androgènes surrénaliens augmentent à l'âge de 6-7 ans, annonçant l'adrénarchie (78,79). L'œstradiol augmente progressivement à la puberté, coïncidant avec le développement mammaire. Les variations cycliques ne commencent que vers le milieu de la puberté, 1 an avant les règles (79). La première étape de la sécrétion cyclique des gonadotrophines correspond à la sécrétion pulsatile de LH lors du sommeil, la progression de la sécrétion de LH est plus rapide chez la fille que chez le garçon (67,79,80,81).

Ontogénèse de la croissance pubertaire

La croissance pubertaire passe par 3 phases, une phase d'accélération, une phase de décélération puis une phase d'arrêt de la croissance. Un gain statural < 2 cm/an avec un âge osseux > 15 ans chez la fille et > 16 ans chez le garçon signent la fin de la croissance (30). L'évolution de cette croissance varie en fonction de la nature de l'hormone sexuelle (82-84).

Trois hormones augmentent à la puberté, les stéroïdes sexuels, la GH et l'IGF1. Le rôle respectif et la séquence d'intervention de ces hormones dans l'accélération de la vitesse de croissance à la puberté ne sont pas bien connus. La croissance pubertaire a été étudiée à partir de modèles cliniques de puberté précoce ou retardée avec ou sans déficit en GH (16,29,85-87). Certaines études ont démontré que l'adrénarchie est responsable d'un pic de croissance mais faible, précédant la puberté (88) et que les androgènes surrénaliens contribuent de façon importante à la maturation osseuse (89). Cet effet été infirmé par d'autres travaux (90).

Par ailleurs, les androgènes non aromatisables, tels que l'oxandrolone et la DHT, accélèrent la croissance chez le garçon avec RP constitutionnel et dans les cas de syndrome de Turner pour l'oxandrolone (34,87,91). Cela prouve l'action directe de la testostérone sur la vitesse de croissance.

La particularité de la sécrétion de GH est son irrégularité, plus la sécrétion est irrégulière (calculée par la méthode de l'entropie rapprochée) plus la croissance linéaire est importante (92).

Les œstrogènes ont donc un rôle majeur dans la maturation osseuse dans les deux sexes. Ils ont une action bi phasique sur la croissance, stimulante à faibles doses et frénatrice à fortes doses. Leur rôle chez le garçon a été clairement étudié dans les situations où l'action des œstrogènes a été supprimée par une mutation des gènes codant pour le récepteur alpha des œstrogènes ou codant pour l'enzyme P-450 aromatasase (gène CYP19) (11,29,87,93).

Les stéroïdes sexuels agissent sur la maturation osseuse par 2 mécanismes : un mécanisme indirect en augmentant les taux de GH mais surtout de l'IGF1 et un mécanisme direct sur l'os et le cartilage de conjugaison. A ce niveau, les hormones sexuelles réduisent l'activité des ostéoclastes, suppriment la sécrétion par les ostéoblastes des facteurs stimulateurs des ostéoclastes tout en augmentant ceux qui inhibent les ostéoclastes (2,16,29,94-96).

Le rôle des androgènes surrénaliens, DHA et sa forme sulfo-conjuguée (SDHEA), responsable de la puberté surrénalienne ou adrénarchie est mal connu. Il semble que leur action passe par leur conversion en stéroïdes sexuels (potentiellement actifs) au niveau de plusieurs tissus, en particulier l'ovaire, le foie et la peau.(76,97). Aucune étude n'a pu isoler de récepteurs pour ces 2 androgènes, mais leur existence est très probable, on suspecte le Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha (PPAR), le Pregnane X Receptor (PXR) et Estrogen Receptor (ER) (97).

Le mécanisme de déclenchement de l'adrénarchie et son rôle dans l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique sont mal élucidés. Une adrénarchie prématurée ou tardive signe un problème de santé et la diminution physiologique du SDHEA avec l'âge signe le vieillissement (97-99).

IV.II. BASES PHYSIOLOGIQUES DU RETARD PUBERTAIRE

L'initiation et la progression du développement pubertaire est le résultat de mécanismes complexes faisant intervenir des signaux à partir de l'environnement extérieur, des gonades, du tissu adipeux et surtout de l'hypothalamus. L'hypothalamus est le lieu où convergent les interactions de ces différents signaux pour entraîner une accélération de la fréquence de la sécrétion pulsatile de la gonadoréline ou GnRH, responsable de la stimulation de l'axe hypophysio-gonadique (3,38,58,84,100).

Le facteur génétique est déterminant, on reconnaît plus de 100 gènes impliqués dans le déclenchement de la puberté. Il s'agit essentiellement du gène Oct-2, facteur de transcription impliqué dans l'expression de TGF α , du gène EAP1, du gène TTF1. Ces gènes contrôlent d'autres gènes qui régulent la fonction et la communication entre les cellules nerveuses GnRH, les cellules astrogliales, les cellules GABA et Glutamate. On connaît les gènes GPR54 et sa Kisspeptine, TSG1-6 (Tumor suppressor genes), erbB1-4 (gène codant pour les récepteurs des neuro-régulines) (3,58,101-107).

Les signaux à l'origine du déclenchement de la puberté sont multiples d'origine hypothalamique, périphérique et environnementale (5,23,108-113) :

1) Les signaux hypothalamiques sont représentés par

- Les neurotransmetteurs dont les chefs de file sont le Glutamate, stimulateur fondamental et le GABA, inhibiteur majeur (2,23,100,109,114,115),
- La Kisspeptine, à travers son gène kiss1 et son récepteur GPR54 (G Protein-coupled Receptor 54). Elle joue, par des mécanismes mal élucidés, un rôle de relai entre les signaux périphériques (leptine, glucocorticoïdes, vasopressine et hormones sexuelles) et les cellules à GnRH (116,117),
- Les signaux des cellules astrogliales comme TGF α et β , les neurorégulines (NRG), la prostaglandine E2, IGF-1 et FGF (5,102,104). Certains hamartomes, responsables de la puberté précoce, expriment non pas le GnRH mais le TGF α (23,118).

2) Les signaux périphériques sont représentés par :

- Les stéroïdes sexuels impliqués dans le rétrocontrôle négatif de la sécrétion du GnRH au niveau du « gonadostat » hypothalamique qui est déjà fonctionnel depuis la vie intra-utérine,
- La leptine adipocytaire dont la sécrétion et/ou l'action est régulée par plusieurs facteurs tels que les facteurs nutritionnels, le poids, les facteurs neurohormonaux hypothalamiques et sympathiques, l'insuline ainsi que les hormones surrénaliennes (119-124). La leptine est fort probablement un signal primordial de la puberté, participe à la régulation de la reproduction
- Les facteurs de croissance : la sécrétion de GH des 24 heures augmente durant l'adolescence et contribue à l'augmentation du taux plasmatique de l'IGF1 caractéristique de la puberté. L'IGF-1 semble avoir également un rôle dans la différenciation des cellules de Leydig durant la puberté et une action régulatrice intra ovarienne (125,126).

- 3) Les signaux environnementaux : les facteurs d'environnement influencent le processus pubertaire et la fonction de la reproduction dont l'action passe principalement par l'hypothalamus et le SNC (100,127-134). Il s'agit de certains facteurs auxquels est exposé le fœtus comme le RCIU, les œstrogènes, les corticoïdes et les toxiques. D'autres substances, dites perturbateurs endocriniens, sont fortement incriminées dans le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique.

IV.III. RETARD PUBERTAIRE

1. DEFINITION DU RETARD PUBERTAIRE

La définition du retard pubertaire (RP) ne peut être, pour de nombreux auteurs, que statistique.

Le RP est défini comme le manque total ou presque total de développement des caractères sexuels secondaires à un âge situé au-delà de 2 écarts types (2-2.5 DS aux USA) au dessus de l'âge moyen où se déclenche normalement la puberté (1,2,3,4).

L'âge auquel débute la puberté varie selon le sexe, les époques, les ethnies et les conditions de vie. De ce fait, on parle de RP lorsque la puberté n'a pas débuté 2 ans après les limites habituelles (4). Selon Tanner, la puberté est retardée devant l'absence des signes pubertaires à l'âge de 14 ans chez la fille et à 15 ans chez le garçon. Certains auteurs considéraient que la puberté est réellement en retard quand l'âge de la fille dépasse 15 ans et l'âge du garçon dépasse 16-17 ans (8,9,135).

Des rapports plus récents considèrent que la puberté est retardée devant l'absence de développement mammaire au delà de l'âge de 13 ans ou l'absence de règles au-delà de 15 ans chez la fille; devant un volume testiculaire < 4 ml ou < 2.5 cm au-delà de 14 ans chez le garçon (1,2,3,4,100,117).

Le processus pubertaire dure généralement 5 ans, une progression lente ou arrêt de ce processus (maladie du tempo ou du rythme) est considérée comme retard pubertaire (2,20).

2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU RETARD PUBERTAIRE

2.1. HYPOTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le développement pubertaire normal dépend de 4 éléments principaux : l'hypothalamus avec le SNC, l'hypophyse, les gonades et les récepteurs sexuels périphériques. On peut donc supposer qu'une anomalie anatomique et/ou fonctionnelle de l'un de ces 4 éléments aboutit à un retard pubertaire. En effet, toute altération du système nerveux central, des neurohormones ou des neurotransmetteurs; toute perturbation hormonale ou métabolique au niveau périphérique, est capable de retentir sur l'initiation et la progression de la puberté (3,136). L'anomalie principale consiste en l'absence ou la perte de pulsativité de la sécrétion de GnRH et des autres facteurs de libération hypothalamiques tels que le GHRH. La

conséquence étant un retard pubertaire, une anomalie de la croissance ou un syndrome des ovaires polykystiques (137). Les travaux de Herbison AE et al (138) chez la souris, ont démontré qu'un nombre faible de cellules nerveuses à GnRH est suffisant pour déclencher la puberté, assurer l'ovulation et la fertilité (12 % pour le rat et entre 12 et 34 % pour la souris). Cela suggère que la majorité des cellules à GnRH doivent être dysfonctionnelles pour donner un impubérisme ou une infertilité par hypogonadisme central.

2.2. ETIOPATHOGENIE

Le retard pubertaire est la conséquence d'un hypogonadisme temporaire ou permanent. Le RP temporaire peut être constitutionnel (puberté différée) ou secondaire à certaines maladies chroniques, au déficit nutritionnel, à un dysfonctionnement endocrinien et à des carences psychoaffectives sévères.

Le RP permanent, moins fréquent, est définitif et de pathogénie variable en rapport avec une atteinte organique de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

2.2.1. Retard constitutionnel de la puberté (RCC)

Ce syndrome décrit les enfants présentant une variante normale de la maturation ou du tempo maturationnel. Il est caractérisé par une petite taille à la naissance, une croissance relativement normale durant l'enfance, un retard pubertaire avec diminution de la croissance pubertaire. La taille finale adulte est normale, par rapport à la population générale, mais toujours légèrement inférieure à la taille cible calculée à partir de la taille des parents.

Le retard de croissance affecte la croissance rachidienne et la minéralisation vertébrale, cela limite la taille finale (2).

Ces adolescents n'ont pas de problèmes de santé particuliers ou de nutrition, la croissance est généralement $\leq 5^{\text{e}}$ percentile depuis le début de l'enfance, le déclin de la vitesse de croissance est fréquemment observé durant la première année de la vie, la croissance reste aux alentours du 5^{e} percentile jusqu'à la période péri pubertaire. Durant les années de la mi-enfance, la taille en DS diminue graduellement sans affecter la taille adulte, la croissance reste donc linéaire durant l'enfance (2,3).

L'adrénarchie est retardée, ainsi que l'âge osseux qui pourrait permettre de prolonger le processus de croissance et l'achèvement de la taille adulte prédite.

La vitesse de croissance dépend du volume testiculaire et du niveau de testostérone, mais non de la GH ou de l'IGF1. Un taux circulant de testostérone > 1 ng/ml est nécessaire pour accélérer la vitesse de croissance (86).

Le mécanisme étiopathogénique du retard constitutionnel de la croissance et de la puberté est inconnu. Le facteur génétique est fortement impliqué, 50 à 80 % de variations de la puberté est lié à des facteurs génétiques et 50 à 75 % des cas ont une histoire familiale de retard pubertaire (1). Lin & al (2006) ont rapporté un cas de mutation homozygote R262Q avec perte de fonction partielle de GnRHR chez un patient avec RCC (in6).

Des études récentes ont démontré le rôle de leptine et de ghréline dans l'initiation et la progression de la puberté. Selon El-Eshrawy & al, le RCC s'accompagne d'une baisse de la leptine (3.06 ± 0.6 ng/ml vs 7.03 ± 2.5 ng/ml pour le groupe contrôle, $p < 0,001$) et d'une augmentation de la ghréline (276.4 ± 58.9 ng/ml vs 106.5 ± 29.6 ng/ml, $p < 0,001$). La leptine est positivement corrélée au BMI, à l'âge osseux, au volume testiculaire, aux gonadotrophines et à la testostérone. Elle est négativement corrélée au retard de l'âge osseux et à la ghréline. Par contre la ghréline est négativement corrélée au BMI, à l'âge osseux, au volume testiculaire, aux gonadotrophines et à la testostérone (139).

2.2.2. Retard pubertaire et facteur nutritionnel

L'adolescence est une période de besoins nutritionnels accrus liés à la construction rapide de nouveaux tissus et aux modifications de développement. Plus de 20 % de la croissance staturale totale et jusqu'à 50 % de la masse osseuse adulte sont acquis pendant l'adolescence, ce qui entraîne une augmentation de 50 % les besoins en calcium; les besoins intéressent également le fer avec augmentation de la masse érythrocytaire et de la myoglobine (19).

Une maturation normale reflète une bonne interaction entre les différents systèmes biochimiques et physiologiques; un retard de maturation sexuelle indique donc l'existence d'une ou de plusieurs anomalies de ces deux systèmes (136).

Le facteur nutritionnel influence le timing et la progression de la puberté, ainsi que la fonction de la reproduction, les faits suivants suggèrent fortement cette relation : **1]** les filles bien nourries développent plus précocement leur puberté par rapport aux filles mal nourries, **2]** la corrélation est positive entre les indices de la croissance (poids, BMI, facteurs métaboliques) et la puberté, **3]** l'âge de la puberté a avancé durant ces 200 ans dans les pays occidentaux parallèlement à l'amélioration des conditions socioéconomiques, **4]** la corrélation est négative entre le statut socioéconomique et l'âge des ménarches (133).

Le gonadostat est très sensible aux variations pondérales, les cas d'hypogonadisme et d'aménorrhée liés à l'obésité et à la maigreur sont de très bons exemples de cette sensibilité, en particulier chez la fille (12,85,137,140). Selon Bruce Carr & al (80), un poids d'environ 48 kg, ou une combinaison critique du poids, de l'eau et des graisses du corps, est lié au développement d'une insensibilité hypothalamique au rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels qui sont à l'origine d'une augmentation des gonadotrophines et donc apparition des ménarches. D'autres auteurs trouvent pratiquement le même résultat, que le poids critique pour présenter des ménarches est de 47.8 kg, que le tissu graisseux doit constituer 17 % du poids pour avoir les règles et 22 % pour avoir un cycle menstruel régulier (in 141, in 142).

Qing He & Karlberg ont démontré qu'une suralimentation ou une obésité chez l'enfant conduit à une accélération de la croissance entre 2 et 8 ans, à une installation plus précoce de la puberté, mais à une réduction du gain staturale durant l'adolescence (143).

La malnutrition chronique est responsable de retard statural et de maturation pubertaire (85,140). Ce retard de croissance permet de préserver les fonctions vitales avec adaptation métabolique et hormonale: hypoinsulinisme, diminution de la leptine avec augmentation de

ces récepteurs solubles ob, sécrétion de GH normale ou élevée avec, inconstamment, une diminution de l'IGF1 (84,121,144). Les mêmes résultats sont retrouvés en cas de jeûne prolongé ou de diabète sucré mal contrôlé, suggérant une résistance à la GH (144). Des travaux ont démontré que la sensibilité de la GH est déterminée par la masse grasseuse, le taux de leptine à jeun et le taux de peptide C en période péri pubertaire (145). On a constaté, chez les sujets malnutris, une répartition particulière de la masse grasseuse sous cutanée dans la partie supérieure du corps; il est possible que les stimulations hormonales diffèrent transitoirement chez ces patients (77).

Le déficit énergétique chronique affecte directement l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, avec diminution de l'amplitude et de la fréquence de la sécrétion pulsatile de GnRH, responsable d'une diminution des gonadotrophines hypophysaires et suivie d'une diminution de la production des stéroïdes sexuels (12). Le mécanisme par lequel la malnutrition inhibe la fonction de la reproduction passe par la diminution de l'énergie circulante disponible et celle stockée par l'organisme (133).

Dans les situations de déficit énergétique, comme dans les cas d'émaciation ou d'anorexie mentale, le taux de récepteurs solubles ob de la leptine est augmenté, reflétant une action suppressive de ces récepteurs sur la leptine. Lors de la renutrition, la prise de poids est positivement corrélée avec la leptine et l'IGF-1, alors que les récepteurs ob solubles diminuent [$p < 0,01$] (121).

L'utilisation extrême de l'énergie, comme chez les athlètes, peut moduler la régulation du processus pubertaire. Un déficit en acides gras essentiels (EFA) chez la souris est lié à un retard d'apparition de signes pubertaires par rapport aux femelles saines. Ce résultat est à rapprocher de celui du déficit en EFA chez les patients atteints de mucoviscidose (141). Le mécanisme est mal connu, on incrimine la diminution de l'utilisation de l'acide arachidonic pour la synthèse des métabolites bioactifs, importants pour la maturation sexuelle (141).

2.2.3. Retard pubertaire et facteurs de croissance endocriniens

Une maturation générale de l'organisme est nécessaire pour un démarrage normal de la puberté. Il semble qu'il existe un messenger périphérique venant informer, un «somatostat» hypothalamique, qu'un développement somatique suffisant est atteint pour permettre le déclenchement pubertaire (100). La puberté n'est qu'un aspect de la croissance; un défaut ou une anomalie, de un ou de plusieurs facteurs responsables de la croissance et de la maturation générale, peut donc perturber l'installation de celle-ci.

Ainsi la puberté est fréquemment retardée chez les enfants présentant un dysfonctionnement endocrinien

- **Déficit en GH isolé et prolongé**

La GH joue un rôle central dans la modulation de la croissance de la naissance à la puberté, avec une action anabolisante tout au long de la vie (83). La plus part des effets de la GH passent par l'intermédiaire de facteurs de croissance insuline-like ou IGF1 qui se lie au niveau

du sang à sa protéine vectrice, l'IGFBP. Le rôle de l'IGF-1 dans l'initiation de la puberté et le bon déroulement de la maturation pubertaire a été clairement démontré chez l'animal présentant une anomalie du récepteur de la GH. Les sujets atteints ont un retard de développement des testicules, des organes de reproduction, et des cellules germinales, ainsi qu'une diminution de la concentration intra-testiculaire de la testostérone (146).

Le déficit isolé en GH est souvent sans cause, en rapport généralement avec un déficit en GHRH. L'existence de retard de croissance chez les apparentés, dans une proportion de 3 à 30%, suggère l'implication de facteurs génétiques qui peuvent passer inaperçus en cas de mutation de novo ou de transmission récessive (48,49). Le mécanisme génique du déficit en GH isolé comprend des mutations du gène GH1 et des anomalies géniques des effecteurs hypothalamiques stimulant la sécrétion de GH1, à savoir le GHRH-R et la ghréline (48,49) :

- Mutation ou délétion du gène GH-N (hGH-1) localisé en 17q22-24 (OMIM 139250), codant pour la GH,
- Anomalies du gène codant pour le récepteur membranaire du GHRH en position 7p14 (OMIM 139191). Les mutations de GHRH en 20q11.2, décrites chez l'animal, n'ont pas été encore identifiées chez l'homme,
- Mutations de GHS-R (Growth Hormone Secretagogue Receptor), récepteur de la ghréline hypothalamique, en 3q26.31,
- Anomalies du gène codant pour le récepteur membranaire de la GH responsable du syndrome de Laron. Il est à transmission autosomique récessive avec une grande hétérogénéité moléculaire, affectant chacun des domaines du récepteur (mutation non-sens, défaut d'épissage, délétion...). Cette résistance à la GH peut être totale ou partielle,
- Délétion du gène de l'IGF1 responsable de nanisme et de surdité.
- Autres anomalies : Anomalies du gène du récepteur de l'IGF1, du gène de l'IGF-BP3, du gène de la protéine CREB (protéine de liaison de l'élément de réponse à l'AMP cyclique dont l'anomalie est responsable, chez la souris transgénique, de nanisme par hypoplasie des cellules somatotropes). Anomalies du gène de la protéine ZN-15 qui participe à la régulation du gène de la GH, du gène SOX3 qui a un rôle dans la différenciation neuronale. Enfin, des mutations par duplication de séquences liées à l'X, ont été décrites chez des familles avec retard mental, déficit en GH isolé ou entrant dans le cadre d'une IAH.

• Hypothyroïdie

Contrairement au déficit de la GH, l'hypothyroïdie entraîne un arrêt total de la croissance. Les hormones thyroïdiennes exercent des effets directs sur le métabolisme cellulaire, leur déficit entraîne une diminution de la réponse de la GH aux stimuli et diminue l'action de l'IGF1 sur les cellules cartilagineuses (83). L'hypothyroïdie et l'hyperprolactinémie qu'elle entraîne, sont directement responsables de la suppression de la sécrétion du GnRH et des gonadotrophines, avec altération du feedback des hormones sexuelles et des gonadotrophines sur l'hypothalamus. Les travaux de Teerds KJ & al sur l'animal, ont démontré les effets directs des hormones thyroïdiennes sur la différenciation et la croissance des cellules de

Sertoli et de Leydig, à travers des situations de dysthyroïdies pendant la vie néonatale et pré pubertaire (in148). L'hypothyroïdie diminue le nombre et retarde la différenciation des cellules de Leydig, elle cause également un retard de la différenciation des cellules de Sertoli dont la durée de prolifération est prolongée, avec augmentation du volume testiculaire (148).

- **Hypercorticisme**

Spontané ou thérapeutique, il est responsable de la petite taille, non pas par blocage de la GH, mais probablement par action directe des glucocorticoïdes sur les récepteurs cartilagineux ou au niveau des médiateurs qui les concernent. Les glucocorticoïdes inhibent donc la croissance et retardent la maturation épiphysaire (137). La période de croissance prépubertaire et pubertaire précoce est particulièrement propice à la toxicité osseuse des corticoïdes. Ceux-ci réduisent le nombre et l'activité des ostéoblastes, induisent l'apoptose des ostéocytes. Ils diminuent, par ailleurs, la synthèse de l'IGF1 par les ostéoblastes, celle de son récepteur et de ses protéines porteuses (IGFBP3) ainsi que celle du collagène et d'autres protéines osseuses (137).

Dans l'hypercorticisme le CRH, l'ACTH et les glucocorticoïdes inhibent le générateur du pulse du GnRH par un mécanisme directement ou par le biais des peptides opioïdes hypothalamiques (113,137).

Smith JT & Waddel BJ ont démontré que l'exposition fœtale aux corticoïdes, pris par la mère, augmente fortement le risque de présenter un retard pubertaire. Les enfants naissent avec un poids faible et risquent également de présenter, ultérieurement, une HTA (131).

2.2.4. Retard pubertaire et autres facteurs de croissance

Vitamine D : la puberté est une phase de croissance et de minéralisation rapide du squelette avec besoins accrus en vitamine D et en calcium. Les besoins les plus importants en calcium se trouvent en mi-puberté et doivent dépasser 1000 mg/j (149,150). Un besoin non couvert peut altérer le phénomène d'accrétion osseuse.

La vitamine D joue un rôle important dans l'homéostasie calcique, le métabolisme osseux, ainsi que la différenciation et la prolifération cellulaire. La vitamine D est essentielle pour la fonction gonadique dans les deux sexes. Elle agit sur la biosynthèse des œstrogènes, partiellement par le biais de l'homéostasie calcique, et possède une action directe sur la régulation de l'expression du gène de l'aromatase, avec possibilité d'hypogonadisme hypergonadotrophique confirmé chez l'animal (151).

Insuline : possède une action anabolisante avec stimulation de la synthèse protéique et de la division cellulaire. Son homologie avec l'IGF1 est de 50 %, expliquant sa liaison au récepteur d'IGF1 et suggérant la possibilité d'action à fortes doses (83). Plusieurs travaux (78,98,152,153) ont démontré que les cellules ovariennes expriment les récepteurs à insuline qui joue un rôle de médiateur dans la production gonadique des stéroïdes. L'insuline semble être nécessaire pour l'ovaire afin d'atteindre son potentiel maximum de stéroïdogénèse.

En effet, l'insuline a une action gonadotrophique par différents mécanismes :

- effet direct sur les enzymes de la stéroïdogénèse,
- rôle de modulateur sur le nombre de récepteurs de FSH et LH,
- effet synergique avec FSH et LH,
- augmentation non spécifique de viabilité cellulaire.

L'insuline est un co-déterminant majeur du tempo et de la croissance pubertaire. Dans une revue récente, on a pu démontrer chez l'homme et l'animal que :

- L'insuline est un régulateur de l'homéostasie énergétique, via son action sur le cerveau, elle participe au contrôle du métabolisme glucidique et lipidique,
- L'insuline a un rôle dans la régulation de la fonction de reproduction, agissant sur l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique. Elle a un effet sur la sécrétion de GnRH/LH, ces effets commencent très tôt pendant la vie fœtale (153).

NGF (Facteur de Croissance Nerveuse) : possède des similitudes structurales avec la famille Ins-IGF, responsable du développement des neurones sympathiques, de l'entretien et de la réparation d'autres structures nerveuses.

EGF (Facteur de Croissance Epidermique) : responsable de la maturation de la peau et d'autres types cellulaires. Il a été démontré, chez l'animal, que l'EGF active le développement de l'appareil de la reproduction, indépendamment des stéroïdes sexuels. Des cas de retard pubertaire et d'absence de synchronisation entre le développement du système de la reproduction et l'ovulation, sont décrits chez la souris Wa-2 avec mutation du récepteur de l'EGF (154).

PDGF (Platelet-Driven Growth Factor) : Les facteurs de Croissance dérivés des plaquettes, A et B, ainsi que leur récepteurs α et β , libérés par les plaquettes lors de la coagulation, ont une action mitogénique sur de nombreuses cellules. Ils contrôlent de ce fait le développement et la fonction de plusieurs tissus et sont impliqués dans plusieurs maladies, telles que le cancer et l'athérosclérose. Il a été récemment démontré que PDGF pourraient jouer un rôle dans l'ontogenèse testiculaire chez l'homme (155).

FGF (Fibroblast Growth Factor) : c'est un régulateur important du développement, de la migration et de la fonction des cellules nerveuses à GnRH. Les mutations de FGF8 et du FGFR1 sont responsables d'hypogonadisme par déficit en GnRH (156,157).

2.2.5. Retard pubertaire et Leptine

La puberté est considérée comme un processus dépendant de l'énergie; le changement de la graisse corporelle et le niveau d'activité physique peuvent entraîner un retard de la croissance pubertaire chez l'être humain (106,133,137). Un déficit en leptine, régulatrice de l'appétit et de la balance énergétique, est responsable de l'obésité majeure et très précoce de l'enfant. Son taux est corrélé à la masse adipeuse corporelle et varie en fonction du jeûne et de la renutrition. Sa sécrétion est régulée par le sommeil, la GH et l'insuline. Les paramètres de croissance et de maturation sexuelle sont liés à l'index de la leptine libre (FLI), plus qu'à la leptine totale, particulièrement chez le garçon (121).

Un déficit en leptine ou une diminution des récepteurs de la leptine est responsable d'hypogonadisme hypogonadotrophique, associé à une obésité et hyperinsulinémie chez la souris ob/ob et l'humain. Ce dernier, contrairement à la souris, ne présente pas de diabète sucré, de taille rabougrie et d'hypercortisolisme (122,158). Ces résultats impliquent fortement l'action de la leptine dans le développement pubertaire. La leptine agit dans le noyau arqué où elle stimule le système mélanocortine (neurones à POMC et neurones NPY) et les neurones à kisspeptines.

Le déficit de la leptine ou de son récepteur entraîne une augmentation du neuropeptide Y (NPY) hypothalamique par le levé de l'inhibition exercée par la leptine sur ce peptide. Le NPY contribue à l'aggravation de l'obésité, à l'hypercorticisme, à l'arrêt de la croissance et à des anomalies génitales (137,159). Ces effets démontrent bien que le NPY est le médiateur d'action de la leptine.

La leptine n'agit pas directement sur les neurones à GnRH pour les stimuler mais par le biais d'autres neurones hypothalamiques isolés récemment, le noyau ventral prémamillaire et le noyau strio-hypothalamique. Par ailleurs, les effets de la leptine sur l'axe neuro-endocrinien reproducteur peuvent être exercés via le système kisspeptin qui contrôle à son tour l'activité neuronale GnRH (120,122). Les neurones Kiss1 expriment les récepteurs de la leptine, mais il a été prouvé chez la souris que les mutations sélectives de ces récepteurs pour Kiss1 n'entraînent pas un hypogonadisme. Cela indique que l'action directe de la leptine sur les neurones Kiss1 n'est pas nécessaire au développement pubertaire; l'action principale de la leptine est essentiellement périphérique, notamment gonadique (120,122).

Par ailleurs, une augmentation de la leptine n'entraîne pas le démarrage de la puberté. La leptine est donc nécessaire au processus pubertaire mais n'est pas responsable du démarrage de la puberté (106,122,137). Bronson FH arrive à la même conclusion chez l'animal (160). Cependant, le traitement par la leptine de certains patients, présentant un déficit en cette protéine, s'est compliqué de puberté précoce (100). Yura S & al ont démontré, chez l'animal, qu'une hyperleptinémie est responsable de l'accélération du processus pubertaire, mais à long terme, elle entraîne un hypogonadisme central d'origine hypothalamique avec atrophie ovarienne (161). L'étude des pubertés précoces centrales (PPC) a montré le rôle du poids dans le déclenchement pubertaire, 12.4 % des cas ont un BMI < moyenne; le taux plasmatique de la leptine est positivement corrélé au BMI [$p < 0.0001$] et à la prise de poids dans l'année précédant l'évaluation [$p < 0.05$] (29).

Parallèlement à cela, existe une autre protéine sécrétée par la muqueuse gastrique, la ghréline, qui possède une fonction inverse à celle de la leptine. Elle stimule la prise alimentaire et inhibe l'axe gonadotrope (par inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH et des gonadotrophines, et stimulation de la prolactine), son taux est inversement corrélé à l'IMC et diminue au cours de la puberté (137).

2.2.6. Retard pubertaire et inhibine

Inhibines (A et B) et activines (A, B et AB) sont des protéines dimériques fabriquées, essentiellement, par les gonades mais également par d'autres tissus, tels que le placenta,

l'hypophyse et la surrénale. Elles appartiennent à la superfamille du TGF α (Transforming Growth Factor), synthétisé par les cellules de Sertoli au niveau testiculaire et par les cellules de la granulosa au niveau ovarien, sous l'influence de FSH. En effet, l'inhibine régule la sécrétion de FSH, par un mécanisme de feedback (162-165). Activine et follistatine hypophysaires stimulent directement la synthèse du récepteur du GnRH et augmente la sécrétion de FSH (166).

A côté de leur classique activité endocrinienne stimulatrice ou inhibitrice sur FSH, ces peptides possèdent une autre action paracrine et autocrine au niveau de leurs différents sites de production. C'est ainsi qu'au niveau gonadique, les inhibines favoriseraient la maturation folliculaire et les activines jouent un rôle de facteur de croissance et de différenciation cellulaire (164,165).

L'inhibine, en particulier la B, est un bon marqueur de la fonction des tubes séminifères (cellules de Sertoli et spermatogenèse) et de la granulosa, à différentes périodes de la vie (130,162,167). Chez le garçon, la corrélation entre inhibine B, gonadotrophines et testostérone varie durant la puberté, elle est d'abord positive au tout début de la puberté (jusqu'au stade II de Tanner) pour se négativer, par la suite, à partir du stade III de Tanner. Cela suggère que des facteurs leydigiens jouent un rôle important dans la maturation et la stimulation des cellules de Sertoli au démarrage de la puberté (162).

Manasco PK & al n'ont pas trouvé de corrélation entre inhibine et gonadotrophines ou testostérone (69).

Ce changement de corrélation suggère que le développement et la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique prennent place et préparent l'état adulte.

Chez la fille, le taux d'inhibine B augmente entre les stades II et III de Tanner, puis diminue alors que celui de l'inhibine A augmente, à partir du stade III. Le rôle de l'inhibine chez la fille est malconnu, elle ne serait pas un marqueur du début pubertaire mais liée à la croissance et à la maturation folliculaire (165).

Chez l'adolescent, son dosage participe à différencier un hypogonadisme hypogonadotrophique (taux bas) d'un retard pubertaire simple (taux élevé). Chez la fille, son augmentation signe une désorganisation de la pulsativité de LH comme dans le syndrome des ovaires poly kystiques (163,164). Dans le syndrome de Turner, des taux indétectables d'inhibine B retrouvés à la mi-enfance est un élément prédictif d'absence de puberté spontanée (167).

2.2.7. Retard pubertaire par atteinte hypothalamo-hypophyso-gonadique

En dehors des déficits fonctionnels des hormones sexuelles masculines ou féminines, secondaires aux maladies chroniques endocriniennes ou non endocriniennes, la puberté peut être retardée de façon définitive par atteinte hypothalamo-hypophyso-gonadique, congénitale (sporadique ou familiale) ou acquise. Les atteintes acquises sont dominées par les processus tumoraux, la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Grâce au développement des techniques de la génétique et de la biologie moléculaire, on connaît mieux les causes congénitales et, particulièrement, génétiques du RP qu'on décrira plus loin.

Atteinte gonadique

Congénitale ou acquise, elle réalise un hypogonadisme hypergonadotrophique avec augmentation des gonadotrophines, secondaire à un déficit périphérique en hormones sexuelles (phénomène de feedback).

Elle est représentée essentiellement par les dysgénésies gonadiques : le syndrome de Turner chez la fille et le syndrome de Klinefelter chez le garçon.

Une anomalie qualitative, quantitative ou chronologique dans le système de différenciation et de fonctionnement sexuels donne des tableaux cliniques sensiblement différents selon la nature de l'atteinte et selon le sexe.

De ce fait, Il peut s'agir :

- d'un trouble de la différenciation gonadique ou dysgénésie gonadique,
- d'un trouble de la fonction gonadique par agénésie des cellules de Leydig avec ou sans déficit en AMH,
- de déficits enzymatiques de la biosynthèse des stéroïdes sexuels,
- de résistance gonadique aux gonadotrophines, par mutation des gènes codant pour le récepteur de FSH (FSHR) et de LH et hCG (LHCGR),
- d'anomalies de la réceptivité périphérique aux androgènes chez le garçon, par défaut quantitatif ou qualitatif des récepteurs cytosoliques. Le transfert dans le noyau des androgènes actifs (la testostérone et la DHT) ne se fait pas et le message hormonal n'est pas transmis. Le déficit de la 5 α -réductase (enzyme permettant la réduction de la testostérone en DHT) a été également suspecté d'être responsable de l'insensibilité aux androgènes, la diminution de cet enzyme apparaît plutôt une conséquence de l'inefficacité de la testostérone (56).

Une anomalie dans le système de différenciation sexuelle, comme dans le déficit en testostérone par troubles de la stéroïdogénèse ou par déficit en récepteurs aux androgènes, cause une ambiguïté des organes génitaux (pseudohermaphrodisme) alors qu'un déficit gonadotrope congénital, qui se démasque en 2^{ème} partie de la grossesse, est responsable de cryptorchidie, de micropénis sans ambiguïté des organes génitaux externes.

Atteinte hypothalamo-hypophysaire

L'atteinte, incluant la tige pituitaire, peut être congénitale ou acquise responsable d'hypogonadisme hypogonadotrophique avec des taux de gonadotrophines normaux ou bas, inappropriés par rapport aux taux bas d'hormones sexuelles. Dans ce cas, les gonades sont normales, il existe un déficit de sécrétion des gonadotrophines et un défaut de sécrétion ou d'action du GnRH (Gonadotrophin Releasing-Hormone), principal régulateur de la fonction gonadotrope hypophysaire.

Récemment, des bases moléculaires de divers déficits hypophysaires congénitaux uni ou multi hormonaux, ont été établies, ayant permis d'apporter des informations très utiles sur l'ontogenèse et le fonctionnement hypophysaire. Plusieurs protéines ou facteurs de transcription, situés à différents niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ont été décrits comme responsables d'hypopituitarisme d'origine génétique chez l'homme et l'animal (48,49,117,168).

Un déficit hormonal hypothalamo-hypophysaire isolé ou multiple, en rapport avec une anomalie génique, est lié :

- soit à un déficit de synthèse de l'hormone hypophysaire ou du facteur hypothalamique stimulant,
- soit à un défaut de facteurs de transcription impliqués dans la différenciation et le développement hypothalamo-hypophysaire.

□ Déficit gonadotrope isolé

Le déficit gonadotrope isolé peut être d'origine hypothalamique, par absence de sécrétion du GnRH ou perte de sa pulsatilité. Comme il peut être d'origine hypophysaire, par anomalies de sécrétion de LH ou de FSH.

L'étude des hypogonadismes centraux isolés d'origine génétique, a permis une meilleure compréhension du mécanisme de déclenchement du processus pubertaire.

• Anomalies de gène KAL1

Responsable du syndrome de Kallmann et De Morsier (KS). Le gène est lié à l'X, situé en position Xp22.3 (OMIM 308700) mais échappe à l'inactivation de l'X. Il code pour une protéine d'adhésion et de migration neuronale, appelée anosmine qui possède des homologies avec les inhibiteurs de la protéase, les neurophysines, les phosphatases et les kinases (117,156,158). Cette protéine joue un rôle dans la migration des neurones à GnRH à partir de la placode olfactive vers l'hypothalamus. Son gène s'exprime également dans la placode olfactive, dans les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux et dans les bourgeons des membres (169). Cela explique les anomalies cliniques associées telles que l'anosmie, et le syndrome cérébelleux.

La transmission est hétérogène avec une pénétrance variable liée, en partie, à des différentes mutations du gène KAL1 (2,56). Il existe d'autres formes de cette maladie, à transmission autosomique récessive ou dominante, et dont les bases moléculaires, sont de description relativement récente. Il s'agit des gènes FGFR1 ou KAL2 (OMIM 136350), ProKR2 ou KAL3 (OMIM 607123), ProK2 ou KAL4 (OMIM 607002), CHD7 ou KAL5 (OMIM 608892), FGF8 ou KAL6 (OMIM 600483) et du facteur Nelf (OMIM 608137).

Il y a un chevauchement entre le syndrome de KS et les autres entités d'hypogonadisme hypogonadotrophique, le FGR1 est partagé par KS, HHE et peut être RCC; le PROK2, PROKR2, FG8 et CDH sont partagés entre KS et HHE (6).

- **Anomalies du gène codant pour le récepteur de la GnRH (GnRHR)**

Le gène du récepteur du GnRH muté est situé en position 4q13.2 (OMIM 138850). On dénombre plusieurs mutations différentes du GnRHR représentées, essentiellement, par les mutations faux-sens hétérozygotes, affectant la liaison et/ou la transduction du signal.

Maya-Nunez G & al ont retrouvé que le résidu E⁹⁰ du récepteur, largement conservé chez les autres mammifères, peut être impliqué dans la liaison et/ou l'activation du récepteur. Une mutation E⁹⁰K, dans sa forme homozygote, est responsable d'hypogonadisme hypogonadotrophique sévère (170). Lorsque l'anomalie du récepteur est partielle, un développement pubertaire et une fertilité spontanés sont mêmes possibles.

- **Mutation de LHβ**

Les 1^{ères} mutations, rapportées chez l'homme, sont de type faux-sens (36,158).

La 1^{ère} mutation homozygote du gène de la LHβ, rapportée chez l'homme, est responsable d'un défaut de fixation de LH à son récepteur. L'anticorps, utilisé pour le dosage, reconnaît l'hormone qui est retrouvée de ce fait élevée. Le sujet masculin présente un retard pubertaire sans ambiguïté sexuelle, car la production de testostérone a été stimulée par l'hCG au cours de la vie intra-utérine. La 2^{ème} mutation abolit l'activité biologique et immunologique de LH, retrouvée alors indétectable. Une mutation du gène de LHβ chez la fille, n'entrave pas le processus pubertaire, la fille présentera une aménorrhée ou une anovulation, sans hirsutisme.

- **Mutation de FSHβ**

Cette mutation altère la formation de la sous unité bêta de FSH et sa liaison à son récepteur. Elle est responsable chez la fille d'un hypogonadisme hypergonadotrophique car la FSH contrôle la folliculogénèse, la production des œstrogènes par la granulosa à partir des androgènes de la thèque (phénomène d'aromatisation) ainsi que la maturation ovocytaire.

Chez le garçon le déficit n'empêche pas la virilisation car la LH est suffisante pour le maintien d'une sécrétion normale de testostérone, on trouve des anomalies de la spermatogénèse à des degrés variables, mais une normospermie et une fertilité normale sont possibles (168). Les mutations homozygotes chez l'homme peuvent compromettre la fertilité et donner un hypogonadisme.

L'étude des mutations FSHβ a permis de mieux comprendre la structure et la fonction de FSH et donc des autres hormones glycoprotéiques (hCG, LH et TSH).

La FSH est nécessaire, chez la fille, à la maturation folliculaire, au terme de laquelle la LH intervient pour permettre l'ovulation. Chez le garçon la FSH est indispensable à l'obtention d'une spermatogénèse, en quantité et en qualité normale, mais elle n'est pas nécessaire à l'existence d'une spermatogénèse imparfaite et suffisante pour permettre une fertilité, en l'absence d'anomalies associées (36).

- **Anomalies du gène DAX1 (NR0B1)**

Elles sont responsables d'hypogonadisme et d'hypoplasie surrénalienne. L'atteinte est liée à l'X, par mutation au niveau de Xp21 (OMIM 300200), la majorité des mutations de DAX-1

sont de type frameshift ou non-sens (52,54,107,171,172). Une duplication de cette région peut entraîner une réversion sexuelle chez le 46 XY avec un défaut de développement des testicules (52,173). Plus de 60 mutations ont été décrites en 2003 (174), et actuellement plus de 140 mutations ont été rapportées en 2011 (54).

Des travaux suggèrent que c'est la perte de la capacité de DAX1 à inhiber un autre facteur de transcription, essentiellement le SF1 mais aussi d'autres gènes de la stéroïdogénèse comme StAR, qui rendait compte du phénotype observé (52,54). En effet, le DAX-1 s'exprime au niveau des mêmes organes que SF-1 (surrénales, gonades, noyau ventromédian de l'hypothalamus, hypophyse et rate); cette expression persiste tout au long de la vie.

DAX1 a une double fonction: réguler positivement le développement et la fonction de ces organes, et réprimer la différenciation cellulaire et l'organogenèse. Les mutations les plus fréquentes sont des délétions ou la création prématurée de codons-stop, qui causent la perte de la région C-terminale avec pour conséquences la formation d'une protéine DAX-1 tronquée et perte de sa fonction répressive (54).

- **Mutation du gène GPR-54 (G Protein-coupled Receptor)**

Seminara & al ont trouvé que la mutation du gène codant pour cette protéine est responsable d'hypogonadisme, pouvant être corrigé par l'administration de GnRH exogène (103,106). Le GPR-54, situé en 19p13.3 (OMIM 604161), joue probablement un rôle dans la régulation de la synthèse ou de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus (103,105). Le GPR54 (récepteur de kisspeptine) est exprimé au niveau hypothalamique et hypophysaire, alors que kiss1 est exprimé seulement au niveau hypophysaire. Le mécanisme par lequel une mutation du gène entraîne un impubérisme est mal connu. Il semble qu'elle n'interfère pas dans le déclenchement de la puberté mais freine la maturation de l'axe gonadotrope, on assiste à une altération essentiellement quantitative de l'activité de l'axe gonadotrope (175). Il semble que le GPR54 n'intervient pas dans la production du GnRH mais dans sa sécrétion (117). Cette découverte permettra de mieux comprendre les désordres aboutissant au retard et à la précocité pubertaires. La mise au point d'un ligand de GPR-54 pourrait être utilisé en thérapeutique dans le cancer de la prostate et les pubertés précoces. L'utilisation actuelle d'agonistes de GnRH permet de bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais après une période brève de stimulation, nécessitant l'association d'un anti-androgène pendant la phase initiale du traitement. L'utilisation d'un antagoniste de GPR-54 permet d'éviter cette phase de stimulation et donc de recourir aux anti-androgènes.

□ **Insuffisance antéhypophysaire**

Il s'agit d'un déficit hypophysaire multiple associant un déficit de sécrétion ou de synthèse d'au moins 2 hormones hypophysaires. Le déficit en hormone de croissance est de loin le plus constant qui s'associe souvent au déficit gonadotrope et thyroïdienne. L'insuffisance antéhypophysaire congénitale est liée à des mutations de facteurs de transcription impliqués dans l'ontogénèse hypophysaire, le développement et la croissance des lignées cellulaires antéhypophysaires. Son phénotype et son incidence sont variables selon le facteur

d'inscription impliqué. Au plan morphologique, la glande hypophysaire est soit augmentée de volume, soit atrophique avec parfois une aplasie; d'autres anomalies cérébrales et sensorielles sont possibles (176). L'aplasie hypophysaire se déclare chez le nouveau-né qui présente une hypoglycémie néonatale, cholestase, cryptorchidie, micropénis et parfois des anomalies extra hypophysaires, réalisant le syndrome de Hall-Pallister et ses variantes, transmis selon le mode récessif, parfois dominant ou lié à l'X (OMIM 146510).

- **Anomalies du gène Pit1 ou POU1F1**

Situé au niveau du chromosome 3, en position p11 (OMIM 173110), il est responsable de déficits combinés en GH, PRL et en TSH avec ou sans hypoplasie hypophysaire mais sans malformations cérébrales (48,49,176).

Les anomalies du gène Pit1 sont très variables expliquant la grande variabilité du phénotype. Il peut s'agir soit de mutations (modification d'un seul acide aminé), touchant l'un des trois domaines de la molécule, soit de délétion. Au moins 28 mutations autosomiques, dominantes ou récessives, ont été décrites jusqu'à nos jours (49). Un Pit1 muté peut être incapable de se lier à certains des gènes cibles ou à former des dimères. Au contraire, il peut inhiber d'autres facteurs nucléaires ou récepteurs nucléaires, comme le récepteur de l'acide rétinoïque. Citons l'exemple de la mutation R217W, inhibitrice de la transcription, la mutation R143Q, entraînant un défaut de liaison à l'ADN de la protéine mutée, la mutation F135C, perturbant les interactions protéine-protéine essentielles à la fonction de ce facteur (48).

- **Anomalies du gène Prop1**

Sa responsabilité dans l'hypopituitarisme avec hypoplasie hypophysaire a été confirmée chez les murins et la souris Ames (2,49). La description de patients porteurs de déficits multi hormonaux sans anomalies du gène Pit1, a longtemps fait suggérer l'existence d'anomalies du gène Prop-1.

La responsabilité du gène PROP1 dans l'hypopituitarisme chez l'être humain est récemment prouvée, les mutations de ce facteur de transcription constituent actuellement la première cause humaine identifiée de déficit hypophysaire multiple congénital. En effet de multiples anomalies ont été identifiées sur le chromosome 5q35.3 (OMIM 601538), incluant des mutations faux-sens, des délétions, des anomalies de taille et de structure (frameshift), défaut d'épissage avec hot spot sur l'exon 2 (2,158,177).

Au moins 24 mutations sont décrites (49), elles entraînent une diminution de la liaison de l'ADN et de la transactivation du domaine C-terminal du PROP1. Les anomalies du gène PROP1 sont responsables de déficits antéhypophysaires combinés touchant la GH, la TSH, la PRL et les gonadotrophines; le déficit corticotrope survient, souvent tardivement, dans 50 % des cas. L'hypophyse est initialement hyperplasique puis devient hypoplasique sans malformations cérébrales (49,176).

Aucune mutation de ce gène n'a été retrouvée chez les patients présentant uniquement un déficit gonadotrope isolé. Reynaud R et al ont rapporté un premier cas de mutation homozygote nonsense (W194X), localisée sur le domaine transactivateur du gène PROP1,

chez 3 frères tunisiens présentant initialement un déficit gonadotrope isolé, et c'est à partir de l'âge de 30 ans que 2 d'entre eux ont présenté un déficit somatotrope et thyroïdienne (178). Cela évoque fortement la variabilité phénotypique de telles mutations et l'absence de corrélation génotype-phénotype.

- **Autres anomalies géniques**

Il s'agit d'anomalies de facteurs de transcription de description relativement récente (49,179) :

- Facteurs de transcription à homéodomaine LIM incluant le gène LHX3 en 9q34 (OMIM 600577), responsable de déficit thyroïdienne, gonadotrope et somatotrope (déficit corticotrope inconstant) avec rigidité cervicale et limitation de rotation du cou. Incluant également, le gène LHX4 en 1q25 (OMIM 602146), responsable du déficit thyroïdienne, somatotrope, gonadotrope et corticotrope avec hypoplasie hypophysaire, ectopie post hypophysaire, malformation de Chiari et anomalies cérébelleuses.
- Facteurs de transcription à homéodomaine SOX incluant le gène SOX2 (OMIM 184429), en 3q26.33, responsable souvent de déficit gonadotrope et d'hypoplasie hypophysaire, rarement de déficit en GH et d'anomalies ophtalmologiques et cérébrales. Incluant également, le gène SOX3 (OMIM 313430) en Xq27.1, responsable de déficit en GH avec ou sans autres déficits hypophysaires en association avec un retard mental et des anomalies de la ligne médiane.
- Autres gènes : le gène PITX2 en 4q25 (OMIM 180500), responsable du syndrome de Rieger avec panhypopituitarisme, colobome, glaucome, hypoplasie dentaire, omphalocèle et retard mental. Le gène SIX6 (OMIM 606326) en 14q23 responsable d'anomalies oculaires et hypophysaires. Le gène OTX2 (OMIM 600037) en 14q21-q22, nécessaire au développement cérébral et à la transactivation du promoteur HESX, responsable d'anomalies cérébrales et de déficit somatotrope avec ou sans déficits hypophysaires. Le gène HESX1 (OMIM 601802) responsable de déficit somatotrope avec autres déficits hypophysaires dans 50 % des cas, associé à une ectopie post-hypophysaire dans plus de 50 % des cas, à des anomalies de nerf optique dans 30 % des cas (dysplasie septo-optique) et parfois à des anomalies cérébrales.

- **Autres cas d'hypopituitarisme génétique**

A côté des anomalies de la différenciation hypophysaire, existent d'autres types de molécules impliquées dans le mode d'action commun à plusieurs hormones. C'est l'exemple de la sous unité des protéines Gs ou des voies communes de synthèse comme certains processus de glycosylation.

3. CAUSES DU RETARD PUBERTAIRE

Les causes du retard pubertaire sont très variables, d'ordre général ou endocrinien, de nature génétique ou non, congénitale ou acquise.

Le diagnostic étiologique est souvent évident, car la cause est en général connue avant l'âge physiologique de la puberté. C'est le cas des syndromes génétiques tels que le syndrome de Turner, de l'insuffisance antéhypophysaire, des maladies systémiques sévères, des lésions organiques iatrogènes des gonades. Tout le problème réside donc dans le retard pubertaire isolé.

Plusieurs classifications ont été proposées pour les hypogonadismes, la plus utilisée est celle basée sur l'évaluation de la sécrétion des gonadotrophines et qui distingue 2 groupes :

- Hypogonadisme hypergonadotrophique : atteinte primitive des gonades avec augmentation secondaire des gonadotrophines,
- Hypogonadisme hypogonadotrophique : relevant d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec des taux de gonadotrophines normaux ou bas.

Depuis, cette classification a été améliorée, on distingue 3 grandes classes de retard pubertaire

1. Retard constitutionnel de la croissance et de la maturation,
2. Hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel, secondaire et transitoire
3. Hypogonadisme hypogonadotrophique organique (permanent), congénital ou acquis.
4. Hypogonadisme hypergonadotrophique, congénital ou acquis,

Le tableau A, résume la répartition étiologique du retard pubertaire. C'est dans cet ordre que nous allons développer les causes du RP

3.1. RETARD CONSTITUTIONNEL DE LA CROISSANCE ET DE LA MATURATION PUBERTAIRE

Il s'agit d'une variation du «tempo» de la croissance et de la puberté (ou puberté différée) avec RCC familial et croissance linéaire durant l'enfance. Cela prouve le rôle du facteur génétique dans cette pathologie (2,3).

Il est la cause la plus fréquente des RP, intéressant 3 % des garçons (18), constituant 63 % des cas de retard pubertaire (21). Il se rencontre essentiellement chez le garçon dans 60 à 90 % des cas de retard constitutionnel de la croissance (1,3,180). Il est moins fréquent chez la fille, sans doute parce que mieux toléré.

Chez le garçon, le retard pubertaire est rarement pathologique avec souvent des antécédents familiaux de retard pubertaire, alors que chez la fille, on doit à priori exclure une cause organique (2,21).

Le retard pubertaire même simple est source de problèmes psychologiques qui nécessitent une prise en charge médicale de la petite taille, avec psychothérapie de l'enfant et de ses parents.

Ce retard constitutionnel de croissance est à différencier essentiellement de 2 situations pathologiques :

- Petite taille génétique ou idiopathique : On trouve les mêmes similitudes concernant la croissance mais dans ce cas, il n'y a pas de retard de l'âge osseux ou de retard pubertaire,
- Hypogonadisme hypogonadotrophique surtout s'il est partiel.

Tableau A. Répartition Étiologique du Retard Pubertaire chez la fille et chez le garçon.

HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE FONCTIONNEL OU TRANSITOIRE

1. Retard constitutionnel de la croissance pubertaire,
2. Retard pubertaire secondaire à des maladies chroniques endocriniennes
3. Retard pubertaire secondaire à des maladies chroniques non endocriniennes,
4. Retard pubertaire d'origine psychoaffective.

HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE ORGANIQUE

1. Congénital :
 - isolé,
 - associé à d'autres anomalies,
 - associé à d'autres déficits hormonaux (hypopituitarisme).
2. Acquis :
 - iatrogène (chirurgie, radiothérapie)
 - tumeurs,
 - traumatismes,
 - maladies infiltratives,
 - maladies auto-immunes.

HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE

1. Congénital :
 - anomalies cytogénétiques avec ou sans malformations ou dysmorphie,
 - anomalies géniques avec ou sans malformations ou dysmorphie.
2. Acquis :
 - iatrogène (castration, chimiothérapie et radiothérapie des gonades)
 - maladies inflammatoires ou infectieuses gonadiques,
 - atteinte gonadique auto-immune,
 - autres...

Tableau B. Caractéristiques Cliniques et Biologiques du RP Simple.

Eléments distinctifs	Caractéristiques cliniques et biologiques
Antécédents familiaux de RP	Elément très fréquent, un très bon argument diagnostique.
Retard statural et osseux (motif de consultation)	D'intensité variable, le retard est équivalent avec une cohérence dans le développement : âge statural -âge osseux- développement pubertaire.
Antécédents personnels	Absence de maladies associées
Organes génitaux externes	Absence d'anomalies
Volume testiculaire/garçon	> 3 ml dès la 1 ^{ère} consultation, prévoit une entrée à la puberté. un V3 < 3 ml est en faveur d'HHo
Dosage de testostérone plasmatique matinale	Un taux > 20 ng/dl + volume testiculaire > 2 - 3 ml prévoit une entrée à la puberté.
Dosage nocturne de LH	Examen lourd, coûteux et peu fiable au démarrage de la puberté, l'absence de son augmentation serait en faveur de l'HH
Mesures répétées de LH et FSH urinaires	Examen simple et facile à pratiquer en ambulatoire, la persistance de taux bas alors que l'âge osseux progresse, évoque un HHo.
Test au LHRH	Peu discriminatif, réponse pré pubère normale pour l'âge osseux. L'absence de montée de FSH chez la fille est en faveur d'un HHo. Chez le garçon, réponse très variable de LH ne permettant pas d'éliminer un HHo partiel.
Stimulation par agonistes de la GnRH (Nafaréline)	Grâce à son action plus prolongée, il serait plus discriminatif et plus sensible surtout chez la fille, mais ne permet pas le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique.
Sensibilisation de la réponse au LHRH par pré stimulation au GnRH	Semble améliorer la sensibilité du test au LHRH en calculant le rapport delta FSH/delta LH.
Test à l'HCG/testostérone	Valeur additive.
Combinaison des tests LHRH + HCG + V3 testiculaire	Augmente la sensibilité et spécificité à 100 %
Sécrétion de GH	L'IGF1 est à des valeurs pubertaires. Déficit transitoire en GH possible secondaire à une imprégnation insuffisante de l'axe hypothalamo-hypophysaire en hormones sexuelles.

HHo: Hypogonadisme Hypogonadotrophique, V3: Volume

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques, permettant de distinguer un retard simple de puberté et un hypogonadisme hypogonadotrophique sont résumés dans le tableau B, étudiées à partir de 13 études publiées (1,2,in4,10,21, 26,55,57,84,in86,169,180-182).

En réalité, seul le suivi prolongé permettra, en général, de distinguer les retards simples des déficits gonadotropes organiques. On assistera à une installation spontanée de la puberté. Souvent la puberté n'est pas retardée, au-delà de 16 ans chez la fille et de 18 ans chez le garçon. L'absence d'installation de la puberté, une progression lente du processus pubertaire ou une puberté arrêtée plaident en faveur d'un hypogonadisme permanent (1).

Le démarrage de la puberté correspond au mieux avec l'âge osseux qu'avec l'âge chronologique, elle progressera au même rythme que la puberté normale (4).

Wu FCW & al, et bien d'autres auteurs, ont démontré qu'un taux plasmatique matinal de la testostérone > 2 ng/ml, prédit un développement pubertaire imminent dans les 12 à 15 mois qui viennent (1,26). Une accélération rapide de la croissance, après traitement par la testostérone, serait un très bon élément de diagnostic différentiel entre RP simple et déficit gonadotrope (4,55,182).

3.2. MALADIES CHRONIQUES ENDOCRINIENNES

Les maladies chroniques touchent 31 % des enfants de moins de 18 ans dans le monde, avec un chiffre proche de 20 millions d'enfants malades, 9 % d'entre eux ont 3 maladies chroniques ou plus (31). Elles sont, en général, responsables de retard de maturation important. Les causes sont présentées dans le tableau C.

3.2.1. Hypothyroïdie

Le tableau clinique est dominé par les troubles de la croissance et de la maturation. L'hypothyroïdie est rarement responsable de puberté précoce, elle entraîne plutôt un retard pubertaire qui se corrige après traitement substitutif. Un retard de croissance, surtout s'il est associé à un retard sévère de l'âge osseux, doit toujours conduire à rechercher une hypothyroïdie qui constitue 4 % des motifs de consultation pour petite taille (83). L'hypothyroïdie de l'enfant, comme cause de retard de croissance et de maturation, est en nette régression dans les pays développés depuis son dépistage systématique à la naissance et la généralisation du dosage des hormones thyroïdiennes. Elle peut résulter :

- d'une ectopie thyroïdienne qui a assuré plusieurs années apparentes d'euthyroïdie avant l'épuisement,
- de troubles de l'hormonogénèse à révélation tardive,
- d'une agression acquise : thyroïdite, thyroïdectomie,
- d'un déficit thyroïdique isolé, encore plus rare, par mutation inactivatrice du gène β TSH ou du récepteur de la TSH (183).

3.2.2. Déficit isolé en hormone de croissance (GH)

Il est responsable d'un ralentissement de la croissance plutôt qu'une petite taille à croissance régulière. Il représente 10 % des motifs de consultations spécialisées pour petite taille (83), sa fréquence varie entre 1/3000 et 1/10000 naissances (48,49). Il est responsable du retard statural dans 13,27 % des cas, soit 8 fois sur 10 dans la série de Fedala & al (184).

Il associe, en plus de la petite taille, une bosse frontale, une acromicrie, une obésité centrale et une voix haute perchée. Cette distribution particulière de la masse grasse est attribuée à une augmentation de la leptine (185). Les taux circulants de la leptine sont significativement plus élevés dans les cas d'insensibilité à la GH et les cas de déficit en GH (185).

Le déficit en GH peut donc révéler un retard de la puberté, et son traitement permet le démarrage de celle-ci. Par ailleurs, ce déficit peut évoluer depuis l'enfance mais mal contrôlé. La responsabilité du déficit en GH (DGH), découvert à l'enfance, dans le retard de la puberté est parfois difficile, la reprise des tests dynamiques de stimulation est fortement recommandée à la fin de la croissance.

Non traité, le déficit en GH, diagnostiqué en période pubertaire, expose au risque d'ostéopénie à l'âge adulte (95,186). La diminution de la densité minérale osseuse chez les patients DGH rapportée par différentes études ne serait pas réelle, elle est expliquée par la diminution des surfaces osseuses (95). En effet le déficit en GH-IGF-I a relativement peu d'impact sur la minéralisation durant la phase d'accrétion, mais perturbe la croissance en longueur de l'os.

3.2.3. Syndrome d'insensibilité périphérique à la GH ou syndrome de Laron

C'est une maladie génétique rare par mutation du gène du récepteur de la GH. Son aspect clinique est superposable au panhypopituitarisme classique, mais le taux de GH est élevé avec IGF1 bas dans un contexte familial.

En 2008, 200 patients sont identifiés et au moins 40 mutations ou délétions ont été décrites, 90 % des patients proviennent du Moyen-Orient, du pourtour méditerranéen et du sous-continent indien (187).

La transmission du syndrome de Laron est autosomique récessive, les mutations intéressent le récepteur de la GH (GHR) en 5p13-p12 (OMIM 262500).

Actuellement le spectre de l'insensibilité périphérique à la GH s'étend aux voies de signalisation en aval du GHR, il s'agit d'anomalies Stat5b et Shp2 (gène du syndrome de Noonan). D'autres anomalies sont responsables d'insensibilité à la GH, il s'agit de mutation ou de délétion de l'IGF-1, d'anomalie de sécrétion de l'IGF-1, et de résistance à l'IGF-1 par anomalie du récepteur ou postrécepteur (187).

Il existe une forme courte du récepteur de la GH, présente dans le sérum, correspondant à la protéine de liaison de la GH, appelée GHBP (forme circulante soluble du GHR issue de la protéolyse de la partie extracellulaire du GHR). Son dosage est précieux dans le diagnostic du syndrome de Laron (taux bas ou absent), en révélant l'absence d'activité de la GH dans le plasma, comme il peut orienter vers le siège du défaut du récepteur. Cependant, le récepteur

peut se lier à la GH dans 20 % des cas de syndrome de Laron, l'anomalie se situe à l'étape de dimérisation du récepteur ou au niveau des étapes de transduction du signal en aval (144,187). Il semble que la GH soit capable d'induire la GHBP plasmatique, et les stéroïdes sexuels la diminuent. En effet, dans le retard pubertaire du garçon, son taux est normal, mais diminue lors du traitement par la testostérone, alors qu'il est bas dans la puberté précoce et augmente après traitement par les analogues du GnRH (144).

3.2.4. Hypercorticisme

Il peut être spontané mais souvent iatrogène. Il entraîne un ralentissement puis blocage de la croissance, contrastant avec une prise de poids (72 %), un arrêt de la puberté et hypogonadisme (50 %), des troubles psychologiques (56 %) et une déminéralisation osseuse (33 %) (188). Cette déminéralisation osseuse est multifactorielle, mais la diminution de la formation osseuse, par inhibition de l'activité des ostéoblastes, est la cause principale (137). Cet effet dépend de la dose des corticoïdes, de la durée du traitement, de l'âge de l'enfant et de la susceptibilité individuelle aux corticoïdes. Un rattrapage de la croissance est possible après la suspension du traitement. En effet, une dose > 25 mg d'hydrocortisone/m²/j ou > 6 mg de prédnisone/m²/j retentit sur la croissance (84), elle serait délétère pour la santé au-delà de 0,3 mg/kg/j selon Thébaut A & al (137).

3.3. MALADIES CHRONIQUES NON ENDOCRINIENNES

Ce sont des causes facilement reconnaissables par un simple interrogatoire.

L'élément principal, responsable du retard de croissance et de maturation dans la plus part de ces maladies chroniques, est nutritionnel. Selon une étude sénégalaise, 1/3 seulement des filles malnutries sont réglées à 15 ans, l'âge moyen d'apparition des ménarches est de 16,1 ans (77). Les causes sont présentées dans le tableau C.

3.3.1. Le cas de la mucoviscidose (Cystic Fibrosis)

Maladie létale, héréditaire de la race blanche, transmise selon le mode autosomique récessif et causée par une mutation du gène codant pour un régulateur de la conductance transmembranaire (CFTR) localisé au niveau du chromosome 7 en position q31.3. Elle touche 1 enfant sur 2500 (136,141). Prés de 1000 mutations sont identifiées, La mutation la plus fréquente, qui donne le plus de retard pubertaire, est le delta F508 au niveau du domaine de liaison de l'ATP, présente dans 70 % des cas (141).

La maladie touche essentiellement 3 organes : le poumon, le pancréas et le tube digestif. Son diagnostic positif repose sur l'augmentation du chlore dans les sueurs (> 60 mEq/l en général). Le syndrome pulmonaire obstructif avec bronchites récurrentes, l'insuffisance pancréatique exocrine, et les antécédents familiaux de la maladie, sont également de bons éléments de diagnostic.

Tableau C. Causes du Retard Pubertaire Fonctionnel (Transitoire)

RETARD PUBERTAIRE SIMPLE OU PUBERTE DIFFEREE

1. Sporadique,
2. Familiale.

MALADIES CHRONIQUES ENDOCRINIENNES

1. Hypothyroïdie,
2. Déficit en hormone de croissance (GH),
3. Hypercorticisme.
4. Diabète sucré mal contrôlé

MALADIES CHRONIQUES NON ENDOCRINIENNES

1. Insuffisance rénale chronique,
2. Anémies, particulièrement la β -thalassémie et la drépanocytose
3. Causes d'hypoxie chronique : origine pulmonaire (asthme) ou cardiaque (cardiopathies cyanogènes)
4. Causes nutritionnelles :
 - sous-alimentation,
 - anorexie mentale,
 - anorexie sévère par maladie chronique (pathologie maligne, hépatique, infection, ...)
 - carences vitaminiques : vitamine D+++
 - carences en minéraux : Iode, Zinc,
 - sport de compétition de haut niveau
5. Tubulopathies chroniques,
6. Malabsorption :
 - maladie cœliaque,
 - déficits enzymatiques intestinaux,
 - diarrhées chroniques infectieuses ou parasitaires,
 - iléite de Crohn et colite ulcéreuse,
 - mucoviscidose avec insuffisance hépatique et pancréatique,
7. Hémochromatose,
8. Maladies rhumatismales,
9. Maladies du métabolisme, héréditaires et acquises,
10. Insuffisance hépatique chronique,
11. Autres.

RETARD PUBERTAIRE ENTRANT DANS LE CADRE D'UN RETARD DE CROISSANCE PSYCHOAFFECTIF

Le CFTR est un régulateur de la pompe à chlore (AMPC), transporteur de l'ATP et régulateur de la pompe à sodium. Récemment on a trouvé de l'ARN messager du CFTR exprimé au niveau du cerveau et plus précisément au niveau du thalamus, de l'hypothalamus et des amygdales, au niveau des ovaires et des canaux déférents (137). Ce facteur joue donc un rôle dans la régulation de la fonction neuroendocrine et la régulation centrale du métabolisme de base, de l'homéostasie du glucose et de la maturation sexuelle (141). Une mutation de ce gène au niveau cérébral entraîne une dysrégulation neuroendocrine et donc un retard pubertaire.

Le CFTR, exprimé dans l'hypothalamus humain, est impliqué dans la sécrétion de GnRH (137,141).

La physiopathologie du retard pubertaire de la mucoviscidose reste mal connue, la malnutrition est sans doute le facteur principal, associé à la maladie pulmonaire, au déficit de sécrétion de l'IGF-1, à la prise chronique de médicaments particulièrement les glucocorticoïdes et, sans doute, aux problèmes psychosociaux. La leptine, retrouvée paradoxalement élevée à la puberté dans la mucoviscidose, pourrait favoriser la dénutrition et le retard pubertaire (137). Les études basées sur les modèles humains et animaux avec défaut de fonction de CFTR, affirment que les anomalies pubertaires et de reproduction sont secondaires, au moins en partie, à l'altération moléculaire de CFTR. Le retard pubertaire est retrouvé sans problème nutritionnel, l'âge de début pubertaire dépend également du type de la mutation, le génotype F508del/F508del donne le plus de retard pubertaire, 81 % des patientes (13/16) porteuses de cette mutation ne présentent pas de ménarches contre 38 % de patientes (6/16) porteuses de mutations F508del/Mt (141).

On note chez ces patients une altération de l'image de soi engendrée par les complications de la maladie, la contrainte de la prise de plusieurs médicaments, les troubles digestifs liés à la malabsorption (flatulence et stéatorrhée) et enfin à la toux chronique (136).

La fréquence du retard pubertaire parmi les malades atteints de mucoviscidose est élevée, 60% selon Boas SR & al (1998). Selon les mêmes auteurs, il existe une différence significative entre le groupe présentant un retard pubertaire et le groupe sans retard de la puberté, concernant le poids, la taille, le BMI et la fonction pulmonaire. Le retard de la puberté est considéré comme un indicateur de la sévérité et du mauvais contrôle de la maladie, qu'il faudra prévenir par une hygiène pulmonaire, une supplémentation nutritionnelle, et des traitements hormonaux (136).

3.3.2. Le cas de l'anorexie mentale

Plus fréquente chez la fille (8 filles pour 2 garçons) de 15 à 24 ans, qui refuse leur transformation en femme, prenant le refus de la nourriture comme moyen.

Sa prévalence est estimée, dans les pays développés, entre 0,9 % à 2,2 % de la population générale féminine (85). Elle est responsable de mortalité élevée estimée à 10 % par décennie, le risque de mortalité est multiplié par 12 (85). C'est une pathologie comportementale complexe et multifactorielle avec une vulnérabilité génétique très probable. Le gène ANON1, situé en position 1p, est suspecté d'être un gène de susceptibilité de l'anorexie (OMIM 606788). Peuvent ainsi être considérés comme des gènes candidats ceux ayant un rôle dans le

contrôle de l'appétit et du comportement alimentaire tels que la sérotonine, la dopamine et l'endorphine.

Cliniquement, on assiste à une cachexie, bradycardie, hypotension artérielle, hypothermie, intolérance au froid, et troubles de la peau et des phanères (85,189). Le RP est lié à la dénutrition, à l'hypercorticisme et à la baisse de l'IGF-1 (85).

Dans les meilleurs des cas, la reprise de l'alimentation et du poids entraîne le développement pubertaire.

3.3.3. Le cas du sport de compétition

Cette situation concerne essentiellement certaines femmes athlètes. Le problème concerne plusieurs disciplines sportives dont le chef de file est la gymnastique et la danse classique. Le tableau clinique est caractérisé par la triade, Aménorrhée + Troubles du comportement alimentaire + Ostéoporose, définie par l'American College of Sport Medicine.

Aménorrhée : peut être primaire ou secondaire, la maigreur en est le principal facteur prédictif. Un faible indice de masse corporelle ou indice de masse grasseuse < 22 %, entraîne automatiquement une aménorrhée alors qu'un indice de masse grasse < 17 %, entraîne une absence de ménarches (190). Les filles qui exercent un sport de compétition ont un risque de présenter une aménorrhée primaire ou secondaire multiplié par 3 (147).

D'autres facteurs interviennent dans l'installation de l'aménorrhée : troubles du comportement alimentaire, malnutrition, stress, et exercice physique intense.

Le stress est responsable de l'aménorrhée par le biais de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, l'augmentation du CRH entraîne un ralentissement de la pulsativité du GnRH et donc diminution de LH (12).

Troubles du comportement alimentaire : Les filles athlètes mangent peu, sautent les repas, se font vomir, utilisent des laxatifs ou des diurétiques.

Ils sont responsables de troubles de la balance électrolytique, diminution de l'habileté, troubles de la thermorégulation, troubles du rythme cardiaque, déficit nutritionnel, altération du système immunitaire, dépression et hypoestrogénie. Les causes de ces troubles alimentaires sont nombreuses, d'ordre psychologique, social et familial. Elles sont liées à des problèmes de la personnalité, de l'identité et de l'estime de soi. Les filles et les femmes athlètes sont perfectionnistes, voulant toujours contrôler certains aspects de leur vie, voulant réussir tout ce qu'elles empruntent durant leur carrière.

La prévalence de ces troubles est estimée entre 15-62 % (en fonction des sports étudiés) contre 0.5-1 % pour l'anorexie et 2-5 % pour la boulimie féminines et contre 10 % de troubles alimentaires masculins dans la population générale (12,189,190).

Complications osseuses : l'hypoestrogénie chronique, la malnutrition et l'effort physique intense entraînent, à plus ou moins long terme, une ostéopénie et une ostéoporose irréversible, pouvant se compliquer de fractures, et qu'il faudra impérativement dépister. La prévalence de l'ostéopénie est de 22 à 50 % des cas, se compliquant d'ostéoprose dans 0 à 13 % des cas, les

athlètes aménorrhéiques présentent un risque de fracture multiplié par 3 à 4 par rapport aux athlètes euménorrhéiques (12).

3.3.4. Le cas de la carence en iode

Constituant essentiel des hormones thyroïdiennes, cet oligo-élément joue, chez l'homme et l'animal, un rôle nutritionnel principal dans la production de la chaleur et de l'énergie, dans la croissance, la reproduction et le développement, en particulier le développement du cerveau et du système nerveux (191,192).

Il intervient donc à différentes étapes de la vie, sa carence est responsable de troubles divers, réunis sous le terme de TCI (Troubles de Carence en Iode).

Chez l'enfant et l'adolescent, la carence en iode est responsable de goitre, d'hypothyroïdie, de diminution des fonctions mentales qui perturbent les résultats scolaires, et de retard de développement physique (19,192,193,194). Les zones carencées en iode sont généralement plus éloignées, souffrant de privations sociales, ayant un statut socioéconomique faible, de même qu'un état nutritionnel général plus pauvre. Tous ces éléments influencent défavorablement sur la croissance (191,192). Les TCI constituent un handicap important pour le développement socioéconomique et culturel des populations atteintes, près de 30 % de la population mondiale, soit près de 2 milliards d'êtres humains, sont exposés au risque de TCI, en particulier dans les pays pauvres et en voie de développement (19,192,195).

3.3.5. Le cas de la carence en zinc

Le zinc est un oligo-élément essentiel présent dans tous les tissus, il participe à la synthèse et à la dégradation des glucides, des lipides et des protéines ainsi que les acides nucléiques, il joue également un rôle essentiel dans la transcription et le transfert des polynucléotides et donc influence les mécanismes d'expression génétique (191,192). De plus, il fait partie du système de défense immunitaire. Les besoins en zinc augmentent fortement lors de la puberté, surtout chez le garçon. Une insuffisance de la croissance, sensible au zinc, a été constatée chez les adolescents des régions d'Égypte et de république d'Iran (19).

La carence en zinc, seule ou accompagnant la malnutrition protéino-énergétique, ralentit la croissance staturo-pondérale et pubertaire. Son spectre est beaucoup plus large, elle est responsable d'anorexie, de troubles cutanés et du cuir chevelu, de troubles neurologiques et neuropsychiatriques, ainsi que d'une hyper susceptibilité aux infections (196,197).

3.3.6. Autres : les autres causes sont citées dans le tableau C.

Les troubles métaboliques et endocriniens de la bêta-thalassémie majeure (homozygote) ont nettement régressés par rapport aux 10 ou 20 dernières années, grâce à l'utilisation de chélateurs de fer, au bon contrôle des infections et surtout grâce à la greffe de moelle. Dans cette pathologie le fer, apporté par les transfusions sanguines, se dépose au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et perturbe ainsi sa fonction; les patients présentent retard de croissance, hypogonadisme, ostéoporose et ostéopénie (178,198,199).

L'atteinte hypothalamo-hypophysaire précède celle des gonades, les garçons se trouvent les plus exposés à ce problème que les filles. La prévalence du RP est de 52 % des cas chez les garçons adolescents beta-thalassémiques (198) contre 42 % des cas pour les filles (199). Certains auteurs ont démontré que la diminution du volume antéhypophysaire est parfaitement corrélée aux tests biochimiques et proposent d'inclure l'IRM hypophysaire dans la surveillance des patients thalassémiques (198,200).

Le retard de croissance et de puberté liés à la drépanocytose, sont attribués à plusieurs facteurs : prise inadéquate d'énergie, déficit en micronutriments, augmentation des besoins métaboliques, malabsorption, augmentation des pertes nutritives et des dépenses énergétiques (201).

Comme la mucoviscidose, les maladies inflammatoires chroniques, telles que la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et l'arthrite rhumatoïde juvénile, ont des conséquences graves sur la croissance et la maturation pubertaire, avec des répercussions psychosociales dramatiques (142,202).

Dans les maladies inflammatoires intestinales, l'âge moyen de la puberté est de 12,6 ans chez la fille avec ménarches à 16 ans (14-20 ans) dans 73 % des cas, il est de 13,2 ans pour les garçons (142). Le mécanisme du retard pubertaire est complexe et mal compris, faisant probablement intervenir les facteurs nutritionnels, inflammatoires, et psychologiques.

3.4. HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE PERMANENT OU ORGANIQUE

Le déficit de sécrétion des hormones sexuelles, associé à une absence de réponse de FSH et de LH à l'âge normale de la puberté, évoque un déficit gonadotrope congénital ou acquis.

3.4.1. HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE CONGÉNITAL

Il est de diagnostic difficile s'il n'est pas accompagné de malformations ou de cas similaires dans la famille, il pose ainsi le problème de diagnostic différentiel avec le retard simple de la puberté.

Le tableau D, résume les différentes causes d'hypogonadisme hypogonadotrophique.

Le déficit gonadotrope congénital héréditaire se transmet selon un mode variable, lié à l'X, autosomique récessif ou autosomique dominant. Sa prévalence est estimée à 1-10/100000 naissances (5,156).

Actuellement on a recensé plus de 100 gènes impliqués dans le processus pubertaire et la fonction de la reproduction, mais peu de gènes sont confirmés pour être responsable d'hypogonadisme chez l'homme. Plus de 50 % de ces hypogonadismes restent sans anomalies génétiques décelables (6,50,204). En 2011, on a pu identifier et étudier 14 gènes responsables de déficit en GnRH, il reste donc un domaine d'investigation très vaste pour la recherche (204).

Le rôle de chaque gène dans l'ontogénèse neuronal du GnRH varie selon que les gènes soient responsables des anomalies de développement et de migrations des cellules à GnRH (KAL1, Nelf et CHD7), ou responsables de leur fonction neuroendocrine (GNRH1, GNRHR, KISS1,

KISS1R, TAC3, TACR3, DAX1), ou alors qu'ils soient impliqués dans le développement et la fonction neuroendocrine (FGF8, FGFR1, PROK2, PROKR2) (6,204).

3.4.1.1. DÉFICIT GONADOTROPE ISOLÉ

Il peut être sporadique ou familial. Les causes sont génétiques incluant les gènes codant principalement pour le récepteur du GnRH, pour la protéine d'adhésion du SNC ainsi que pour les chaînes bêta de FSH et LH. Cliniquement, l'adrénarchie est normale, il n'y a pas d'anosmie, on note un aspect eunuchoïde du squelette avec retard de maturation osseuse et anomalies du développement du SNC.

La seule mutation du gène de la GnRH, situé en 8p21-11.2, décrite chez l'homme, est homozygote, touchant le peptide précurseur prépro-GnRH (203). Elle donne lieu à un peptide indétectable et biologiquement inactif, retrouvé chez le probant et sa sœur, les deux présentant un retard pubertaire. Les parents, phénotypiquement normaux, étaient hétérozygotes pour la mutation. Le phénotype a été contrecarré par stimulation pulsatile et chronique de GnRH exogène.

▫ Mutations inactivatrices du récepteur de la GnRH (GnRHR)

Le récepteur du GnRH, récepteur couplé à la protéine G, représente la première mutation autosomique récessive située en 4q21.2 responsable du déficit gonadotrope isolé chez l'homme (203). La prévalence des mutations du GnRHR est difficile à évaluer. Parmi les patients présentant un déficit gonadotrope isolé sans anosmie, cette prévalence est de 7.1 % des patients issus de familles avec femmes atteintes (2,48). Dans une revue plus récente, la prévalence des mutations du GnRHR dans la population des hypogonadismes centraux sans anosmie varie entre 3 à 10 % (50), 4 % selon Balasubramanian (204).

Le phénotype est très variable allant de l'absence totale de signes pubertaires à la puberté complète, les patients consultent, dès lors pour infertilité (203- 205).

Biologiquement, dans les cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique incomplet, les taux de base de FSH et LH sont normaux et réactifs au LHRH exogène. Chez la femme, l'échographie ovarienne montre la présence de follicules jusqu'à 10 mm et chez l'homme une spermatogénèse est partiellement stimulée (36). Cette réponse au LHRH peut être retrouvée dans les cas de mutations complètes, suggérant l'hétérogénéité d'expression du récepteur (2,158).

▫ Mutation du gène de la sous unité β de LH

Le gène est situé sur le chromosome 19 en position q13.32 (OMIM 152780). A l'heure actuelle, cinq mutations de ce gène sont reconnues chez l'homme (36,48,158,203,205). Les mutations homozygotes sont responsables d'absence de synthèse de LH, absence de sécrétion de LH ou présence de sécrétion de LH à bioactivité nulle ou réduite

Le 1^{er} cas est une mutation faux-sens homozygote du gène LH séquencé responsable d'un RP avec testicules petits, un taux de testostérone bas et gonadotrophines élevés répondant à l'hCG. Le 2^{ème} cas est également une mutation faux-sens homozygote mais abolissant

l'activité biologique et immunologique de LH, retrouvée alors indétectable, responsable d'un RP et infertilité. La réponse des testicules à l'administration d'hCG, suggère que la LH est biologiquement inactive, ne pouvant pas se lier à ses récepteurs. Le terme d'anomalies constitutives de la « fonction » LH, est attribué à cette pathologie qui englobe également les mutations du gène codant pour le récepteur de LH (48). On lui attribue également le terme «fertile eunuchoid» qui désigne le syndrome de spermatogenèse conservée avec insuffisance androgénique (203).

La LH est donc détectée par les immuno-dosages, mais indétectable par le dosage des récepteurs radioactifs (158). La biopsie testiculaire montre l'absence des cellules de Leydig matures, et la présence de cellules de Sertoli immatures avec une spermatogenèse arrêtée au stade de spermatocytes I (36,205). Cela suggère le rôle de la testostérone intra testiculaire dans la spermatogenèse.

Le déficit en LH chez la fille n'entraîne pas de retard pubertaire, mais peut être responsable d'infertilité primaire ou secondaire ou d'ovaires polykystiques (205).

▫ **Mutation du gène de la sous unité β de FSH**

Le gène est situé en position 11p13 (OMIM 136530). La prévalence des mutations de gène de FSH β est mal connue, du fait de la transmission autosomique récessive et du fait de l'altération de la fertilité. (168). Cinq cas de mutation du gène ont été rapportés chez la fille (*in*36,168,203) et trois cas chez le garçon (*in*36,203,206). Ces mutations sont responsables d'une bio-réactivité nulle de l'hormone et contrairement à la mutation de LH β le taux de FSH est bas ne répondant pas au test au LHRH.

La mutation chez la fille, rapportée par Layman en 1997 (168), intéresse la position Cys 51 Glu et Val 61 X, responsable d'un développement mammaire variable et d'une aménorrhée, sans retard statural ou osseux franc. L'œstradiolémie est basse et le taux de LH est élevé et explosif au test au LHRH avec un rapport LH/FSH élevé. Cependant, contrairement au syndrome d'ovaires poly kystiques, il n'y a pas d'hirsutisme et le taux de testostérone est normal. Cela suggère que le recrutement et le développement des follicules sous l'action de FSH sont nécessaires pour la production des androgènes induite par LH au niveau de la thèque.

Les garçons ayant la mutation ont un développement pubertaire variable, souvent normal, mais une azoospermie sécrétoire (36,48,158,203,206). En effet, la FSH, contrairement à la souris Knock-out male, est essentiel pour une spermatogenèse qualitativement et quantitativement normale chez l'homme.

L'une des mutations est décrite chez un homme de 18 ans présentant un hypogonadisme avec azoospermie, testostérone basse, FSH indétectable et LH élevée : il s'agit d'une délétion, à l'état homozygote, de 2 nucléotides des TG dans le codon 61 responsable d'un décalage du cadre de lecture avec apparition d'un codon stop (TGA) et production d'un codon tronqué (207).

Tableau D. Causes de l'Hypogonadisme Hypogonadotrophique Organique chez la fille et chez le garçon.

HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE CONGENITAL

1. Isolé, sporadique ou familial :
 - déficit en GnRH
 - mutation de la leptine et de son récepteur
 - mutation du GPR54 et de Kiss1
 - mutation de la Proconvertase1 (PC-1)
 - mutation de LH β (garçon)
 - mutation de FSH β (fille +++)
2. Associé à d'autres anomalies:
 - syndrome de Kallmann et de De Morsier : KAL1 +++
 - syndrome de Willi Prader
 - syndrome de Bardet Biedl
 - syndrome de Laurence Moon
 - ichtyose congénitale (garçon +++)
 - hypoplasie congénitale des surrénales
 - autres : voir annexe 10
3. Hypopituitarisme :
 - anomalies de développement et de migration hypothalamo-hypophysaire : Prop1, HESX1, LHX3, DAX1, SF1 ...
 - syndrome d'interruption de la tige pituitaire avec ou sans ectopie de la posthypophyse
 - hydrocéphalie congénitale par sténose de l'aqueduc de Sylvius
 - selle turcique vide
 - autres : voir annexe 11

HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE ACQUIS

1. Tumeurs
 - Craniopharyngiome +++
 - adénome à prolactine
 - autres plus rares : kystes, gliome du chiasma, neurofibrome, astrocytome...
2. Causes post-traumatiques
 - Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire
 - Accidents : traumatismes crâniens
3. Radiothérapie
4. Maladies infiltratives : maladie de Hand-Schuller-Christian +++
5. Maladies auto-immunes
6. Infections : tuberculose, syphilis^a

a : cause très rare, souvent d'origine congénitale.

Le déficit en FSH est responsable d'une anomalie de développement et de prolifération des tubes séminifères. Une stimulation prolongée par FSH est susceptible de rétablir une fécondité satisfaisante.

Un traitement par FSH recombinante seul ou associé à l'hCG peut entraîner une augmentation de la testostérone chez l'homme avec mutation homozygote du gène de la sous unité β de FSH, alors qu'il n'y a aucune réponse des stéroïdes chez la femme porteuse de la même mutation. Cela suggère un rôle de régulateur positif sur les cellules de Leydig, probablement par mécanisme paracrine, en passant par une action sur les cellules de Sertoli (206).

▫ **Déficit en pro hormone convertase (PC-1)**

Maladie autosomique liée à une mutation du gène PC-1, situé en 5q15-q21 (OMIM 600955), responsable d'une aménorrhée primaire avec obésité sévère et insulino-résistance évoluant depuis l'enfance. L'anomalie consiste en un trouble de production de GnRH, et un défaut de conversion de la proinsuline en insuline. elle associe parfois un défaut de conversion de la proopiomélanocortine (POMC), responsable d'une insuffisance surrénalienne modérée.

3.4.1.2. DÉFICIT GONADOTROPE ASSOCIÉ À D'AUTRES ANOMALIES

▫ **Syndrome de Kallmann et de De Morsier (KS)**

Appelé encore dysplasie olfacto-génitale, il est 5 fois plus fréquent chez le garçon que chez la fille et représente 13 % de tous les hypogonadismes masculins (56). Il représente les 2/3 des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (156). Le syndrome touche 1/7500-8000 garçons contre 1/1000 pour le syndrome de Klinefelter et touche 1/40000-50000 filles contre 1/2500 pour le syndrome de Turner (2,56,203).

La mutation du gène KAL1, en position Xp22.3, se retrouve chez 10-20 % des KS (156,203). La fréquence des mutations du gène KAL1, au sein de la famille de patients de sexe masculin, est basse (20 %); alors qu'elle n'est pas encore précisée chez les patients de sexe féminin, présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique et anosmie (2). Cela suggère l'existence d'une autre hérédité autosomique et donc la participation d'autres gènes autosomiques, en dehors de gène KAL1, parmi les cas familiaux ou sporadiques.

En effet, on a récemment cerné d'autres modes de transmission (48,50), autosomique récessif (KAL2) et autosomique dominant (KAL3 et KAL4). Le facteur Nelf (Nasal embryonic LHRH factor), qui est une molécule d'adhésion cellulaire impliquée dans la migration neuronale des cellules à GnRH et des axones olfactifs à travers la cloison nasale, est aussi incriminé dans la pathogénie de ce syndrome.

Les cas sporadiques sont mal élucidés, ils peuvent être génétiques ou liés à un accident de l'embryogenèse.

La dysplasie olfacto-génitale peut rentrer dans le cadre des syndromes «des gènes contigus». Il s'agit de délétions de gènes adjacents (délétions interstitielles et terminales du bras court

de l'X), le phénotype sera donc modifié avec petite taille, chondrodysplasie (gène CDPx), ichthyose (Xp22.3), retard mental et déficit en stéroïdes sulfatase (gène STS) (36,41,48,208).

Par ailleurs, on a décrit dans le syndrome CHARGE par mutation autosomique dominante de la chromodomaine hélicase DNA-binding protein-7 (CDH7), des similitudes avec le syndrome de Kallmann. Les patients présentent un hypogonadisme central avec anomalies du bulbe et de la voie olfactive (209). Les auteurs ont proposé d'inclure les troubles olfactifs dans les critères de diagnostic de CHARGE pour un diagnostic précoce de l'hypogonadisme.

Plus récent encore, le spectre de Kallmann semble s'étendre à certaines formes d'insuffisance antéhypophysaire congénitale complexe. En effet, le syndrome semble partager certaines mutations avec les pathologies impliquant la ligne médiane comme la dysplasie septo-optique (DSO) et l'holoprosencéphalie (HPE). Il s'agit du FGF8 et son récepteur FGR1, du PROK2 et son récepteur PROKR2. Pour certains auteurs, le rôle de PROKR2 dans le syndrome de Kallmann, la DSO et l'HPE est incertain, il n'y a pas une bonne corrélation entre le phénotype et le génotype retrouvé, il semble que d'autres facteurs génétiques et environnementaux soient impliqués dans ses pathologies (210).

Des cas de mutations hétérozygotes composites ont été rapportés avec mutation de plus d'un gène chez un même patient, comme PROK2/PROKR2, FGFR1/NELF, GNRHR/FGFR1, FGF8/FGFR1 (203).

Cliniquement il associe, avec une corrélation phénotype-génotype très faible :

- un retard pubertaire avec souvent une cryptorchidie, un micropénis. Parfois la maturation sexuelle commence mais ne peut s'achever normalement et donc il y a arrêt de la puberté. Les proportions sont eunuchoïdes avec macroskélie et retard de l'âge osseux,
- une anosmie ou hyposmie (anosmie partielle ou sélective, ne concernant que des odeurs déterminées), explorée par olfactométrie,
- un syndrome cérébelleux statique ou ataxie cérébelleuse et épilepsie (1 %)
- un déficit intellectuel (2-3 %), troubles psychiatriques (2 %)
- des anomalies squelettiques et de la ligne médiane : hypoplasie ou agénésie rénale unilatérale ou rein en fer à cheval (50 % des cas), asymétrie faciale avec palais ogival et fente labiale ou labio-palatine (1-7 %), hypoacousie ou surdité (1-6 %), brièveté du 4^{ème} métacarpien, pieds creux, agénésie dentaire, et syncinésie (mouvements en miroir des membres supérieurs) (5-25 %). La syncinésie et les anomalies rénales semblent spécifiques de la forme liée à l'X (41,156). Alors que les anomalies de la ligne médiane et de la face sont liées au KAL2 et KAL6, les mutations KAL3 et KAL4 sont liées aux troubles du sommeil et à l'obésité (203).

Le diagnostic de confirmation du KS passe par le test de stimulation au GnRH et l'IRM qui montre l'anomalie du lobe olfactif caractéristique de ce syndrome. Crowley & al ont démontré que les patients avec une mutation du gène KAL1 ont une sécrétion apulsatile de LH, alors que ceux à transmission autosomique ont une LH basse mais mesurable avec une pulsatilité modérée (in2).

La biologie moléculaire recherchera une anomalie de l'Xp22.3 ou gène KAL1. Si le test revient négatif, on pensera à d'autres mutations récemment décrites, comme le gène FGFR1 et du facteur Nelf.

▫ **Syndrome de Prader Willi**

Il résulte d'une délétion d'origine paternelle du gène SNRPN (Small Nuclear Riboprotein-associated Polypeptide N) situé dans la région 15q11-13 (OMIM 182279). La mutation est transmise par le père dans 70 à 75 %, une disomie est transmise par la mère dans 20 à 25 % des cas, et dans moins de 2 % des cas il s'agit d'une mutation d'empreinte (211-214).

La délétion est visible au simple caryotype dans 2/3 des cas, 20 % des cas ne montrent pas de délétion, mais l'étude par biologie moléculaire montre une disomie avec la présence de 2 copies 15q11-q13 d'origine maternelle. Cette disomie constitue 60 % des cas sans délétion, et 13 % restent sans anomalie du chromosome 15, suggérant l'existence d'autres gènes responsables de ce syndrome (215-217).

Son incidence est de 1/10000-25000 naissances avec un risque de récurrence dans la fratrie de 1/1000; il touche approximativement 60 personnes sur 1.000.000 d'habitants (211,215,218). Le syndrome est à transmission autosomique dominante, s'exprime au niveau cérébral et particulièrement au niveau hypothalamique. L'histoire de la maladie remonte à la période anténatale avec installation de mouvements fœtaux faibles. La naissance est prématurée dans 34 % des cas (212) avec un poids faible dans 41 % des cas, microcéphalie, œil en amande, strabisme, épicanthus, hypoplasie scrotale, micropénis et testicules atrophiques ou cryptorchides.

Entre l'âge de 2 et 3 ans, une obésité s'installe avec hyperphagie et boulimie incontrôlable associée à un retard de croissance à -2 DS, lié à un déficit somatotrope (212). L'obésité est présente chez plus de 90 % des cas (211,214).

A l'âge scolaire, le retard mental se démasque, le quotient intellectuel est généralement aux alentours de 70 avec manque de persévérance, de rigueur et d'expression orale. Des troubles du sommeil (particulièrement une hypersomnie) avec abaissement du seuil de la douleur, ataxie, épilepsie, hyperactivité et troubles du comportement sont associés, liés à un dysfonctionnement hypothalamique (214,218).

A la phase pubertaire, s'installe un hypogonadisme hypogonadotrophique, parfois hypergonadotrophique par atteinte testiculaire primitive, histologiquement prouvée, ne répondant pas à l'administration de gonadotrophines.

On a également rapporté des cas d'hémorragies digestives basses, avec des lésions anales et rectales, souvent provoquées par des automutilations, une atteinte intestinale inflammatoire ne doit pas être méconnue, qu'il faudra systématiquement rechercher (219).

Les patients avec syndrome de Willi Prader présentent une diminution du contenu minéral osseux et de la densité minérale osseuse, cette diminution s'aggrave avec l'âge et l'obésité (220,221).

Le diagnostic positif est basé sur un score calculé en donnant 1 point pour un critère majeur et ½ point pour le critère mineur. Les patients doivent avoir, pour poser le diagnostic, un score minimal de 5 points avec 4 critères majeurs avant l'âge de 3 ans, et de 8 points avec 5 critères majeurs pour les enfants, adolescents et adultes (213).

Les critères majeurs sont représentés par l'hypotonie, les troubles de l'alimentation durant l'enfance avec un gain pondéral faible et retard de croissance, la prise excessive et rapide du poids avant l'âge de 6 ans, le faciès caractéristique, l'hypogonadisme avec hypoplasie génitale, le ralentissement du développement global avec retard mental modéré ou troubles de l'apprentissage chez les patients plus âgés, l'hyperphagie avec boulimie, les anomalies chromosomiques telles que la délétion 15q11-q13.

Les critères mineurs sont plus nombreux : mouvements fœtaux ralentis ou léthargie, troubles du comportement, troubles du sommeil avec apnée du sommeil, retard statural, hypopigmentation, petites mains et petits pieds, mains étroites avec bord ulnaire rectiligne, troubles visuels, salive épaisse et visqueuse avec croûtes aux bords de la bouche, défaut d'articulation verbales, et grattage avec lésions cutanées.

Le traitement par les androgènes est bénéfique pour la santé mais risque d'aggraver les troubles du comportement, alors que chez la fille le traitement par les œstrogènes n'est pas toujours nécessaire en raison de l'aromatation de la testostérone en œstradiol au niveau du tissu adipeux (212).

Le traitement par la GH, associé aux mesures hygiéno-diététiques, permet une amélioration de la croissance et la normalisation de la composition corporelle ainsi que l'amélioration significative de la force musculaire et de l'agilité (215,220).

▫ **Syndrome de Laurence Moon et Bardet Biedl (BBS)**

Ce syndrome est très hétérogène, il réunit 2 principales entités; le syndrome de Laurence Moon et le syndrome de Bardet Biedl. La frontière et la relation entre ces 2 syndromes n'est pas claire. Certains auteurs pensent qu'ils représentent 2 entités bien distinctes, la présence de paraplégie spastique progressive avec faiblesse musculaire distale et absence d'obésité ou de polydactylie caractérisent le syndrome de Laurence Moon (222,223). Il semble que ces 2 entités constituent 2 formes alléliques d'une même anomalie, le terme POKES (Polydactylie-Obesity-Kidney-Eye Syndrome) est plus approprié (222,223).

Le BBS est plus fréquent chez le garçon que chez la fille avec un sexe ratio de 1.3:1, sa prévalence est de 1 pour 125.000 à 160.000 naissances aux USA et en Europe alors qu'elle atteint le 1:13.500 au Kuwait, le 1:17.000 dans les autres pays du golf et 1:18.000 dans la Terre-neuve au Canada (223-226).

Le syndrome est caractérisé par 5 groupes de signes nécessaires au diagnostic (222,223,225-227) :

- Dégénérescence tapéto-rétinienne : Rétinite pigmentaire pouvant s'associer à d'autres troubles ophtalmologiques responsables de baisse de l'acuité visuelle avec retard pédagogique pris, à tort, comme une véritable déficience. Il s'agit de myopie, de strabisme, d'hypermétropie, d'astigmatisme, de ptôsis, et de myosis avec anisocorie, cataracte,

épicanthus, aniridie, colobome, ophtalmoplégie externe, atrophie optique et macule rouge cerise,

- Polydactylie, associée ou non à une brachydactylie ou syndactylie.
- Obésité de type Froehlich avec parfois une distribution de type cushingoïde. On note également une hyperphagie, une polydipsie, et même un diabète insipide néphrogénique. La cause est parfois centrale hypothalamique et peut se compliquer de diabète sucré, d'HTA et de dyslipidémie,
- Hypogonadisme souvent central, parfois périphérique par dysgénésie. Il est retrouvé dans 98 % des SBB du garçon avec micropénis dans 92 % des cas et cryptorchidie dans 11 % des cas. Il peut manquer avec possibilité de fertilité normale surtout chez la fille (222,225). Des cas de puberté précoce ont même été décrits. Des anomalies génitales peuvent s'associer, hypospadias chez le garçon et atrésie vaginale, utérus bifide ou hypoplasique, hypoplasie des trompes de Fallope chez la fille,
- Déficit intellectuel et retard mental : il est fréquent (50 % des cas), le QI est entre 60 et 70 en moyenne (225,226). L'handicap visuel et auditif peut conduire abusivement au diagnostic de retard mental. Une intelligence normale est possible, parfois le patient est débile profond, oligophrène ou idiot (226). Ce déficit intellectuel peut être associé à des troubles psychiatriques et du comportement dans 33 % selon Beales PL & al (222) avec irritabilité, immaturité, troubles émotionnels, troubles obsessionnels compulsifs, hyperactivité, tendance antisociale, psychose paranoïde, bouffées délirantes, syndrome schizophréniforme, psychose de type dissociatif, voire psychose maniaco-dépressive (222, 225).

Des troubles neurologiques peuvent s'associer : épilepsie dans 11 % des cas (223), ataxie et troubles de la coordination dans 40 % des cas, troubles de la marche dans 33 % des cas (222) voire 86 % des cas dans la cohorte de Moore & al (223).

- Anomalies rénales : Anomalies morphologiques et structurales avec ou sans atteinte fonctionnelle. Le pronostic vital du SBB dépend de la fonction rénale, le SBB est l'une des principales causes génétiques d'insuffisance rénale chronique. Les anomalies rénales sont à type de lobulation fœtale, de kystes caliciels, de diverticules, d'anomalies de la forme des calices et du bassin. L'agénésie rénale unilatérale, le rein en fer à cheval et les reins ectopiques ou les lithiases rénales sont plus rares. Parmi les 32 patients de la cohorte de Moore qui ont bénéficié d'une échographie abdominale, 78 % d'entre eux ont des anomalies rénales structurales et 20 % des patients ont une insuffisance rénale (223).
- D'autres malformations et anomalies peuvent s'associer type oxycéphalie, brachycéphalie, microcéphalie, prognathisme, malformations cardiaques, surdité, atrésie anale, utérus bifide, acromégalie ou nanisme, cyphoscoliose, anomalies dentaires (hypodontie),

Le BBS est une maladie très hétérogène car liée à des anomalies géniques touchant 12 locis différents (222,225,226). On lui reconnaît initialement 8 formes : BBS1 lié au 11q13 dans une proportion de 40-50 %, BBS2 au 16q21 (8-16 %), BBS3 au 3p12-q13 (2-4 %), BBS4 au 15q22.3 (1-3 %), BBS5 au 2q31 (3 %), BBS6 au 20p12 (4-5 %), BBS7 au 4q27, et BBS8 lié

au 14q32.11 dans une proportion dépassant les 19 %. D'autres formes ont été récemment identifiées, BBS9, BBS10, BBS11, BBS12, MKS1 (Meckel Syndrome 1), MKS3/TMEM67, CEP290/NPHP6 (Centrosomal Protein 290 kDa/Nephronophthisis 6). Ces 5 derniers gènes sont responsables du Syndrome de Meckel-Gruber, considéré comme la forme sévère, sublétales ou létale du SBB.

La maladie est à transmission récessive mais avec une pénétrance variable, elle résulte généralement d'un dysfonctionnement ciliaire par mutations des gènes C (*C elegans* bbs) exprimés exclusivement au niveau des cellules ciliaires, en particulier les neurones ciliés et contenant les éléments régulateurs du RFX. RFX est un facteur de transcription qui module l'expression des gènes associés à la ciliogenèse et au transport intra flagellaire. C'est l'identification du gène BBS8 qui a permis d'inclure le SBB dans la famille des ciliopathies (228).

Le BBS est donc une ciliopathie, le cil est une protrusion à la surface cellulaire composée d'un axonème et couvert d'une membrane plasmique qui s'étend de la surface cellulaire vers l'espace extracellulaire. Il existe un transport intra-flagellaire (IFT) le long de l'axonème, grâce à plusieurs types de complexes de protéines. Les cils ont un rôle de capteur d'informations sensorielles (chimique ou mécanique), qu'ils relayent et coordonnent au sein de différentes voies de signalisation cellulaires (225,226,228).

Ce syndrome pose le problème de diagnostic différentiel avec le syndrome de Prader Willi, le syndrome de Cohen, le syndrome de Biémond (nanisme + dystrophie adipo-génitale + colobome + brachydactylie + dysostose type Crouson + retard mental) et le syndrome d'Alstrom-Halgren (dégénérescence rétinienne + obésité + diabète sucré + surdité neurogène, mais sans polydactylie ni retard pubertaire ou débilité mentale) et enfin le syndrome de McKusick-Kaufmann (hydroméetrocolpos + polydactylie post-axiale mais sans rétinite pigmentaire) (222,225,226,229).

▫ **Ichthyose congénitale liée à l'X**

L'ichthyose congénitale et l'hypogonadisme sont 2 pathologies bien distinctes, à transmission récessive, mais elles sont toutes les deux liées à l'X. Lynch HT & al ont suggéré la liaison à l'X de ces anomalies à partir de 5 cas masculins appartenant à une famille sur 3 générations (230).

Antérieurement appelé syndrome de Rud. Rud a décrit le premier cas en 1927, caractérisé par un désordre neuro-cutané fait d'épilepsie, d'ichthyose congénitale, de retard mental, d'infantilisme et de rétinite pigmentaire (231).

Ce désordre est plus fréquent chez le garçon que la fille, le sexe ratio est de 2:1, sa fréquence est de 1/1200 à 1/6000 (231).

L'ichthyose congénitale est à différencier de l'ichthyose vulgaire, elle est liée à l'X par délétion en position Xp22.32 (OMIM 308100). La délétion concerne le gène STS codant pour une stéroïde sulfatase, elle est totale dans 90 % des cas, ou peut se limiter à de micro-délétions ou de mutations ponctuelles (231,233).

L'ichthyose récessive liée à l'X est donc secondaire à un déficit en stéroïdes sulfatase, retrouvée au niveau du placenta et des fibroblastes. Le cholestérol sulfate, très présent dans le cholestérol-HDL, s'accumule dans les cellules car non dégradé, il est retrouvé 10 fois plus concentré dans les cellules épithéliales kératinisée desquamées. Il résulte de ce trouble de la cornification une hyperkératose généralisée avec une peau en écailles. Ces écailles apparaissent dès les 1^{ers} jours de la vie réalisant parfois l'aspect de bébé collodion, elles évoluent ensuite en écailles grisâtres, noirâtres polygones et adhérentes sur le tronc, sur les zones d'extension et de flexion des extrémités, et sur le cou. L'hyperkératose et l'écaillage peuvent s'améliorer avec l'âge (232-234). Des manifestations extra-cutanées sont possibles comme la cryptorchidie et des opacités cornéennes retrouvées dans 10 à 15 % des cas, mais aussi des manifestations neuropsychiatriques comme des difficultés intellectuelles, autisme, troubles de l'attention avec hyperactivité (232,233).

▫ **Hypoplasie congénitale de la surrénale**

On reconnaît 2 formes d'hypoplasie congénitale des surrénales, une forme liée à l'X ou cytomégalique par mutation du gène DAX-1 en Xp21, et une forme mineure autosomique récessive de l'adulte par mutation du gène TBX19 en 1q23-q24 (171,235).

Elle touche le garçon avec une fréquence de 1/12500 naissances, elle associe une anomalie de développement de la surrénale, responsable de l'insuffisance surrénalienne congénitale, et une 2^{ème} anomalie hypothalamo-hypophysio-gonadique, responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (235). L'atteinte surrénale est caractérisée par une désorganisation de l'architecture glandulaire avec présence de cellules «cytomégaliqes», cellules large et vacuolées, ressemblant aux cellules corticosurrénales du fœtus (171,174).

Les mutations de DAX-1 sont décrites chez plus de 100 familles ou individus avec plus de 140 mutations décrites en 2011. Les mutations les plus fréquentes sont de type frameshift ou non-sens, les mutations sont parfois des faux-sens, rarement des réarrangements complexes (délétion et insertion) (52,54,107,171,172,236).

Le diagnostic est généralement porté à la naissance, avec syndrome de perte de sels, ou lors de la petite enfance. L'installation du tableau clinique peut être insidieuse, révélant la maladie durant la grande enfance et l'adolescence.

La puberté est souvent retardée avec hypogonadisme central par défaut de GnRH, elle est parfois amorcée puis arrêtée (52). Le déficit gonadotrope est porté sur LH, l'atteinte peut être hypophysaire ou mixte. Les cellules de Leydig sont normales, répondant à l'hCG, et les organes génitaux sont souvent normaux (171,235).

Il est possible que le diagnostic soit fait à l'âge adulte quand la mutation entraîne une diminution partielle de la fonction répressive de DAX-1, c'est la cas des mutations Y380D et I439S (52,107,172,237). Le tableau clinique est fait alors d'une insuffisance surrénale modérée et d'un hypogonadisme partielle ou infertilité. Cette grande variabilité phénotypique suggère le rôle des mutations de DAX-1 dans la pathogénie des hypogonadismes centraux sporadiques et les RCC sans insuffisance surrénalienne (107). En effet, de rares cas d'hypoplasie

congénitale des surrénales ont été rapportés chez les femmes porteuses de mutation ou de délétion de DAX-1, causées par l'inactivation sur l'un des chromosomes X (54).

3.4.1.3. DEFICITS HYPOPHYSAIRES MULTIPLES CONGENITAUX

▫ Anomalies de développement ou de migration

Quand un hypopituitarisme est d'allure congénitale, sans cause retrouvée par les moyens classiques d'exploration, un problème de développement et de migration doit être évoqué. La prévalence des déficits hypophysaires congénitaux, diagnostiqués sur des critères cliniques et biologiques, est estimée à une pour 3000 ou 4000 naissances (176).

On recherchera les mutations de gènes de transcription impliqués dans la différenciation cellulaire hypophysaire et dans l'expression cellulaire spécifique des hormones antéhypophysaires ainsi que dans la croissance. Il s'agit essentiellement des gènes PROP1 et Pit1. Une mutation du gène PROP1 est responsable d'insuffisance antéhypophysaire de degré variable souvent dépendant de l'âge, de la GH, de la PRL, de la TSH, des gonadotrophines et occasionnellement de l'ACTH. Il ne semble pas exister de corrélation entre le phénotype observé et le génotype. L'atteinte gonadotrope est particulièrement variable, 30 % des patients ont une puberté normale avant de présenter un hypogonadisme hypogonadotrophique (2). La mutation du gène PROP1 constitue 40 % des patients avec insuffisance antéhypophysaire (2), cela prouve le rôle central de ce gène dans la différenciation cellulaire hypophysaire.

Au plan morphologique, le volume hypophysaire, étudié de préférence à l'IRM, est extrêmement variable (2,48,49,176) : il peut être augmenté en signal hyper intense T1, diminué ou rester large. Une selle turcique vide est même possible.

Voutekakis A & al, ont rapporté 5 cas d'augmentation du volume hypophysaire parmi 15 patients présentant une IAH par mutations de PROP1: cette augmentation concerne le lobe intermédiaire, fait de cellules POMC (+), POMC (-) et de cellules prégonadotrophiques, posant ainsi un problème de diagnostic différentiel avec plusieurs processus tumoraux tels qu'un adénome, un craniopharyngiome, un germinome ou un kyste de la poche de Rathke (238). La mutation PROP1 retarde l'involution du lobe intermédiaire qui se fait normalement après la naissance. Les mutations de ces facteurs de transcription s'associent parfois à des anomalies cérébrales ou hypophysaires : posthypophyse ectopique, dysplasie septo-optique, malformation de Chiari, atrophie ou hypoplasie du corps calleux, anomalies du segment antérieur de l'œil... (49,176).

▫ Syndrome d'interruption de la tige pituitaire

Sa définition est purement morphologique, caractérisé, dans sa forme typique, par une absence de la tige pituitaire, une hypoplasie hypophysaire et une post hypophyse absente ou ectopique. La post hypophyse apparaît, à l'IRM, sous forme d'un hyper signal le plus souvent au niveau du plancher du 3^{ème} ventricule.

Avant l'avènement de l'IRM, ce syndrome a été souvent confondu avec celui de la selle turcique vide lors de la pratique de la TDM hypothalamo-hypophysaire.

Les circonstances de diagnostic sont celles d'une insuffisance antéhypophysaire, d'allure idiopathique, et/ou de diabète insipide avec un caractère évolutif de l'atteinte. Le déficit en GH semble être le premier à s'installer. A l'âge pubertaire, le déficit gonadotrope est presque constant avec souvent une cryptorchidie. Il y a une grande variabilité de l'intervalle libre entre l'hypothèse étiologique et l'installation du déficit hormonal, d'où l'intérêt d'une réévaluation régulière de la fonction hypophysaire (239).

Les mécanismes physiopathologiques responsables de ce syndrome sont multiples, bien étudiés grâce aux travaux de l'équipe de Fujisawa & Kikuchi, ces auteurs ont été les premiers à décrire ce syndrome en 1987. On a incriminé ainsi :

- Les facteurs de la différenciation hypophysaire devant l'association possible à des malformations telles que les anomalies de la ligne médiane, une imperforation anale et malformations rénales. Ces malformations sont retrouvées dans 18 % des cas (2/22) selon Barbeau & al, 1998 (239).

En effet ce syndrome est de plus en plus décrit dans les cas de déficits hypophysaires d'origine génétique tels que la mutation de LHX4 en position 1q25, avec possibilité d'anomalies cérébelleuses, de malformation de Chiari et de selle turcique vide associées, alors que l'hypoplasie seule peut être retrouvée dans tous les cas d'anomalies de développement et de migration hypophysaire (48,49,176).

Dans une étude récente, des mutations de gènes impliquées dans l'holoprosencéphalie (HPE) ont été retrouvées dans le syndrome d'interruption de la tige et dans des cas d'hypoplasie hypophysaire isolée (HPHI). Il s'agit du gène Sonic hedgehog (SHH), le gène ZIC2, SIX3 et le gène TGIF. Le SITP ou HPHI peut être une forme peu sévère d'un spectre étendu de l'HPE (240).

- Les facteurs traumatiques et vasculaires : pouvant survenir soit en période périnatale soit en période postnatale. Ces facteurs sont représentés essentiellement par la souffrance fœtale retrouvée dans 50 à 60 % des cas, la naissance par siège qui est 5 à 10 fois plus fréquent chez les patients avec déficit en GH et enfin le traumatisme crânien. Ce dernier est responsable d'un étirement ou section par le diaphragme sellaire de la tige, d'une anoxie, d'une ischémie ou d'une hémorragie (239).

▫ **Hydrocéphalie congénitale par sténose de l'aqueduc de Sylvius**

L'hydrocéphalie est habituellement secondaire à une tumeur, entrant dans le cadre d'une maladie de Reckling Hausen ou de nature gliomateuse. Comme elle peut être en rapport avec une gliose de l'épendyme, une malformation d'Arnold Chiari ou alors rester idiopathique.

La sténose de l'aqueduc de Sylvius est la cause la plus fréquente d'hydrocéphalie chez l'enfant (241).

La responsabilité de l'hydrocéphalie dans les anomalies de la puberté a été évoquée, pour la première fois en 1950, 30 cas ont été par la suite rapportés (241). En effet, le développement pubertaire, dans ce cas, peut être soit précoce soit retardé. Les manifestations endocriniennes des hydrocéphalies sont rarement révélatrices; associant obésité par hyperphagie d'origine

hypothalamique (50 % des cas), retard statural (25 %), anomalie de la croissance pubertaire (50 %) et gigantisme (3.57 %) (in241). Pinto & al ont rapporté un cas rare d'hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc de Sylvius, responsable de déficit gonadotrope, corticotrope et somatotrope chez une fille de 20 ans en aménorrhée primaire, l'insuffisance antéhypophysaire a régressé après ventriculostomie du 3^{ème} ventricule par voie endoscopique. Les auteurs évoquent le rôle de la tension hydrodynamique exercée sur l'hypothalamus responsable du trouble hormonal (241).

▫ **Selle turcique vide**

La selle turcique vide (STV) est une entité anatomo-radio-clinique, essentiellement décrite chez l'adulte et particulièrement chez la femme multipare, elle semble rare chez l'enfant mais sa fréquence est en nette augmentation depuis l'introduction de l'IRM en pratique courante. Elle est caractérisée par une hernie de l'espace sub-arachnoïdien supra-sellaire dans la selle turcique, plaquant la glande hypophyse contre le plancher sellaire. La STV peut être secondaire à une chirurgie ou à une radiothérapie hypophysaire, à une nécrose ou une hémorragie d'une tumeur hypophysaire, ou une rupture d'un kyste hypophysaire. Elle peut être primitive liée à une déhiscence du diaphragme sellaire, une hypertension intracrânienne, une hydrocéphalie avec dilatation du 3^{ème} ventricule. Son incidence est de 6 à 20 % des autopsies non sélectionnées (242).

La selle turcique vide, de l'enfant et de l'adolescent, est souvent congénitale, touche autant les deux sexes, elle s'associe fréquemment à des anomalies dysmorphiques crânio-faciales, des anomalies neurologiques et neuro-ophtalmologiques (243,244). Elle peut, également, s'associer à certains syndromes génétiques tels que les syndromes de Kallmann De Morsier, Bardet Biedl ou Willi Prader, comme elle peut exister en dehors de tout dysfonctionnement endocrinien (243,245-246). Cela rend sa découverte, lors d'un bilan de retard de croissance, insuffisante pour s'arrêter à cette étape de l'exploration.

Le spectre endocrinien varie de l'hypopituitarisme, isolé (partiel ou total) ou multiple à l'hypersécrétion hypophysaire (247). L'insuffisance antéhypophysaire est souvent dissociée, le déficit en GH est de loin le plus constant et l'hypogonadisme est rarement isolé (242,243,247).

3.4.2 HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE ACQUIS

L'hypopituitarisme, avec ou sans insuffisance de la post hypophyse, est liée à des lésions hypophysaires ou juxta hypophysaires. Cliniquement, le retard de la croissance est volontiers tardif et moins sévère que dans l'hypopituitarisme idiopathique ou génétique.

3.4.2.1. TUMEURS

La pathogénie de l'insuffisance antéhypophysaire d'origine tumorale est multifactorielle, elle est secondaire à la destruction et la compression de la tige ou du système porte vasculaire par la tumeur. Des études récentes ont prouvé que l'hypopituitarisme et l'hyperprolactinémie, qui accompagne le processus tumoral, sont largement en rapport avec l'augmentation de la pression intrasellaire responsable également des céphalées (248). Les tumeurs les plus

fréquemment rencontrées, en période pubertaire, sont représentées par le craniopharyngiome et le prolactinome (Tableau D). La neurofibromatose est une cause rare d'hypogonadisme, le retard statural y est fréquent (25,5 %), en rapport avec la présence de tumeurs cérébrales (249).

- **Craniopharyngiome**

Tumeur embryonnaire bénigne, d'origine ectodermique, développée à partir des vestiges de la poche de Rathke, en rapport avec mutation du gène β -caténine dans plus de 70 % des cas. C'est donc une tumeur de l'enfant et de l'adolescent, rare chez l'adulte, son incidence globale est estimée à 0,5-2 cas/1 million/an (250), elle est de l'ordre de 1,3 cas/1 million de personnes aux Etats-Unis.

La tumeur représente 2 à 5 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales, quelque soit l'âge, et 5 à 13 % des tumeurs cérébrales de l'enfant (251). Elle est diagnostiquée dans 30 à 50 % des cas durant l'enfance et l'adolescence, souvent dans sa forme adamantineuse et kystique (250).

Elle est récidivante, le délai de la récurrence est de 2,5 ans en moyenne (251). La tumeur est responsable d'une morbidité importante, avec insuffisance antéhypophysaire, retard de croissance, obésité par hyperphagie, et complications psychosociales.

Le retard de la croissance précède, habituellement et parfois de plusieurs années, l'apparition des signes tumoraux.

Le craniopharyngiome de l'enfant expose à un risque de développer, à plus ou moins long terme, un syndrome métabolique (252). En effet, on trouve chez ces enfants plusieurs éléments de ce syndrome : obésité abdominale, dyslipidémie, hyperinsulinémie et insulino-résistance. Le déficit en GH pourrait jouer un rôle aggravant. Il est donc impératif de prendre en charge tôt ces patients pour prévenir l'apparition, à l'âge adulte, d'un diabète sucré, d'une hypertension artérielle ou de complications cardiovasculaires.

- **Adénome à prolactine**

Les adénomes sont rares chez l'adolescent, l'adénome à prolactine est le plus fréquent à cet âge. Il s'agit souvent de macroadénome (55 % des cas), particulièrement hémorragiques ou nécrotiques. Son diagnostic est difficile en période péri pubertaire si bien que 9 % de ces adénomes sont diagnostiqués à l'âge adulte (253).

Les circonstances de découverte sont dominées par les anomalies pubertaires suivies par les céphalées avec ou sans troubles visuels. Les anomalies de la croissance sont variables (253), il peut s'agir d'impubérisme avec ou sans retard statural, d'aménorrhée primaire avec galactorrhée, retrouvées dans une proportion de 77,77 % des cas. Enfin la puberté n'est pas compromise dans une faible proportion.

Le déficit gonadotrope est souvent fonctionnel, le test au LHRH ne permet pas toujours de faire la distinction entre le caractère fonctionnel ou organique de l'atteinte gonadotrope, seul l'évolution sous traitement hypoprolactinémiant et antitumoral permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

3.4.2.2. HYPOGONADISME CENTRAL IATROGÈNE

Il est représenté par la chirurgie et la radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire ainsi que les traumatismes crâniens.

Le traumatisme crânien apparaît comme une cause importante de l'insuffisance antéhypophysaire, sa prévalence est très variable d'une étude à un autre pour plusieurs raisons : la sévérité du traumatisme, le timing de l'évaluation hormonale, les tests hormonaux utilisés et les critères de diagnostic positif de chaque déficit hormonal hypophysaire.

Les anomalies de la croissance, liées à la pathologie cancéreuse, sont habituelles. Elles dépendent de la localisation de la tumeur, de la chirurgie, de l'irradiation spinale, de la malnutrition qui accompagne souvent la chimiothérapie, de la corticothérapie et enfin de l'irradiation hypothalamo-hypophysaire (254).

La radiothérapie, pratiquée pour autres pathologies tumorales de l'extrémité céphalique, se complique également d'insuffisance antéhypophysaire. L'incidence du dysfonctionnement endocrinien dépend de l'âge du patient au moment de sa prise en charge et de la dose administrée : une dose > 45 Gy est associée à une incidence d'atteinte endocrinienne plus élevée, mais le risque ne s'élimine pas avec des doses moindres (255). L'atteinte hypothalamo-hypophysaire est retrouvée dans 62 % des cas dans les 5 ans suivant le traitement de patients atteints de cancers ORL (in256). Le premier axe atteint est somatotrope suivi du déficit gonadotrope, corticotrope puis thyrotrope. Le suivi des patients durant 2 à 13 ans après une irradiation cérébrale pour pathologie tumorale, a permis de déceler fréquemment une hypothyroïdie et un hypogonadisme, rarement un déficit corticotrope (257). Cependant le déficit somatotrope reste de loin le plus précoce et le plus fréquent (254).

Par ailleurs, la radiothérapie cérébrale peut entraîner une puberté précoce dans 20 % des cas, pouvant coexister avec un déficit en GH (254,255). Cela est probablement lié au levé d'inhibition qu'exerce la corticale sur l'hypothalamus avec donc une sécrétion pulsatile de GnRH.

3.4.2.3. MALADIES INFILTRATIVES

La maladie de Hand Schuller Christian ou histiocytose X est la plus recherchée, elle débute chez l'enfant de moins de 6 ans, responsable d'un diabète insipide et d'une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète.

D'autres maladies infiltratives sont à envisager comme la sarcoïdose et l'hémochromatose. L'atteinte est surtout hypothalamique avec diminution de la sécrétion de GnRH.

3.5. HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE

La diminution des hormones sexuelles et de l'inhibine entraîne, par phénomène de feedback, une augmentation des gonadotrophines. Cependant, l'augmentation de FSH et de LH ne se fait que lorsque l'âge osseux atteint l'âge pubertaire, vers 10-11 ans pour les filles et 12-13 ans pour les garçons (2,57,258).

Contrairement à l'hypogonadisme hypogonadotrophique, il est plus fréquent chez la fille que chez le garçon, constituant 25 % des retards pubertaires de la fille contre 5 à 10 % pour le garçon (1,55).

3.5.1. HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE CONGÉNITAL

La classification étiopathogénique des hypogonadismes périphériques congénitaux est présentée dans l'annexe 10, établie selon le consensus de Chicago de 2006.

3.5.1.1. CHEZ LE GARÇON

▫ Anomalies chromosomiques : Syndrome de Klinefelter

C'est la cause la plus fréquente de l'insuffisance testiculaire primitive du garçon, 1/500-1000 naissances (2,36,84). Cette fréquence augmente parmi les populations particulières, 1/100 arriérés mentaux et 3/100 hommes stériles (84).

C'est Klinefelter, Riefenstein & Albright qui ont décrit, en 1942, la première forme d'hypotrophie testiculaire primitive.

Le syndrome de Klinefelter est caractérisé par une gynécomastie, des testicules petits et fermes, une hyalinisation des parois des tubes séminifères, une absence de spermatogenèse, sans anomalies des cellules de Leydig.

La puberté démarre habituellement de façon normale mais elle est souvent incomplète avec installation progressive de l'hypogonadisme. La cause exacte de ce dysfonctionnement n'est pas encore connue.

L'azoospermie est caractéristique du Klinefelter adulte, secondaire à la diminution de spermatogonies qui commence dès l'enfance jusqu'à disparition du sperme en fin de puberté. La persistance du sperme en fin de puberté signe un caryotype mosaïque. La régression du tissu germinal peut s'expliquer par un dysfonctionnement de la relation entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales intra-luminales (2).

Le diagnostic de cette anomalie chromosomique se fait souvent à l'adolescence ou à l'âge adulte, le tableau clinique est très polymorphe, il associe typiquement et principalement :

- des testicules petits et fermes, rarement cryptorchides avec une verge normale,
- un degré variable de virilisation allant de l'absence totale des caractères sexuels secondaires jusqu'au phénotype masculin normal. Dans ce cas, le diagnostic est fait à l'occasion d'une infertilité,
- une gynécomastie généralement bilatérale, retrouvée dans 55 % des cas (84). Des cas de cancer mammaire ont été rapportés (2),
- des proportions eunuchoïdes avec macroskélie. La croissance se prolonge au-delà des délais chronologiques habituels et souvent la taille adulte est supérieure à la moyenne,
- des troubles mentaux avec un déficit intellectuel fréquent, troubles du comportement, parfois des actes antisociaux et médico-légaux,
- d'autres anomalies plus rares : cyphoscoliose, ostéoporose, diabète sucré, varices, bronchites, dysfonctionnement endocrinien (hypothalamus, hypophyse, thyroïde).

Il existe également une variabilité génotypique, 47XXY dans 80 % des cas, 46XX/47XXY dans 10%. Les autres mosaïques constituent les 10 % restants : X0/XY, XY/XXXY, 48XXXY avec cryptorchidie et troubles mentaux fréquents ; 49XXXXY avec souvent cryptorchidie, troubles mentaux et anomalies osseuses (2,36,84).

On a remarqué que, plus le nombre de X est important, plus le retard mental est important avec anomalies du développement génital et retard osseux (2).

▫ **Mâle XX ou syndrome de la Chapelle**

Décrit pour la 1^{ère} fois en 1964, il est rare, touchant 1/20000 naissances (2,36). Il peut être familial avec une transmission autosomique dominante ou récessive.

Le phénotype et le comportement psychosocial est souvent masculin (259), se rapprochant parfois de celui du syndrome de Klinefelter. Cependant il n'y a pas de retard mental, les proportions corporelles sont harmonieuses, les caractères sexuels sont peu développés avec une gynécomastie et cryptorchidie plus fréquentes (50 % et 45 % des cas respectivement).

Il peut se présenter avec une ambiguïté des organes génitaux externes ou alors sous forme d'hermaphrodisme vrai (259).

Ces patients sont SRY positif expliquant la différenciation gonadique en testicules malgré l'absence de Y, dans ce cas le gène SRY a subi une translocation de Y vers X paternel chez 90 % des hommes 46 XX (259,265). Cependant il existe un niveau seuil en de ça duquel cet antigène ne peut exercer son action testiculo-déterminante. Il existe une hétérogénéité phénotypique, certains patients sont SRY négatifs, il pourrait s'agir dans ce cas d'une mutation d'un gène autosomique ou situé sur l'X, responsable du déterminisme sexuel masculin, comme il peut s'agir d'un mosaïcisme concernant l'Y difficile à détecter (259).

▫ **Syndrome de Noonan**

Antérieurement appelée Turner mâle car il présente des anomalies somatiques rappelant le syndrome de Turner, mais le caryotype est normal 46 XY. Sa 1^{ère} description remonte à 1963 et sa prévalence est de 1/1000 naissances (260).

Il est transmis selon le mode autosomique dominant, plus fréquent chez le garçon que la fille, peut être sporadique ou familial (30-75 % des cas).

L'anomalie génétique a été décrite en 2001, elle se situe en position 12q24.2 et q24.31 (OMIM 163950), le gène PTN11 possède 15 exons et code pour une tyrosine phosphatase cytoplasmique qui joue un rôle dans la régulation de la réponse des cellules eucaryotiques aux multiples signaux extracellulaires tels que les hormones, les cytokines et les facteurs de croissance tels que l'EGF, le FGF, et le PDGF (261,262). Les mutations intéressent les exons 3;7;8 et 13 et touchent surtout le domaine SHP-2 du gène (261-263). L'exploration génétique sur la voie de signalisation intracellulaire a permis d'identifier d'autres mutations de gènes codant pour des partenaires de PTPN11: SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2 et CBL (262).

Le tableau clinique évolue avec l'âge (260) : il n'y a pas de retard de croissance intra-utérin, la croissance chez l'enfant est souvent aux alentours du 3^{ème} percentile dans 60 % des cas. Le

retard statural est retrouvé dans 50-70 % des cas mais la vitesse de croissance est normale et le pic de croissance pubertaire est atténué. Le retard de l'âge osseux est inconstant (20% des cas), et la taille adulte est de 162.5 cm en moyenne.

Peu d'études se sont intéressées à la sécrétion de la GH, les taux de l'IGF1 et de l'IGFBP3 sont retrouvés bas et les réponses de la GH aux tests de stimulation sont variables.

Le syndrome associe, essentiellement, des dysmorphies et des malformations (2,261,262) :

- Dysmorphie crânio-faciale : sa présentation varie en fonction de l'âge. Chez l'adolescent le visage est triangulaire (inversé), les yeux proéminents, la racine du nez fine et haute, la base du nez large avec un ptérygium colli et aspect trident des cheveux au niveau du cou. Ces apparences faciales sont différentes de celles du Turner
- Dysmorphie thoraco-abdominale : épaules arrondies, pectus carinatum supérieur et excavatum inférieur du thorax très évocateur qui le différencie du Turner (70 % des cas). Les mamelons sont écartés et bas implantés.
- Dysmorphie des membres : hyperlaxité ligamentaire, cubitus valgus (50 % des cas), brachydactylie avec doigts courts à extrémité carrée. Les pieds sont en varus équin.
- Malformations cardiovasculaires : fréquentes (65 % des cas). La sténose valvulaire pulmonaire et la cardiomyopathie hypertrophique sont très évocatrices. D'autres anomalies existent : canal atrio-ventriculaire, coarctation de l'aorte (plus fréquente dans le Turner), tétralogie de Fallot, communication inter ventriculaire, communication inter auriculaire, canal artériel persistant...etc.
- Malformations abdomino-pelviennes : malformations rénales (hydronéphrose, duplication rénale, sténose de l'uretère, aplasie ou hypoplasie rénale), anomalies de rotation des intestins avec hépato-splénomégalie.
- Anomalies neurologiques : contrairement au Turner on trouve des antécédents d'hypotonie néonatale et de retard de développement psychomoteur (35 % des cas), convulsion, hydrocéphalie (5 %). Le quotient intellectuel varie entre 64 et 127 (10-15 % des patients sont placés dans des centres spécialisés) avec difficultés d'apprentissage. Il existe également une malformation d'Arnold Chiari et des troubles neurosensoriels (surdité de conduction dans 40-50 %, surdité de perception dans 3%, strabisme dans 48 %, anomalies de la vision).
- Retard pubertaire : fréquent mais une puberté et une fertilité normale sont possibles. Une cryptorchidie est souvent associée dans 60-80 % des cas.
- Autres anomalies : hypothyroïdie primaire, troubles de la coagulation, tâches café au lait et nævi, cheveux fins et cassants, lymphœdème des extrémités.
Il existe un risque élevé de développer une tumeur (rhabdomyosarcome, neuroblastome, lymphangiome, myélodysplasie).

▫ **Dysgénésies gonadiques**

Responsables de désordres de développement masculin (ex-PHM), à caryotype X0/XY et XY. La dysgénésie peut être pure avec 2 testicules dysgénésiques 46 XY évoquant, soit un défaut

Tableau E. Causes de l'Hypogonadisme Hypergonadotrophique chez le garçon.

HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE CONGENITAL

1. Syndrome de Klinefelter
2. Syndrome de Noonan
3. Syndrome de XYY
4. Mâle XX ou syndrome de La Chapelle
5. Dysgénésie gonadique et ses variantes
6. Blocs sur la synthèse de la testostérone (blocs enzymatiques) :
 - Déficit en 17 α hydroxylase
 - Déficit en 20,22 desmolase
 - Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase
7. Syndrome d'insensibilité aux androgènes
8. Anomalies du gène codant pour le récepteur de LH
9. Anomalies du gène codant pour le récepteur de FSH
10. Syndrome de régression testiculaire (anorchidie)
11. Agénésie ou hypoplasie des cellules de Leydig
12. Syndromes poly-malformatifs et génétiques :
 - Syndrome de Léopard
 - Syndrome de Smith-Lemli-Opitz
 - Syndrome de Steinert
 - Syndrome de Bloom
 - Syndrome ataxie télangiectasie + diabète sucré + rétinite pigmentaire
 - Syndrome de Solwal Soffer
 - Syndrome de Werner ou Progéria
 - Autres : voir annexe 10

HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE ACQUIS

1. Castration traumatique ou chirurgicale
2. Orchite bilatérale
3. Chimiothérapie immunosuppressive
4. Radiothérapie

de migration des cellules germinales au niveau de la crête génitale, soit une absence de sécrétion de SRY ou alors la présence d'un inhibiteur de cet antigène. Comme elle peut être mixte avec un testicule dysgénésique et possibilité d'un épидidyme et d'un canal déférent homolatéraux, d'un côté, et de l'autre côté, une gonade réduite à une bandelette avec trompe et petit utérus unicorne. Les mutations génétiques identifiées jusqu'à ce jour, intéressent au moins 5 gènes et beaucoup de cas restent sans anomalies identifiables (36,264, 265,266).

Ces mutations portent sur :

- le gène SRY,
- le gène SF-1 responsable de cryptorchidie, de micropénis et DSD 46 XY,
- le gène DAX-1 dont la duplication peut réprimer le gène SRY et causer un désordre de la différenciation sexuelle,
- le gène SOX9 responsable également d'autres malformations telles que la dysplasie campomélique. Son haplo-insuffisance est responsable de réversion sexuelle 46 XY, alors qu'une duplication du gène SOX9 est responsable de réversion sexuelle 46 XX.
- le gène WT1 responsable, selon la nature de sa mutation :
 - d'un syndrome associant tumeurs rénales bilatérales, aniridie, retard mental et anomalies uro-génitales,
 - du syndrome de Denys–Drash,
 - du syndrome de Frasier.

Le phénotype est souvent féminin avec puberté incomplète et aménorrhée primaire, l'ambiguïté sexuelle est variable, les seins sont peu ou pas développés.

La dysgénésie testiculaire constitue, pour certains auteurs, un véritable syndrome pouvant englober d'autres aspects de la pathologie gonadique masculine tels que le cancer testiculaire, l'hypofertilité et anomalies qualitatives du sperme. De ce fait, plusieurs troubles de l'appareil de reproduction masculin pourraient avoir une origine anténatale (44). En effet Capito & al ont diagnostiqué 2 cas de dysgénésie gonadique 46 XY suite à la découverte de tumeur gonadique responsable de douleurs pelviennes chez 2 patientes âgées de 7 et 17 ans, ces tumeurs étaient en rapport avec un gonadoblastome associé à un dysgerminome (266).

▫ Blocs sur la synthèse de la testostérone

Le diagnostic est basé sur le dosage des stéroïdes en amont (retrouvés élevés) et en aval (retrouvés bas) du bloc. Les tests de stimulation par le synacthène ou l'hCG sont nécessaires pour les déficits partiels. Le schéma de la biosynthèse des stéroïdes sexuels peut être consulté dans l'Annexe 8.

En dehors de la voie de biosynthèse classique de la testostérone testiculaire produite à partir de la DHEA et de l'androsténédione/-diol, existe une 2^{ème} voie de biosynthèse alternative de recours permettant la production de dihydro-testostérone testiculaire fœtale. Le rôle de cette 2^{ème} voie a été démontré grâce à des mutations dans les gènes AKR1C2/4 chez des individus 46 XY peu virilisés (273). La 17OH progestérone est convertie directement en dihydro-testostérone par une étape de réduction 5-alpha/3-alpha qui court-circuite la biosynthèse classique des androgènes. Les enzymes AKR1C2/4 (Aldo-keto réductase Famille1 membre C2) catalysent l'étape de réduction critique passant par la 3-alpha-hydroxy-stéroïde-déshydrogénase (3 α -HSD) qui oriente la 17OH-progestérone vers la voie de recours.

- Déficit en 17 α hydroxylase

C'est une cause rare d'hyperplasie congénitale des surrénales, moins de 200 cas ont été rapportés dans la littérature en 2012 (267). Les premières observations chez le garçon

remontent à 1966 par Biglieri EG (268,269) puis à 1970 par New M (270). Le déficit empêche l'hydroxylation de la prégnénolone et de la progestérone, empêchant ainsi la formation du cortisol, des androgènes et des œstrogènes. Le tableau clinique est celui d'une hyperplasie congénitale des surrénales avec hypertension artérielle, ambiguïté des OGE et absence des signes pubertaires. L'élévation de l'ACTH entraîne une production importante de 11 deoxycorticostérone et de corticostérone avec comme conséquence une HTA à rénine basse et une alcalose hypokaliémiant (268,271-273). Le gène muté responsable est le CYP17 localisé en 10q24-q25, cloné pour la première fois en 1987, 50 mutations ont pu être identifiées (267).

- Déficit en 17 β cétostéroïde réductase ou 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase

La maladie est à transmission autosomique récessive, secondaire à une mutation du gène HSD17B3 en 9p22.32 (OMIM 605573). Elle est 0,65 fois plus fréquente que le syndrome d'IA (173). Malgré que cet enzyme existe dans différents tissus, y compris le placenta, le bloc n'intéresse que le testicule car les isoenzymes exprimés dans les gonades sont codés par des gènes différents de ceux des autres tissus (273). Le bloc empêche la transformation de la delta-4 androsténédione en testostérone et la déhydroépiandrostérone (DHA) en delta-5 androsténédione ainsi que l'œstrone (E1) en œstradiol (E2).

Le phénotype à la naissance est féminin car la delta-4 androsténédione est aromatisée en E1 par le placenta. A la puberté, la delta-4 androsténédione élevée subit une conversion périphérique en testostérone responsable de signes de virilisation avec hirsutisme, clitoromégalie, aménorrhée primaire et gynécomastie (50 % des cas). Cette dernière est probablement liée à l'augmentation de l'E2 formé en périphérie à partir de l'E1. Les testicules sont cryptorchides et les organes génitaux internes sont de type masculin (274). Il est donc nécessaire de pratiquer une castration le plus tôt possible afin d'éviter cette virilisation.

- Déficit en 20,22 desmolase (StAR ou CYP11A1)

Responsable du syndrome de Prader (1955), il empêche la formation du prégnénolone à partir du cholestérol. Les lipides s'accumulent dans les cellules corticosurrénales et les gonades d'où le nom d'hyperplasie lipoïdique des surrénales (LCAH). Les formes totales sont incompatibles avec la vie, d'où la rareté du déficit, responsable de syndrome de perte de sels avec déshydratation, hyponatrémie et hyperkaliémie.

Le phénotype est féminin et les testicules sont en intra abdominal. Le déficit est lié à des mutations de gène StAR (OMIM 201710). Il s'agit le plus souvent de délétions sur l'exon 5-7, parfois de mutations nonsense et de frameshifts.

Les mutations, les plus fréquemment retrouvées, sont les mutations Gln258Stop et les mutations Arg182Leu, décrites particulièrement dans la population japonaise (275).

Il y a 2 mécanismes expliquant la maladie (273) : le 1^{er} passe par la perte réelle de l'activité StAR pour l'importation du cholestérol dans la mitochondrie des cellules productrices de stéroïdes, mais cela ne peut pas expliquer la sévérité du phénotype puisque 10 % de l'importation du cholestérol est indépendante de StAR. Le 2^{ème} mécanisme est en rapport avec

la destruction des cellules stéroïdogeniques par l'accumulation du cholestérol et des esters de cholestérol.

La mutation CYP11A1 (OMIM 118485) présente le même phénotype que celle de StAR mais il n'y a pas d'hyperplasie des surrénales.

- Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase

Syndrome de Bongiovani, il empêche le passage du delta-5 prégnénolone en progestérone et de DHA en delta-4 androsténédione, habituellement incompatible avec la vie. L'ambiguïté sexuelle est variable en fonction de l'intensité du déficit. A la puberté, se développe une gynécomastie avec un certain degré de virilisation (273). Le déficit est lié à une mutation du gène HSD3B2 en position 1p12 (OMIM 613890).

- Déficit en 17,20 desmolase ou 17,20 lyase

La 1^{ère} observation remonte à 1972 par Zachmann, l'enzyme partage le même cytochrome P450c17 que la 17 α -hydroxylase, pour être catalysé (268,276). Un déficit combiné de ces deux enzymes peut coexister chez un même malade avec une incidence de 1:50 000 à 1:100 000 naissances (277). Le phénotype est féminin avec infantilisme à la puberté. Cependant quand le déficit est partiel, un certain degré de virilisation des organes génitaux externes est possible. Brook & al ont rapporté un 1^{er} cas de déficit combiné avec tumeur maligne à cellules germinales (276).

L'étude de déficits isolés en 17,20 lyase ont démontré le rôle important de certains cofacteurs pour l'activité de CYP17, il s'agit de la P450 oxydoréductase (POR) (OMIM 124015 et 201750) et du cytochrome b5 (CYB5) (OMIM 613218). Les mutations CYB5 sont responsables d'un déficit en testostérone et non en gluco ou minéralo-corticoïdes, évoquant un déficit isolé en 17,20 lyase, alors que le déficit en POR est responsable d'un phénotype très variable car elle est indispensable à l'activité des enzymes CYP21A2, CYP17A1 et CYP19A1 (273).

▫ **Insensibilité périphérique aux androgènes (IA)**

Syndrome héréditaire caractérisé typiquement par un hypospadias, une gynécomastie, des signes d'eunuchoidisme plus ou moins marqués, une azoospermie et un caryotype normal 46XY.

Il est transmis selon le mode récessif lié à l'X avec une histoire familiale dans 50 % des cas (278). Le gène responsable (AR) est situé en position Xq11-12 (OMIM 313700), codant pour une protéine de 76 kDA (36). Le gène AR joue un rôle crucial dans la différenciation sexuelle puisque c'est le médiateur de l'action des androgènes. Il est constitué de 8 exons : l'exon 1 code pour le domaine de la transactivation, les exons 2 et 3 codent pour le domaine de liaison de l'ADN, la partie 5' de l'exon 4 code pour le hinge domain, la partie 3' de l'exon 4 et les exons 5 à 8 codent pour le domaine de liaison du ligand (279).

Il constitue plus de la moitié des cas de DSD 46 XY, avec un polymorphisme clinique et biochimique très important. L'insensibilité aux androgènes peut être complète (IAC), responsable d'un phénotype parfaitement féminin, comme elle peut être partielle (IAP) associant micropénis (54 %), hypospadias ou ambiguïté sexuelle (71,278,279,280,281). Les

testicules sont souvent palpables dans 80 % des cas (278). Les formes d'IAP posent le problème de diagnostic différentiel avec le déficit en 17 α -HSD3, le déficit en 5-alpha réductase et le déficit en NR5A1.

Cette variabilité phénotypique est en rapport avec l'existence de multitudes de corégulateurs de la transcription de l'AR. Ce dernier a, pour rôle essentiel, le développement et le maintien de la réponse tissulaire aux androgènes, particulièrement celle des testicules et de la prostate. Il existe donc un déficit ou une absence de l'interaction entre l'AR et la protéine régulatrice. L'activité de l'AR est modulée par plusieurs facteurs de transcription (282) comme l'AML3 (OMIM 601626), le CBF α 1 ou AML1 (OMIM 151385), l'AP-1 (OMIM 165160), ATF2 (OMIM 123811), DAX1 et EGR1 (OMIM 128990).

Le phénotype résulte soit d'un défaut de la fonction des récepteurs, soit d'une diminution de la concentration de ces récepteurs, ou des deux (283). Les mutations AR sont responsables d'anomalies de la formation du complexe récepteur-corégulateur, de son transport nucléaire, de sa liaison à l'ADN, ou de sa capacité d'activation transcriptionnelle (42,71).

Le degré de la sévérité de l'ambiguïté sexuelle conditionne le sexe d'élevage. Les patients IAC sont presque toujours élevés en tant que filles, alors que les patients IAP sont élevés, comme garçons, dans plus de 59 % des cas (278).

Des classifications cliniques ont été élaborées pour répondre aux problèmes d'ordre diagnostique.

La 1^{ère} classification est celle de Wilson (281) qui distingue 2 grandes formes :

- Le testicule féminisant, complet et incomplet, réalisant le syndrome de Morris,
- Le syndrome de Reifenstein avec des degrés variables de virilisation.

La 2^{ème} classification est celle de Quigley qui distingue 7 stades, elle permet une meilleure stadification de l'ambiguïté sexuelle et donc une meilleure étude de la concordance génotype/phénotype (voir annexe 5.2). Son utilisation à la naissance permet d'améliorer le pronostic avec une bonne orientation du sexe dès la naissance (70,281).

Il existe une classification biologique qui étudie la capacité de liaison des androgènes à partir des cultures cellulaires de fibroblastes de peau génitale. On distingue 4 groupes, sans qu'il existe de corrélation directe entre la sévérité du tableau clinique et les caractéristiques de liaison (281, in 214) :

- G1 = absence de liaison aux androgènes,
- G2 = liaison quantitativement diminuée,
- G3 = liaison qualitativement anormale (thermo-labilité du récepteur, constante de dissociation augmentée, altération de la spécificité de liaison),
- G4 = liaison quantitativement et qualitativement normale.

Biologiquement, le diagnostic est fait par le dosage de la testostérone plasmatique de base et sous hCG et des gonadotrophines de base et sous LHRH. Les résultats dépendent de l'âge du patient. En post pubertaire, les taux reviennent habituellement élevés, le bilan est renforcé par le dosage de la SHBG, de l'AMH et de l'activité aromatasase (71,284).

L'exploration par biologie moléculaire permet la confirmation du diagnostic en montrant souvent des mutations du gène du récepteur des androgènes avec substitution d'un aminoacide, rarement des délétions (5 % des cas), 10 à 15 % des cas restent sans anomalies génétiques (71,173). Actuellement plus de 800 mutations des différents patients ont été introduites dans la base de données de Cambridge en 2011, intéressant essentiellement les 8 exons, la plus part des mutations sont localisées au niveau du domaine de liaison du ligand (285).

D'autres gènes sont probablement impliqués dans cette pathologie, un déficit en protéines nécessaires à l'activité biologique du récepteur AR a été suggéré (173). L'étiopathogénie est donc hétérogène, la relation n'est pas claire entre le degré de virilisation et l'anomalie de liaison aux récepteurs androgéniques et/ou la nature de la mutation du gène AR. En effet, l'IA existe en dehors des aberrations du gène AR, et la présence d'une mutation de ce gène n'explique pas toujours la physiopathologie du syndrome d'IA (173,285).

▫ **Syndrome de régression testiculaire : Anorchidie**

Syndrome très rare, lié à une anomalie du développement testiculaire survenant entre la 8^{ème} et la 14^{ème} semaine d'aménorrhée. Le phénotype est très variable, fonction du moment de survenue de l'anomalie (65,264). Une anomalie survenant précocement vers 8-10 SA est donne un phénotype féminin avec ou sans ambiguïté des organes génitaux, utérus absent ou hypoplasique et absence d'ovaires. Alors qu'une anomalie qui survient tardivement au-delà de 12 SA, conduit à un phénotype masculin avec micropénis et bourses vides, les testicules sont absents ou rudimentaires. La testostérone est effondrée ne répondant pas à l'injection de l'HCG, contrairement à la cryptorchidie.

Le mécanisme est inconnu, le caryotype est normal 46 XY, l'étude des cas familiaux avec consanguinité est en faveur de la transmission autosomique récessive. On a évoqué une anomalie des gènes impliqués dans le développement précoce des gonades (en amont du gène SRY, sex determining region Y), mais cela n'a pas été encore confirmé (OMIM 273250). D'autres mécanismes ont été évoqués, la régression testiculaire peut être secondaire à une cause mécanique telle qu'une torsion du cordon spermatique pendant la vie intra-utérine, ou secondaire à une exposition à des tératogènes (265).

▫ **Mutations du gène codant pour le récepteur de la LH (LHCGR)**

Le gène codant pour le récepteur de LH est situé au niveau du chromosome 2 en position p21 (OMIM 152790), le récepteur est une protéine qui lie aussi bien LH que hCG (37). Les mutations inactivatrices de LHCGR sont transmises selon le mode autosomique récessif, causant une infertilité dans les deux sexes. Les premières mutations homozygotes sont décrites chez 2 sœurs 46 XY, intéressant le 6^{ème} domaine transmembranaire (Ala593Pro) du récepteur de LH (205).

Dans sa forme complète (37,158,205,286), les patients 46 XY sont impubères avec organes génitaux externes féminins et cryptorchidie, mais sans trompes ni utérus. Cela est une preuve de l'existence du facteur anti-mullérien, la testostérone de base et sous hCG est basse avec

élévation de LH et une FSH normale. L'étude histologique montre l'absence des cellules germinales et hypoplasie des cellules de Leydig. Alors que dans sa forme incomplète, les patients présentent un micropénis avec ou sans hypospadias.

▫ **Mutations du gène codant pour le récepteur de FSH (FSHR)**

Le gène est également situé sur le chromosome 2, mais en position p16-21 (37). Les premières mutations inactivatrices du gène FSHR sont finlandaises, intéressant particulièrement le sexe féminin, les mutations chez l'homme sont responsables d'une infertilité avec développement pubertaire normale mais un volume testiculaire faible (37,205,158,287). Des études chez la souris, ont démontré que les cellules de Sertoli contrôlent le développement du nombre des cellules de Leydig, alors que l'activité constitutive du FSHR est suffisante pour stimuler ce processus (288).

▫ **Autres**

D'autres causes, encore plus rares, sont présentées dans le tableau E (page 56) et l'annexe 10, les anomalies génitales ne sont qu'un épiphénomène. On citera, à titre d'exemples, les syndromes malformatifs, le syndrome XXY, l'absence des cellules de Sertoli, l'agénésie ou hypoplasie des cellules de Leydig, le syndrome de Sohval Soffer, et le syndrome de Werner Progeria.

3.5.1.2. CHEZ LA FILLE

▫ **Syndrome de Turner**

Epidémiologie

Syndrome associant insuffisance ovarienne primitive par dysgénésie gonadique, petite taille, syndrome malformatif et dysmorphique plus ou moins important. Il est lié à l'absence totale ou partielle du chromosome X.

Sa première description remonte à 1930 par Otto Ullrich puis par Henry Turner, son incidence est de 1/2000-2500 naissances féminines correspondant à 1.5 millions femmes touchées à travers le monde (2,289). Sa fréquence réelle est plus importante si l'on sait que 99 % des fœtus 45X0 avortent spontanément et 6 % des avortements spontanés sont 45X0 (2,289,290).

Le diagnostic du syndrome de Turner se fait en période néonatale dans 11 à 23 %, pendant l'enfance dans 20 % des cas environ et à partir de l'âge de 10 ans, pour retard statural avec ou sans retard pubertaire, dans une proportion de 60 % des cas. Il peut se faire à l'âge adulte dans 38 % des cas (291,292).

Génétique

Son diagnostic est confirmé par le caryotype et l'étude en biologie moléculaire (southern blot pour l'X et PCR pour l'Y) sur les lymphocytes du sang périphérique et sur tissus. Les explorations montrent une grande variabilité chromosomique (289-292) : la formule la plus fréquente est 45 X0 (monosomie X) dans 50 % des cas, le X se perd durant la méiose dans 60% des cas. Sinon il s'agit de mosaïcisme dans 20 à 30 % des cas.

Tableau F. Les Anomalies Dymorphiques et Malformatives associées au Syndrome de Turner.

ANOMALIES	DESCRIPTION
FACIALES	Hypoplasie maxillaire, Palais ogival, Retrognatisme, Ptôsis, Fentes palpébrales bas inclinées, Epicanthus, Oreilles proéminentes bas implantées, Implantation basse des cheveux, Cou court et palmé (Ptérygium Colli)
THORACIQUES	Pectus excavatum, Espace inter mamelonnaire élargi, Mamelons hypoplasique ou invertis
CARDIOVASCULAIRES	Valvulopathie aortique, Dilatation aortique, Dissection ou rupture de l'aorte, Troubles de la conduction, Prolapsus de la valve mitrale
RENALES	Rein en fer à cheval, Système collecteur double, Rein ectopique, Mal rotation, Absence d'un rein, Obstruction urétéro-pelvienne
OCULAIRES ET AUDITIVES	Strabisme, Amblyopie, Cataracte, Anomalies structurales osseuses de l'oreille avec otites chroniques, Hypoacousie
GASTRO-INTESTINALES	Maladies inflammatoires, Anomalies du développement vasculaires, Perturbation de la fonction hépatique
SQUELETTIQUES	Membres petits / tronc, Cubitus valgus, Raccourcissement du 4 ^{ème} métacarpien ou métatarsien, Radius petit et arqué, Scoliose, Cyphose, Pubis valgus
METABOLIQUES	Obésité, Diabète sucré type 1 ou type 2, Hyperlipidémie
AUTRES	Maladies auto-immunes: thyroïdite, arthrite rhumatoïde, myasthénie, déficit en IgA HTA Anomalies cutanées: nævus pigmentés bénignes hémangiome, alopecie, dermatite atopique ou séborrhéique, risque de chéloïdes

Le reste est lié à des anomalies de structure de l'X ou alors à des remaniements plus complexes (292) [45 X/46 XX dans 12.3 %, 45 X/46 Xr (X) dans 8.5 %, 45 X/46 et 46 XisoXq dans 11 %, 46 Del (Xp) dans 8.5 %, 46 Del (Xq) dans 4.5 %, 45 X/46 XY et 45 X/46 Xr (Y) dans 5.2 %].

Deux tiers environ des cas maintiennent le chromosome X maternel et un faible pourcentage retient le Y (5 %) dont le rôle est encore imprécis (290).

Les patientes Y positifs doivent subir une ablation gonadique car risque de gonadoblastome retrouvé chez les turnériennes dans 1 % des cas. En effet la présence de Y au niveau des gonades augmente le risque de gonadoblastome avec une fréquence de 7 à 10 % des cas (in289). L'académie américaine de pédiatrie rapporte une prévalence de 15 à 20 % de cas de gonadoblastomes ou de dysgerminomes (258,290). On incrimine une protéine-Y spécifique codée par un gène près du centromère dans la genèse de ces tumeurs (291).

Présentation clinique

La présentation clinique est très variable pour 2 raisons principales : anomalies chromosomiques variables, et variabilité parmi les sujets à caryotype identique.

Les circonstances de découverte du syndrome de Turner diffèrent selon l'âge chronologique :

- A la naissance, le tableau est dominé par le lymphœdème dans plus de 80 % des cas,
- A la 1^{ère} décennie de la vie, la petite taille constitue le motif de consultation le plus fréquent. C'est un signe très révélateur du syndrome et presque constant. Son début remonte à la vie intra-utérine, les filles ont 2.8 cm de moins pour la taille et 2.18 kg de moins pour le poids à la naissance. Puis la vitesse de croissance tend à se normaliser jusqu'à l'âge de 2 ans. La croissance diminue à partir de l'âge de 3 ans, s'accroît progressivement avec absence de pic de croissance pubertaire, pour donner une taille finale généralement de 20 cm inférieure à la taille moyenne de la population témoin et celle des parents. La taille adulte spontanée est entre 141 et 144 cm en moyenne avec des variabilités liées à la génétique et donc des différences entre les pays, mais dépassant très rarement les 150 cm (2,258, 289,290,292,293). Le traitement par la GH permet l'obtention d'une taille définitive dépassant les 150 cm, ce gain est plus important si la GH est associée à l'oxandrolone (290, 291,293).
- A l'âge normal de la puberté, les filles consultent pour retard pubertaire, lié à la dysgénésie gonadique, sans anomalies des organes génitaux internes.
 - A l'âge adulte, les patientes consultent pour infertilité ou ménopause précoce.

Le tableau clinique est fait d'un syndrome dysmorphique très évocateur, d'un syndrome malformatif et d'autres anomalies (voir Tableau F). Certaines de ces anomalies exposent au risque de décès à différentes tranches d'âge. Dans une cohorte de 3439 patientes Britanniques présentant un syndrome de Turner diagnostiqué entre 1959 et 2002 et suivies jusqu'à 2006, 296 décès ont pu être signalés avec un risque de mortalité 3 fois plus important par rapport à la population générale. Les causes de la mort sont représentées essentiellement par les causes

circulatoires dans 41 % des cas (cardiopathie ischémique, troubles cérébro-vasculaire, anévrisme), et les malformations cardiaques congénitales (294).

Le syndrome dysmorphique est parfois discret ou absent expliquant le retard de diagnostic, une petite taille inexplicée doit donc faire rechercher un Turner.

Le syndrome de Turner est également associé à des problèmes psychosociaux, l'intelligence est normale mais on note des difficultés sociales et troubles du comportement (2,289,290,291). On note, chez les plus jeunes, une altération de la perception temporo-spatiale et de la coordination motrice et visuelle, une hyperactivité et immaturité. Les plus âgées, présentent une dépression, une altération de la relation avec les pairs et problèmes du développement féminin.

▫ **Dysgénésie gonadique pure**

Elle peut être sporadique ou familiale à transmission autosomique récessive.

Elle ne s'accompagne pas de dysmorphie ou de retard statural, la taille est normale ou grande. Elle constitue une pathologie homogène au plan phénotypique et chromosomique. Le caryotype est 46 XX ou 46 XY, 1/10^e des patientes 46 XY développent des signes de virilisation (clitoromégalie) avec incidence élevée de tumeurs, particulièrement de gonadoblastome (80). L'étiopathogénie de ces tumeurs est mal élucidée. On trouve donc tout l'intérêt de retirer les gonades en bandes par prophylaxie.

▫ **Mutations du gène codant pour le récepteur de FSH (FSHR)**

Les mutations inactivatrices du gène FSHR ont été décrites, pour la 1^{ère} fois, en Finlande où la mutation faux-sens Ala189Val est retrouvée chez 1 % des femmes Hétérozygotes. En Suisse elle touche une femme sur 1200 et aucun cas n'a été retrouvé au Danemark ou à Singapour (158,205).

Les mutations perte de fonction de FSHR sont responsables d'aménorrhée avec développement total ou partiel des caractères sexuels secondaires, la biopsie ovarienne montre la présence de follicules bloqués au stade primordial et primaire (37).

▫ **Mutations du gène codant pour le récepteur de la LH (LHCGR)**

Les filles 46 XX avec mutations du gène LHCGR, ont un développement sexuel normal mais une aménorrhée primaire ou secondaire avec anovulation constante. Le taux de LH est normal ou légèrement élevé; les taux de FSH, de l'œstradiol et de la testostérone sont normaux. Le volume utérin est réduit et les ovaires sont augmentés de volume et polykystiques. Les patientes ne présentent pas d'hirsutisme, malgré l'augmentation de LH, cela signifie que la LH est le principal stimulateur de la sécrétion des androgènes, en association possible avec FSH (37,158,205,286,295).

L'existence de taux normaux d'œstradiol signifie que FSH est suffisante pour sa sécrétion en phase folliculaire, alors que la présence de caractères sexuels secondaires signifie que LH ne joue pas un rôle primordial dans le développement pubertaire, mais nécessaire à l'ovulation (37,295,296).

La mutation homozygote du gène LHR (Ala593Pro) est responsable du non réponse de l'adényl cyclase à l'hCG, elle intéresse l'exon 7 du gène codant pour un ligand extracellulaire du domaine de liaison du récepteur de LH (205,296).

En général, le phénotype est moins sévère que celui de la mutation de FSH β . Le tableau est variable, allant de l'hypogonadisme complet à l'aménorrhée primaire avec arrêt de la maturation folliculaire (mutation Ala189Val) ou secondaire (mutation hétérozygote Ile160Thr /Arg573Cys) (158).

▫ Syndromes malformatifs

- Dysgénésie ovarienne + Blépharophimosis + Ptôsis + Epicanthus (BPES)

Maladie génétique rare, à transmission autosomique dominante. On lui reconnaît 2 types : le type 1 est complet avec infertilité et tableau biologique se rapprochant de celui du syndrome de résistance ovarienne aux gonadotrophines. Le type 2 comporte seulement une atteinte ophtalmologique. Il n'y a pas d'autres anomalies somatiques ou neuropsychiques, les hommes atteints portent les malformations mais sans atteintes testiculaires (169). Le gène responsable est le FOXL2 situé en position 3q22-q23, codant pour un facteur de transcription ayant probablement un rôle dans le développement et le maintien des follicules ovariens (298). Le type 1 est en rapport avec une délétion et mutation non-sens, responsable d'une production d'une protéine tronquée, alors que le type 2 est secondaire à une duplication, responsable de la formation d'une protéine plus longue.

- Dysgénésie ovarienne + surdité + retard mental + déficit des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K (169).
- Syndrome de Perrault (298), associant : aménorrhée + surdité de perception \pm retard de croissance \pm retard mental \pm anomalies neurologiques (ataxie généralisée, dysmétrie, neuropathie...etc.). L'anomalie génétique n'est pas clairement identifiée, située en 5q23.1 (OMIM 233400). Le caryotype est normal et on n'a pas trouvé de mutations impliquées dans la surdité isolée, dans l'insuffisance ovarienne précoce ou dans l'ataxie.
- Galactosémie : maladie rare, à transmission autosomique récessive, secondaire à une accumulation du galactose intracellulaire au niveau hépatique, rénale, neurologique et ovarienne (mais jamais testiculaire), responsable probablement d'une exagération de l'atrésie folliculaire. Elle est liée à un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT), associant retard mental, cataracte, insuffisance hépatocellulaire, anomalies rénales et insuffisance ovarienne (295). La perte de l'activité GALT va entraîner l'accumulation de galactose et de G1-P se transformant en galactitol devenant toxique pour l'organisme. Le galactose et ses métabolites sont toxiques pour l'ovaire, particulièrement, en période néonatale immédiate, expliquant pourquoi l'insuffisance ovarienne est retrouvée plus fréquente chez les patientes dont le traitement diététique est instauré tardivement (299).

Tableau G. Causes de l'Hypogonadisme Hypergonadotrophique chez la fille.

HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE CONGENITAL

1. Syndrome de Turner 45 X0 et ses variantes +++
2. Dysgénésies gonadiques pures 46 XX
3. Syndrome de Noonan
4. Agénésie ou dysgénésie gonadique 46 XY (femelle XY)
5. Blocs sur la synthèse de stéroïdes sexuels (blocs enzymatiques) :
 - Déficit en 17 α hydroxylase
 - Déficit en 17,20 lyase
 - Déficit en 20,22 desmolase
 - Déficit en 3 β hydroxysteroïde déshydrogénase
 - Déficit en aromatasase
6. Syndromes poly-malformatifs :
 - Dysgénésie ovarienne + blépharophimosis + ptôsis + épicanthus
 - Dysgénésie ovarienne + surdité + déficit des facteurs de coagulation
 - Syndrome de Perrault
 - Galactosémie
 - Autres

HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE ACQUIS

1. Castration traumatique ou chirurgicale
2. Ovarites auto-immunes
3. Chimiothérapie
4. Radiothérapie

Le gène de la GALT est situé au niveau du chromosome 9 en position p13, il y a actuellement plus de 200 mutations connues, associées à différents phénotypes cliniques (OMIM 606999). La maladie atteint environ un nouveau-né sur 4000 à 44 000 en Europe, l'insuffisance ovarienne est une complication majeure de la galactosémie, cette insuffisance ovarienne est fluctuante et apparaît à des âges divers avec impubérisme, aménorrhée primaire ou secondaire. (298,299).

- Autres : Ataxie-télangiectasie, Syndrome de Progeria...etc. (voir annexe 10).

▫ **Syndrome de Noonan**

Il est nettement moins fréquent par rapport au garçon, donne rarement un retard pubertaire. Le cubitus valgus y est plus présent, le retard psychomoteur est moins habituel, la taille finale adulte est de 152.7 cm en moyenne (260).

▫ **Blocs sur la synthèse de l'œstradiol**

Il s'agit, comme chez le garçon, du déficit en 17 α hydroxylase, en 17,20 lyase, en 20,22 desmolase, et en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase. Dans ce dernier déficit, les organes génitaux externes sont souvent de type féminin, la grande quantité de DHA suffit à entraîner un certain degré de masculinisation (par conversion périphérique des précurseurs des androgènes en androgènes actifs sous l'action de HSD3B1), alors que dans le déficit en 20,22 desmolase la puberté peut s'installer avec cycles menstruels (273). Le déficit en 17 α -hydroxylase ne s'accompagne pas d'ambiguïté sexuelle et l'absence des signes pubertaires peut être totale ou partielle (267).

Le déficit en aromatasase est responsable d'un virilisme secondaire à l'hyper androgénie. A la puberté, on assiste à une aménorrhée primaire associée à une virilisation progressive, sans développement mammaire, et à de gros ovaires multikystiques. La taille est grande avec un retard de l'âge osseux et ostéopénie. Il existe des formes non classiques avec développement mammaire et utérin malgré un androgénisation in utero, en rapport avec une activité résiduelle de l'aromatase (300). L'aromatase est un enzyme codé par le gène CYP19, localisé en 15p21 et permet de catalyser la conversion des androgènes en œstrogènes au niveau du cytochrome P450arom (300). Une virilisation maternelle pendant la grossesse est possible, par défaut de conversion des androgènes en œstrogènes au niveau du syncytiotrophoblaste placentaire.

- **Autres :** On citera, l'insuffisance ovarienne prématurée familiale (POF) liée à une mutation du gène POF-1 en Xq21.3-q27 et du gène POF-2 en Xq13.3-q21.1. Mais aussi le syndrome de l'X fragile par mutation du gène FMR1 en Xp27.3 (295). Les femmes avec prémutation du gène FMR présentent une ménopause précoce dans 16 % des cas (147). Ces POF sont souvent responsables de ménopause précoce (avant l'âge de 40 ou 30 ans), leur survenue doit conduire à pratiquer un caryotype à la recherche de translocation sur le chromosome sexuel, de délétion du bras court ou de présence occulte du chromosome Y (147).

3.5.2. HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE ACQUIS

3.5.2.1. CHEZ LE GARÇON

- Castration traumatique ou chirurgicale,
- Orchite bilatérale,
- Chimiothérapie immunosuppressive. La chimiothérapie cytotoxique entraîne une atteinte de l'épithélium germinatif plus qu'une atteinte leydigienne (254,301). Le suivi au long cours des enfants traités par chimiothérapie pour maladie de Hodgkin montre une atteinte sévère de l'épithélium germinatif dans 89 % des cas (301). Le garçon est plus sensible à la

chimiothérapie que la fille sur le plan de la fertilité, alors que la fille a plus de risque de faire une ménopause précoce.

- Radiothérapie abdominale ou corporelle totale, pour cancer ou leucémie, responsable d'une atteinte de la ligné germinale et des cellules de Leydig (254,301). Plus l'âge du traitement est avancé plus les effets toxiques de la radio et de la chimiothérapie sont importants. On estime qu'une dose entre 0.1 et 1.2 gray est suffisante pour altérer la division des spermatogonies et la morphologie cellulaire (301). La cryopréservation du sperme mature ou du tissu testiculaire est proposée pour les sujets à partir du stade 2 de Tanner avec un volume testiculaire supérieur à 4 ml. Il n'y a pas de protocoles établis pour les garçons impubères.

3.5.2.2. CHEZ LA FILLE

- Castration traumatique ou chirurgicale,
- Chimiothérapie et radiothérapie abdominale pour tumeur ou hémopathie. Le risque commence à partir de 360 à 720 rads ; les antimétabolites les plus toxiques pour l'ovaire sont les alkylants, le cyclophosphamide, le chlorambucil et le busulfan (254,298,302). La sensibilité des ovaires à l'irradiation et à la chimiothérapie est plus importante quand la patiente est plus âgée et quand l'irradiation est donnée en une dose unique (254,302). De plus la radiation a potentiellement des effets délétères sur l'utérus par atteinte vasculaire, endométriale et par fibrose du myome (302).

Plusieurs moyens sont proposés pour préserver la fertilité et la fonction ovarienne, il s'agit de la suppression ovarienne par les agonistes du GHRH surtout en période pré-pubertaire, de la transposition chirurgicale des ovaires, et de la cryopréservation des ovocytes ou d'un tissu ovarien. Cette dernière technique est encore du domaine de l'expérimentation.

- Ovarite auto-immune isolée ou entrant dans le cadre d'une Polyendocrinopathie de type 1 (APECED). C'est une maladie associant insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie et candidiasis muco-cutané, elle est à transmission autosomique récessive par anomalies du gène 21q22.3 (295).

3.6. AMENORRHEES PRIMAIRES

3.6.1. Aménorrhées primaires avec hyper androgénie

Syndrome des ovaires poly kystiques

Le syndrome est rarement responsable d'aménorrhée primaire, il constitue 20 % de toutes les causes d'aménorrhées et 3 % des causes communes d'aménorrhée primaire (147,303). Typiquement, il associe anovulation chronique, troubles du cycle, obésité, hirsutisme et acné hyperséborrhéique par hyperandrogénie, augmentation de LH et diminution de FSH avec un rapport LH/FSH > 2. Au plan étiopathogénique, la cause est fort probablement génétique ; tout comme l'insulinorésistance qui le caractérise. Au moins 37 gènes sont incriminés dont le chef de file est le gène de la follistatine (304). L'insulinorésistance a pour conséquences, une

intolérance au glucose dans 31 % des cas, un diabète sucré dans 7,5 % des cas, avec dyslipidémie et maladies cardiovasculaires (147,152).

Bloc enzymatique en 21 hydroxylase

Il est responsable de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), maladie autosomique récessive, liée à une mutation du gène CYP21 qui code pour une 21-hydroxylase (CYP21A2). Cet enzyme est responsable de la transformation de la 17OH progestérone en 11-deoxycortisol et de la progestérone en 11-deoxycorticostérone. L'enzyme est médié par le cytochrome P450c21. La mutation du gène CYP21A2 est transmise selon le mode autosomal récessif (305,306). Plus de 100 mutations ont été isolées et environ 10 mutations communes expliquent 90 % des cas, il existe une corrélation génotype-phénotype (305).

Le déficit représente la cause la plus fréquente des cinq formes d'hyperplasie congénitale des surrénales, retrouvée dans plus de 90 % des cas (305,306). On lui reconnaît 2 formes cliniques : Une forme sévère qui réunit le syndrome de perte de sels, menaçant le pronostic vital et virilisation, responsable d'une ambiguïté des OGE chez la fille dès la naissance. Son incidence est de 1/5000 à 1/20000 naissances (273,305).

Une 2^{ème} forme est dite non classique, à révélation tardive. Le tableau clinique se résume à des signes non spécifiques d'hyperandrogénie qui se manifeste essentiellement lors de la puberté avec hirsutisme, oligoménorrhée et infertilité, son incidence est de 1:100 (273,305).

Bloc enzymatique en 11 β hydroxylase

Il est donne également une hyperplasie congénitale des surrénales, largement moins fréquent que le déficit en 21 hydroxylase (5-8 % des cas d'HCS), son incidence est de 1 :100 000 naissances dans la population générale, plus fréquemment rapporté dans les pays d'Afrique du nord, particulièrement le Maroc avec de 1 pour 5000 naissances (307).

Le tableau clinique est similaire à celui du bloc en 21 hydroxylase. Typiquement, le déficit en 11 β -hydroxylase se différencie par la présence de l'HTA à rénine basses avec ou sans hypokaliémie (273,305,307). Par contre il pose un problème de diagnostic différentiel avec le déficit en 17 α hydroxylase, le dosage de l'aldostérone permet de faire la différence (305,307). La pathologie est transmise selon le mode autosomique récessif, liée à une mutation du gène CYP11B1 qui code pour une enzyme transformant le 11 deoxycorticostérone en corticostérone et le 11 deoxycortisol (composé S) en cortisol, au niveau du cytochrome P450c11. Le gène CYP11B1 est localisé en 8q21, il présente une forte homologie avec le gène CYP11B2. Une recombinaison génétique entre ces 2 gènes et un phénomène de crossing-over durant la réduction méiotique, sont possibles, expliquant la grande variabilité clinique de la maladie (307).

Plus de 50 mutations, incluant des mutations faux-sens/non-sens, épissages, micro/macro-délétions et réarrangements complexes, ont été rapportées (305,307).

3.6.2. Aménorrhées primaires isolées

Syndrome de Mayer Rokitansky Küster Hauser

Il s'agit d'un DSD 46,XX avec anomalie génitale pure, certains auteurs lui donnent l'acronyme GRES pour Genital Renal Ear Skeletal syndrome. Il associe une aménorrhée primaire par aplasie complète ou partielle des structures dérivées des canaux de Muller, des malformations particulièrement rénales (40 % des cas) mais aussi osseuses et ORL (308). Le syndrome est probablement dû à une sécrétion inappropriée de l'hormone antimüllérienne pendant la vie anténatale ou à une mutation inactivatrice du gène du récepteur de l'AMH (303, 308). Deux gènes sont incriminés :

- Le TCF2 ou HNF1 (OMIM 158330), incriminé dans le développement des canaux de Wolff et des canaux de Muller.
- Le WNT4 (OMIM 277000) jouant un rôle crucial dans la régulation de la formation des canaux müllériens et le contrôle de la stéroïdogénèse, une hyperandrogénie y est souvent associée.

Aménorrhée fonctionnelle hypothalamique

L'aménorrhée primaire fonctionnelle hypothalamique est rare touchant 2-3 % de la population féminine (147,204). Elle résulte d'une sécrétion pulsatile anormale de GnRH avec diminution de la sécrétion de FSH (fréquence des pulsations ralentie et irrégulière), probablement en rapport avec les endorphines (147,303,309). De plus, la sécrétion de CRH est chroniquement augmentée pouvant agir sur le générateur hypothalamique des pulsations par l'intermédiaire des opioïdes du cerveau. Elle est communément associée au stress avec dysfonctionnement neuroendocrinien secondaire à un stress psychogène et à une demande énergétique élevée. Ce stress est émotionnel, physique (activité physique intense), diététique (perte de poids et boulimie) ou social (147,303,310,311).

Une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AFH) est théoriquement réversible après une adaptation de l'hypothalamus au stress chronique, métabolique, psychologique et physique. Il est très difficile de différencier entre AFH et aménorrhée liée aux troubles alimentaires (anorexie et/ou boulimie).

Infections chroniques

Elles sont représentées essentiellement par la tuberculose génitale, cause rare d'aménorrhées d'origine anatomique. L'anamnèse doit rechercher des antécédents de primo-infection, des douleurs péritonéales ou des épisodes de fièvre inexplicables pendant la période pré-pubertaire. L'aménorrhée est en rapport avec une synéchie ou une symphyse totale de la cavité utérine qui apparaît, à l'hystérosalpingographie, sous forme d'images en doigt de gant sans opacification de la cavité utérine.

La coelioscopie montre des lésions péritonéales, tubaires (90 % des cas) et parfois ovariennes (10-30 % des cas), évoquant les follicules tuberculeux (312).

La tuberculose génitale touche l'endomètre dans 50 % des cas, le diagnostic de certitude repose sur l'étude histopathologique de la biopsie endométriale, si elle est réalisable, la recherche du bacille par PCR peut aider au diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de 80 % (312).

4. RETENTISSEMENT DU RETARD PUBERTAIRE

4.1. RETENTISSEMENT OSSEUX

La masse osseuse adulte dépend de celle acquise au cours de l'adolescence et des pertes ultérieures.

Les facteurs de l'ostéoporose sont nombreux (16,33) :

- les facteurs génétiques responsables de 70 % du phénotype : les gènes de l'homéostasie du calcium et de l'homéostasie hormonale; les gènes responsables du développement et de la régulation de l'activité métabolique des ostéoblastes et des ostéoclastes,
- les situations de déficit en hormones sexuelles,
- les facteurs hormonaux : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercorticisme endogène ou exogène, déficit en hormone de croissance.
- les facteurs nutritionnels : déficit protéino-calorique, défaut d'apport en calcium et en vitamine D,
- facteurs inflammatoires : TNF- α , Interleukine I et 6,
- l'âge au-delà de 65 ans, le sexe féminin, la race blanche et la race asiatique,
- la sédentarité, la maigreur ou BMI faible,
- les facteurs mécaniques : facteurs internes stimulant l'absorption du calcium et du phosphore,
- les facteurs d'environnement : activité physique, certains médicaments, tabagisme...etc.

Ainsi, les états d'ostéopénie de l'enfant et de l'adolescent existent dans les situations de carence nutritionnelle, dans les maladies endocriniennes et inflammatoires et dans les cas de déficit en hormones sexuelles.

Une étude récente a démontré que l'âge de démarrage de la puberté est un facteur prédictif négatif fort de la masse osseuse à l'âge adulte, indépendamment de la masse osseuse au démarrage et de la durée de la puberté. en effet cette variabilité dans le timing de la puberté normale est responsable de la différence de 10 à 20 % de la masse osseuse, offrant 10 à 20 ans de protection supplémentaire (15).

Les hypogonadismes sont responsables d'ostéopénie et d'ostéoporose, le remodelage osseux y est élevé. Le déficit en stéroïdes sexuels en est la cause principale, la densité minérale osseuse (BMD) est significativement plus élevée chez les patients avec puberté précoce que les sujets contrôles ou présentant un hypogonadisme. Le sexe masculin est plus concerné par ce problème en terme de morbidité, la réduction de la conversion périphérique de la testostérone disponible en œstradiol en est probablement la cause principale (14,18).

Plusieurs études, portant sur le retard pubertaire et ses différentes causes, ont démontré la fréquence élevée d'ostéopénie avec risque de fractures et de tassements vertébraux à l'âge adulte. Les jeunes sujets avec retard pubertaire ont une densité osseuse basse au niveau du rachis, de la hanche et de l'extrémité distale du radius, alors que la densité volumétrique osseuse est normale chez les sujets avec des antécédents de retard pubertaire. Cela suggère

que durant la croissance osseuse, l'effet de l'hypogonadisme intéresse la surface et non la densité osseuse (34).

Les études de la BMD et du contenu minéral osseux (BMC) sont réalisées essentiellement sur le rachis et le col du fémur, grâce à la TDM et à la DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry). C'est ainsi qu'on a pu observer des anomalies osseuses dans les cas suivants :

- Retard constitutionnel de puberté : considéré comme une variante de la croissance normale, il réduit également la masse osseuse corporelle à l'âge adulte (15). L'ostéopénie rapportée chez les hommes avec des antécédents de retard pubertaire peut être due soit à une altération de l'accrétion osseuse durant la période pubertaire, soit à un déficit de la masse osseuse faisant partie intrinsèque du retard constitutionnel (2). Finkelstein & al concluent que la puberté doit apparaître à une période critique pour permettre l'acquisition du développement osseux, avant l'âge de 16 ans chez la fille et 18 ans chez le garçon (313). En effet, à 18 ans, les filles atteignent 92 % de leur contenu osseux en minéraux (12). Les sujets, avec des antécédents de retard pubertaire constitutionnel et malgré une taille finale appropriée à leur potentiel génétique, ont présenté une diminution de la longueur de la colonne vertébrale par rapport aux membres inférieurs. Ce raccourcissement relatif du rachis évoque une altération de l'intégrité de structure vertébrale et fait courir le risque de fractures à long terme (17). On trouve tout l'intérêt de traiter ces patients à cette phase critique par des doses faibles d'hormones sexuelles ou d'anabolisants.
- Déficit en aromatase ou en déficit en récepteurs d'œstrogènes chez les sujets de sexe masculin (15), un traitement par les œstrogènes permettent une augmentation de la masse osseuse (314),
- Les cas d'aneuploïdie, comme dans les syndromes de Klinefelter et de Turner, ont un impact sur la masse et l'architecture osseuse (13,16),
- Le cas particulier du syndrome de Turner : La pathogénie de l'ostéopénie, dans le syndrome de Turner, est mal élucidée. Le déficit en hormones sexuelles (œstrogène, progestérone et androgènes) joue un rôle important à côté des anomalies du chromosome X et l'augmentation de FSH. Le rôle de la comorbidité qui s'associe au Turner est non négligeable (16). Il s'agit de la dysthyroïdie, de la malabsorption des nutriments, du calcium et de la vitamine D, mais aussi aux cytokines pro-inflammatoires liées à la maladie coéliqua, aux maladies inflammatoires intestinales, au diabète et à l'obésité.
- Anorexie : l'hypoœstrogénie chronique expose le risque de fractures, l'aménorrhée prolongée chez les athlètes de compétition multiplie le risque de fracture par 2 à 4 par rapport aux athlètes euménorrhéiques (12).
- Mucoviscidose : l'ostéopénie et l'ostéoporose sont plutôt liées à la malnutrition et à la corticothérapie chronique, qu'à la maladie elle-même. Un bon apport nutritif et l'éviction de la corticothérapie, dans la mesure du possible, permettent de prévenir la déminéralisation osseuse (316). Selon Conway SP & al, la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie est de 66 %, le risque est d'autant plus élevé que la maladie est sévère avec retard pubertaire et traitement par corticoïdes (317).

- Néphropathies chroniques : on assiste à une élévation du turnover osseux et à une diminution de la BMD (*in 15*).

4.2. RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL

Les manifestations psychologiques et psychiatriques, rencontrées dans le retard pubertaire sont, pour une grande partie, en rapport avec les maladies causales. Les anomalies génétiques sont donc fortement impliquées dans leur apparition, c'est l'exemple du retard mental.

Les anomalies du chromosome sexuel constituent un très bon exemple, les sujets atteints ont un risque élevé d'anomalies du développement psychomoteur et cognitif avec anomalies neuromusculaires, troubles de la lecture et du langage, ces enfants rencontrent souvent des problèmes d'adaptation psychosociale à l'adolescence (*318*). On cite à titre d'exemple les syndromes de Klinefelter, de Turner, de Prader Willi et de Bardet-Biedl.

Certaines études ont démontré le rôle des œstrogènes dans la fonction cognitive du cerveau et la mémoire spatiale dont les performances sont augmentées après administration de l'œstradiol (*41,319,320*). En effet, l'hypothalamus et certaines régions du cerveau (l'hippocampe en particulier) présentent des récepteurs du 17β œstradiol qui participe de ce fait à la régulation du système sérotoninergique, catécholaminergique et cholinergique (*41,320*). L'amélioration des troubles de la mémoire chez les turnérienne après traitement par les estrogènes est une autre preuve de cette action (*41,321*).

Le retard pubertaire, à lui seul, retentit sur la vie psychologique et sociale des patients. Il est souvent mal toléré, particulièrement lorsqu'il s'associe à un retard statural. L'adolescent tolère très mal le décalage avec ses pairs. Le garçon est le plus concerné par ce problème que la fille, et la demande thérapeutique doit être prise en considération avec psychothérapie du patient et de ses parents.

Le profil psychologique a été bien étudié chez les garçons présentant un retard constitutionnel de la croissance et de la maturation pubertaire, on note une diminution de l'estime et de l'image de soi, le patient se sent intimidé, taquiné et persécuté. Il se retire des activités sportives et sociales, il est hyper protégé par ses parents, il se compare souvent avec les autres garçons de son âge surtout dans les vestiaires (*21,57*).

Les problèmes psychosociaux liés aux troubles de développement et de la différenciation sexuels revêtent un aspect particulier en psycho-endocrinologie, ils sont réunis sous le terme de troubles de l'identité du genre. Le comportement sexuel réunit l'identité du genre, le rôle et le comportement du genre. On entend par genre masculin ou féminin, non seulement la désignation d'un individu au point de vue légal et social, mais aussi sa propre identification par rapport aux autres sujets du même sexe et de sexe opposé. L'identité du genre est donc la perception de soi en tant qu'un homme ou une femme, alors que le rôle du genre comporte le sexe social ou l'identité sociale (*35,265*).

Les manifestations extérieures du genre sont marquées par l'habillement, la chevelure, les manières, le comportement social et l'orientation des impulsions sexuelles envers le même sexe ou le sexe opposé.

Plusieurs facteurs affectent le développement psychosexuel tels que l'exposition aux androgènes, les gènes du chromosome sexuel, la structure et la disponibilité des récepteurs cérébraux (35,41,265).

Selon John Money de l'université Johns-Hopkins (Baltimore), il y a huit éléments déterminant du sexe et du genre (in41) :

1. Les chromosomes (sexe chromosomique),
2. Les gonades fœtales : rôle du gène SRY responsable de l'activation des autres chromosomes et de leurs gènes codant pour la formation des testicules vers la 7^{ème} SA. Son absence permet l'activation des gènes commandant le développement ovarien vers la 9^{ème} SA,
3. Les hormones fœtales : testostérone et AMH vont induire la régression de l'ébauche génitale femelle primitive (Muller). Leur absence cause la régression des structures masculines primitives (Wolff),
4. Les organes génitaux du fœtus,
5. Le développement cérébral du fœtus : à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse commence la différenciation sexuelle du cerveau particulièrement de l'hypothalamus. Les hormones sexuelles jouent un rôle important,
6. L'attribution du genre : rôle du sexe civil et socioéducatif,
7. L'identité du genre : perceptible après la naissance, à l'âge de 2 ans et se fixe autour de 4 ans. L'hypothalamus joue un rôle crucial dans la formation de l'identité du genre,
8. Les hormones pubertaires : elles vont enclencher les caractéristiques de la maturité sexuelle conduisant à la capacité de procréer, les caractères sexuels se développent avec organisation dans le domaine cognitif et émotionnel.

Le genre sexuel adapté à la maturité est déterminé par l'environnement hormonal au début de la vie, plusieurs auteurs attribuent aux androgènes sécrétés en période périnatale une influence décisive sur l'identification sexuelle ultérieure des enfants, les œstrogènes n'ont pas un rôle important dans l'identité du genre (35,41,57,93,265,322).

Il est difficile de prouver cela chez les enfants exposés initialement à une sécrétion de testostérone et élevés comme filles, car le pronostic psychosexuel et social dépend de 4 éléments principaux qu'il faudra maîtriser afin de pouvoir confirmer cette hypothèse (41,322) :

- 1] Attitude des médecins à la naissance,
- 2] Information rapide et renforcement de l'identité sexuelle définitive des enfants pour une chirurgie réparatrice précoce,
- 3] Accompagnement des parents pour les aider à surmonter les difficultés relationnelles et psychologiques rencontrées jusqu'à l'adolescence,
- 4] Aide psychothérapeutique à l'enfant.

V. PATIENTS & METHODES

V.I. PATIENTS

1. RECRUTEMENT DES PATIENTS

Nous avons pris en charge tout patient algérien, quelque soit son origine ou sa demeure en Algérie, orienté pour retard pubertaire à la consultation d'endocrinologie et répondant aux critères d'inclusion suivants. Nous n'avons pas fixé de limite supérieure de l'âge chronologique pour le recrutement des patients.

1.1. CRITERES D'INCLUSION

Nous avons pris en charge tout patient qui ne présente aucun signe pubertaire, avec ou sans ambiguïté des organes génitaux externes (OGE), à partir de 13 ans d'âge civil pour la fille et de 14 ans pour le garçon. Cela signifie l'absence de développement mammaire chez la fille et l'absence d'augmentation du volume testiculaire chez le garçon (volume < 4 ml ou taille < 2.5 cm).

Les sujets présentant une puberté, qui ne progresse pas comme il se doit (puberté arrêtée), ont été également pris en charge. C'est ainsi que nous avons inclut, dans ce contexte, les cas d'aménorrhée primaire. Une aménorrhée primaire est définie comme l'absence de menstruations (règles) au-delà de l'âge de 15 ans, indépendamment de la présence des caractères sexuels secondaires.

1.2. CRITERES D'EXCLUSION

Les patients algériens ne résidant pas en Algérie et les patients d'autres nationalités résidant en Algérie, ne sont pas inclut dans cette étude.

1.3 ECHANTIONNAGE

L'estimation initiale de la taille de l'échantillon a été faite à partir d'une prévalence du retard pubertaire de 3 % retrouvée dans la littérature. Le calcul de la taille de l'échantillon de base (n) a été fait à l'aide de la formule suivante :

$$n = \frac{Z^2 P (1-P)}{e^2}$$

Z = 1,96 est la valeur de probabilité associée à un intervalle de confiance de 95 %
e = marge d'erreur à 5 % (valeur type de 0,05)

Nous avons procédé en 3 étapes pour obtenir la taille d'échantillon finale (N) qui est de **71**.

P	n	n x D	N = (n x D) + m
Prévalence estimée du retard pubertaire	Taille de l'échantillon requise	D est l'effet du plan d'échantillonnage = 1,5	m est la marge d'erreur pour les impondérables = 5 % (0,05)
3 % (0,03)	45	68	71

2. QUESTIONNAIRE

Nous avons établi pour chaque patient un questionnaire médical, il a réuni tous les renseignements concernant l'état civil, les conditions de vie, le niveau intellectuel, l'histoire médicale du patient depuis la naissance jusqu'au jour de sa prise en charge, les antécédents familiaux en particulier des parents et de la fratrie. Les résultats de l'examen clinique complet et des explorations, particulièrement hormonales, sont reportés. Le questionnaire est développé dans l'annexe 2.

Il a comporté 7 principales rubriques :

1. Identification du patient : nom, prénom, sexe, date et lieu de naissance, adresse de son domicile, niveau d'instruction et résultats scolaires pour les patients scolarisés et enfin la profession éventuelle.
2. Mode de recrutement : en précisant le nom et la spécialité du médecin traitant qui nous a orienté le patient.
3. Données anamnestiques : consanguinité parentale, les antécédents périnataux, antécédent de chirurgie pour cryptorchidie, développement psychomoteur, prise médicamenteuses particulière au long cours, et notion de traumatisme crânien. La principale source d'information était l'interrogatoire des parents, nous avons confirmé ces données sur le carnet de santé du patient s'il était disponible et informatif. La cassure de la courbe de croissance indiquée chez nos patients reste une notion rapportée par les parents quand ces derniers constatent un ralentissement de la croissance de leur enfant par rapport à des enfants du même sexe et du même âge.
4. Données de l'examen clinique : mesures anthropométriques, examen génital. Nous avons noté toutes les anomalies cliniques comme la dysmorphie, les troubles neurologiques et neurosensoriels.
5. Données du bilan biologique et hormonal : en précisant les résultats des dosages de chaque paramètre biologique et hormonal prescrit.
6. Données des explorations radiologiques : âge osseux, échographie pelvienne, échographie des organes génitaux externes, la TDM et/ou l'IRM hypothalamo-hypophysaire et tout autre bilan nécessaire à l'exploration d'un patient donné.
7. Identification et antécédents des parents et de la fratrie, prise de la taille des parents. En dehors des cas de RP explorés et confirmés chez les membres de la famille, le RP féminin a été jugé sur l'âge des ménarches, le RP masculin a été jugé sur l'âge d'apparition des caractères sexuels secondaires.

V.II. METHODES

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive sur une durée de 10 ans, allant de janvier 2000 à janvier 2010.

Elle a porté sur 125 patients des deux sexes orientés à notre consultation d'Endocrinologie pour retard pubertaire.

2. INSTRUMENTS DE MESURES ANTHROPOMETRIQUES

Le matériel choisi pour les mesures anthropométriques était simple, disponible et peu coûteux.

- Prise du poids en kilogramme : Balance à fléau SECA, Pèse-personne professionnel TERRAILLON. La précision de la mesure est de 500 gramme près.
- Prise de la taille en centimètre : 2 toises de marque SECA, l'une est incorporée avec la même balance à fléau et l'autre murale. Chaque toise comporte un curseur horizontal qui peut être amené en contact avec la tête. La précision de la mesure est de 0,5 cm près.
- Mesure en centimètre de l'envergure, du diamètre bi acromial, du diamètre bitrochantérien, du périmètre crânien et du tour de taille: ruban métrique de commerce. La précision de la mesure est de 0,5 cm près.
- Mesure du volume testiculaire en ml et de sa taille en centimètre : pied à coulisse en plastique.

3. EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL

Elle a été essentiellement clinique, basée sur les mesures anthropométriques à savoir l'indice de masse corporelle ou BMI (voir annexe 1 et 3).

L'évaluation biologique de l'état nutritionnel a été limitée à un seul marqueur protéique, l'albumine qui fait partie du bilan standard. Devant une hypoalbuminémie, nous avons d'abord éliminé, pour son interprétation, un syndrome inflammatoire (dosage du CRP), une insuffisance hépatique ou une fuite rénale ou digestive de protéines.

4. EVALUATION DE LA CROISSANCE STATURO-PONDERALE

Nous avons pris comme références celles du National Center of Health Statistics (NCHS) validées par l'OMS (323), version 2000 concernant les enfants des deux sexes, entre l'âge de 9 et 18 ans, disponibles au niveau de leur site officiel.

Une croissance est normale lorsque la taille évolue parallèlement aux courbes de référence entre les 2 écarts types autour de la moyenne. Une avance staturale est définie par une valeur de l'indicateur $> 95^{\text{e}}$ centile ou $> + 2$ DS, un retard de croissance est défini chez l'adolescent par une valeur de $Z < -2$ DS ou une valeur de l'indicateur $< 3^{\text{e}}$ centile par rapport aux données de références NCHS/OMS pour l'indicateur taille/âge.

La maigreur, la surcharge pondérale ou l'obésité sont évalués par l'indice de Quételet ou BMI (Body Mass Index). Les indicateurs de la croissance staturo-pondérale et les seuils recommandés sont résumés dans l'annexe 3.

Les données de référence pour la taille ne sont disponibles que jusqu'à l'âge de 18 ans, pour les 18-24 ans nous avons utilisé les données de références de 18 ans. Un BMI/âge, définissant la maigreur (5^{e} centile, 20-24 ans), est de 18,66 pour le garçon et de 17,38 pour la fille. Pour

la surcharge pondérale (85^e centile, 20-24 ans), les données sont de 26,87 pour le garçon et de 26,14 pour la fille.

Le morphotype a été également étudié, il a été évalué de deux manières :

- La mesure de l'envergure ou des segments supérieur (SS) et inférieur (SI) du corps : on parle de macroskélie quand l'envergure dépasse la taille de plus de 2 cm avec un rapport envergure sur taille est $> 1,03$ ou lorsque le rapport SI/SS est > 1 . La bradyskélie est définie par une envergure inférieure à la taille ou un rapport SI/SS < 1 . Le patient est dit normoskèle quand l'envergure est égale à la taille ou le rapport SS/SI = 1.

- La mesure des diamètres bi acromial et bi trochantérien : le morphotype est infantile quand le rapport entre ces 2 paramètres est égal à 1, le morphotype est androïde quand le rapport diamètre bi acromial sur diamètre bi trochantérien est supérieur à 1, alors qu'il est gynoïde si le rapport est inférieur à 1.

L'annexe 4, résume le protocole que nous avons adopté pour mesurer les principaux indicateurs anthropométriques et pour calculer les différents indices.

5. EVALUATION DE LA MATURATION OSSEUSE

Nous avons étudié l'âge osseux sur l'atlas de Greulich et Pyle à partir de la radiographie standard face de la main gauche prenant le poignet (324), la radiographie est comparée au cliché de l'atlas le plus ressemblant.

La lecture des clichés, prenant au minimum 10 minutes par patient et vérifiée par une 2^{ème} lecture, a été réalisée par moi-même pour tous les malades.

Le seuil normal, inférieur ou supérieur, est situé à plus ou moins 1 an par rapport à l'âge chronologique. Quand il y a une discordance dans l'appréciation de la maturation entre les os du carpe et ceux des doigts, nous avons donné la priorité aux phalanges.

Nous avons ensuite prédit la taille finale des patients qui n'ont pas encore achevé leur croissance, en utilisant les tables de Bailey et Pinneau (1952) et en se basant sur la taille et l'âge osseux estimé sur l'atlas de Greulich & Pyle (325).

6. EVALUATION DE L'ADRENARCHE ET DE LA MATURATION PUBERTAIRE

6.1 Adrénarche

Son évaluation est essentiellement clinique, la présence de pilosité sexuelle (pubienne, en particulier) sans développement mammaire ou testiculaire signe l'adrénarche.

6.2 Maturation pubertaire

Elle est basée sur l'examen clinique génital, portant sur les caractères sexuels secondaires et les organes génitaux externes, estimé selon la classification de Tanner. L'annexe 5.1 résume les 5 stades décrits par Tanner chez la fille et le garçon.

Chez le garçon la mesure de la longueur de la verge en cm s'est faite avec un double décimètre sur la partie dorsale de l'organe. On parle de micropénis quand la taille du pénis est

< 2.5 DS par rapport à la moyenne et par rapport à l'âge, une longueur < 2.5 cm signe un micropénis ou un microphallus (326,327).

Chez le garçon, la mesure de la longueur et de la largeur en cm du testicule s'est faite en utilisant un pied à coulisse, le volume testiculaire en ml est calculé par la formule : $L \times I \times 0.52$ (L pour longueur et I pour largeur).

Chez la fille les signes d'hyperandrogénie sont jugés cliniquement sur la présence de l'hirsutisme, de la clitoromégalie, d'un développement musculaire de type masculin et de la raucité de la voie.

Nous avons utilisé la classification de Prader pour les cas d'ambiguïté des OGE. Elle est faite de 5 stades, allant de la féminisation presque totale des organes génitaux externes (simple clitoromégalie) à la masculinisation totale de ces organes sans testicules palpables (Stade 5).

Pour les cas de pseudohermaphrodisme masculin par insensibilité périphérique aux androgènes, nous avons utilisé la classification de Quigley avec ces sept présentations phénotypiques (voir annexe 5.2).

Nous avons fait appel, à chaque fois que c'est possible, à la nouvelle nomenclature des troubles de l'intersexuation (DSD) proposée par le consensus de Chicago de 2006 (voir annexe 10).

7. EXPLORATION HORMONALE

Les dosages hormonaux ont été réalisés principalement par chimie-luminescence. Les résultats étaient rendus dans les 24 heures avec possibilité de traiter les urgences. Les dosages sont basés sur les réactions immunologiques anticorps-antigène, par la méthode sandwich ou par compétition selon la nature et la concentration de l'hormone.

Le laboratoire d'hormonologie du CHU Benbadis est doté de plusieurs automates :

- IMMULIT « DPC »
- ELECSYS « ROCHE »
- AECHITECT « ABBOTT »

Ces automates ont permis tous les types de dosages nécessaires à notre étude.

Certains dosages ont été pratiqués à titre privé quand le laboratoire du CHU ne disposait pas de réactifs.

7.1 Conditions générales

L'exploration fonctionnelle des glandes endocrines est réalisée à l'état basal et sous tests dynamiques, en particulier les tests de stimulation. Les protocoles des tests dynamiques que nous avons pratiqués, ont été établis à partir de plusieurs références de biologie clinique (66,163,256,328-331).

Les tests sont faits en milieu hospitalier par un technicien entraîné et en présence médicale. Le patient doit être à jeun et au repos, un cathéter veineux est mis en place 30 à 60 minutes avant l'administration du produit et gardé tout au long du test afin d'éviter les problèmes de stress et

la période réfractaire suivant chaque pic. La recherche d'une éventuelle prise médicamenteuse ou d'un problème de santé aigu (exp. Episode infectieux), qui peuvent interférer avec les dosages, est systématique.

Les dosages hormonaux ont été pratiqués à partir du sang veineux total prélevé sur tubes secs ou héparinés. Le sang est décanté à + 4°C (entre + 2 et + 8°C), centrifugé et conservé à -20°C.

Un coefficient de variation (CV) dans les dosages < 10% est obligatoire pour que le résultat soit interprétable. Au CHU de Constantine, le CV dans les dosages par chimie-luminescence est toujours < 5 %.

L'interprétation des résultats hormonaux est basée sur les données du laboratoire fournisseur, il nous a été impossible d'établir les normes de notre population pour des raisons financières et de faisabilité.

7.2 EXPLORATION GONADOTROPE

7.2.1. EXPLORATION DE BASE

Dosage de l'œstradiol plasmatique (chez la fille +++)

Nous avons pratiqué son dosage de façon systématique, sans précautions particulières. Son taux, quand il revient bas, confirme l'impression clinique d'hypogonadisme. L'interprétation des résultats est fonction du stade pubertaire.

Son dosage, chez le garçon, a été préconisé en cas de désordres de développement et de la différenciation sexuelle (pseudohermaphrodisme) ou en cas de gynécomastie.

La sensibilité analytique est de 15 pg/ml avec un seuil de détection de 5 pg/ml.

Dosage de la testostérone totale plasmatique (chez le garçon +++)

Son dosage a été réalisé sur 2 prélèvements à 20 minutes d'intervalle, à cause de la pulsativité de sa sécrétion.

Le prélèvement est fait le matin (le taux du matin est supérieur à celui du soir de 20 à 30 %), à jeun et au repos (un stress prolongé diminue la testostérone). Comme l'œstradiol, son taux bas confirme l'hypogonadisme et son interprétation est fonction du stade pubertaire.

Son dosage, chez la fille, a été pratiqué devant la présence des signes cliniques d'hyperandrogénie ou de virilisme.

La sensibilité analytique est de 0.14 ng/ml.

Dosage des gonadotrophines plasmatiques

Leur dosage est également systématique. A cause de la pulsativité de leur sécrétion, deux taux ont été réalisés à 15 minutes d'intervalles.

L'interprétation des taux s'est faite en fonction du résultat du dosage des stéroïdes sexuels et en fonction du stade pubertaire.

Leur sensibilité analytique est de 0.1 mUI/ml.

Dosage d'autres hormones stéroïdes

L'indication du dosage des autres stéroïdes surrénaliens et sexuels a été guidée par la suspicion clinique. C'est le cas de la 17OH progestérone (17OHP) plasmatique, désormais possible par chimiluminescence, son dosage a été demandé pour le diagnostic du bloc enzymatique surrénalien, particulièrement en 21 hydroxylase.

7.2.2. EXPLORATION DYNAMIQUE

Test au LHRH avec dosage de FSH et de LH

Le protocole est détaillé dans l'annexe 6.2, le test est préconisé dans les déficits gonadotropes. Afin d'éliminer les faux négatifs, nous avons préalablement prescrit de l'Ethinyl-Œstradiol, à la dose 50 µg/jour ou doses équivalentes en œstrogènes naturels, pendant 3 jours chez la fille ; et de la testostérone, à la dose de 40 mg per os, pendant 8 jours chez le garçon.

La réponse est dite normale, de type pubertaire, lorsque la réponse de LH est dominante, elle est 3 fois plus importante que celle de FSH. Alors qu'en pré pubertaire, la réponse de FSH est plus nette avec réponse basse de LH.

Une réponse faible ou nulle (< 50% pour la FSH et < 100% pour la LH), avec des valeurs de base normales ou basses, signe un hypopituitarisme. Alors qu'une réponse normale ou élevée de LH, avec des valeurs de base normales ou basse, est en faveur d'un déficit récent ou partiel en LHRH endogène sans atteinte hypophysaire.

Test au clomid chez la fille

Nous l'avons prescrit, en ambulatoire, pour certains cas d'aménorrhée primaire d'allure hypothalamique.

Nous avons jugé le test, essentiellement, sur l'apparition ou non des règles et sur la courbe ménothermique. Le test est négatif quand la courbe est monophasique sans apparition des règles. Il est positif quand il y a un décalage thermique et apparition d'une hémorragie.

Pour rendre le test interprétable, les patientes ont été préalablement mises sous œstrogènes pendant 3 jours (Annexe 6.6).

Test à l'HCG chez le garçon

Il a été pratiqué, essentiellement, pour les cas d'anorchidie, d'ectopie testiculaire et certains cas d'anomalies de développement sexuel (voir annexe 6.3). L'augmentation de la testostérone sous HCG (taux de base multiplié au moins par 2) signe la présence d'un tissu testiculaire fonctionnel, alors que l'absence de réponse évoque une anorchidie ou une dysgénésie. Ce test a été fait en ambulatoire car sans risque particulier pour les patients.

7.3. EXPLORATION SOMATOTROPE

L'exploration de l'hormone de croissance a été d'emblé réalisée par les tests dynamiques de stimulation. Les tests ont été réalisés, principalement, pour le diagnostic étiologique du retard statural.

Les protocoles des tests pratiqués sont résumés dans l'annexe 6.1.

Afin d'éliminer les faux déficits en GH, qui sont transitoires en période pré pubertaire, nous avons prescrit également des stéroïdes sexuels pendant une période précédant le test selon un protocole identique à celui du test au LHRH.

Le dosage de l'IGF1 a été souvent réalisé à titre privé. Le prélèvement s'est fait sur EDTA et le dosage par chimiluminescence, les valeurs obtenues ont été comparées en fonction de l'âge osseux du patient selon les données de références du laboratoire fournisseur. Les normes varient entre 111 à 996 ng/ml pour la tranche d'âge 11-15 ans, et de 127 à 903 ng/ml pour la tranche d'âge 16-20 ans.

La trousse de dosage de la GH est celle de l'Immulit-DPC, utilisant le standard 80/505. Le nouveau standard 98/574 n'a été utilisé qu'à partir de 2007.

Deux tests de stimulation négatifs différents, réalisés à des dates différentes, permettent de poser le diagnostic du déficit en GH. Nous avons veillé, dans la mesure du possible, à pratiquer en 2^{ème} intention un test de stimulation combiné ou couplé : Propranolol-Glucagon et Dopamine-Propranolol. Le choix du test simple a été fonction de la disponibilité des produits (insuline, Dopamine, Clonidine et Glucagon) et de la faisabilité de l'examen.

Nous avons appliqué les critères suivants pour le diagnostic du déficit en GH :

- Pic de GH < 5 ng/ml ou < 10 µUI/ml confirme le déficit complet,
- Pic entre 5-10 ng/ml ou 10-20 µUI/ml confirme le déficit partiel
- Pic > 10 ng/ml ou > 20 µUI/ml élimine le diagnostic du déficit en GH.

Dans l'impossibilité de pratiquer le 2^{ème} test après un premier négatif, le diagnostic de déficit en GH a été retenu en présence d'éléments suivant :

- Signes cliniques évocateurs de déficit en GH avec acromicrie, front bombé, faciès immature, répartition tronculaire du tissu graisseux et voix haute perchée,
- Cadre étiologique en faveur avec atteinte anatomique hypothalamo-hypophysaire,
- Taux d'IGF-1 bas associé, en dehors d'un problème nutritionnel,
- Réponse au traitement par la GH, conduit pour certains malades, à des doses habituelles.

7.4. EXPLORATION CORTICOTROPE

Le dosage du cortisol et de l'ACTH plasmatiques à 08 heures du matin a été d'abord fait à l'état basal. En raison de la fragilité de l'ACTH, nous avons veillé à ce que le prélèvement soit acheminé au laboratoire le plus tôt possible dans un récipient réfrigéré.

En cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne, des tests dynamiques de stimulation ont été pratiqués, il s'agit du :

- Test à l'hypoglycémie insulinique avec dosage du cortisol et de l'ACTH couplé avec la GH. Une hypoglycémie < 0.40 g/l avec symptômes cliniques est obligatoire pour pouvoir poursuivre le test, sinon on doit répéter l'injection avec une dose d'insuline plus élevée.
- Test au synacthène immédiat (So) sur cortisol quelque soit l'origine haute ou basse de l'atteinte (Annexe 6.5).

Ces tests n'ont pas été réalisés chez les patients présentant une forte suspicion d'insuffisance surrénale (cortisol de base déjà effondré), souffrant de pathologies cardiovasculaires ou d'épilepsie mal contrôlée.

Un taux de cortisol basal $> 19 \mu\text{g/dl}$ (525 nmol/l) permet d'écarter une insuffisance surrénale, alors qu'un taux $< 3 \mu\text{g/dl}$ (83 nmol/l) permet de la confirmer. Dans ce cas, une ACTH élevée, associée, signe une insuffisance surrénale primitive et une ACTH normale ou basse signe un déficit central hypothalamo-hypophysaire.

Entre ces 2 chiffres ($3-190 \mu\text{g/dl}$), des tests de stimulations ont été préconisés, une réponse du cortisol est considérée normale quand le taux augmente d'au moins $7 \mu\text{g/dl}$ (194 nmol/l) avec un pic $> 18-20 \mu\text{g/dl}$ ($315-550 \text{ nmol/l}$).

Dans le test à l'hypoglycémie insulinique, la réponse de l'ACTH est franchement normale quand le taux dépasse les 200 pg/ml . Le test est dit négatif, signant un déficit complet, quand la réponse est nulle ou faible, la réponse est dite partielle quand l'ACTH est perceptible mais jamais normale.

7.5. EXPLORATION THYREOTROPE

Nous avons préconisé une exploration thyroïdienne à l'état basal, avec dosage plasmatique de la thyroxine libre (F-T4) et de la thyrostimuline (TSH) avec ou sans dosage de la triiodothyronine libre (F-T3).

Un taux d'hormones thyroïdiennes bas signe l'hypothyroïdie, elle est central (déficit thyroïdienne) quand la TSH est normale ou basse, elle est par contre primaire quand la TSH revient élevée.

La réponse de la TSH à la TRH est normale quand le taux augmente d'au moins $5 \mu\text{g/ml}$ (augmentation moyenne = $15 \mu\text{g/ml}$) et dans ce cas le résultat est en faveur d'une hypothyroïdie d'origine hypothalamique. Si la réponse est négative, diminuée ou plate, elle signe une hypothyroïdie d'origine hypophysaire (Annexe 6.4).

L'interprétation du test est toujours en fonction du résultat du dosage de F-T4 pour éliminer les situations pathologiques pouvant entraîner une réponse négative, comme le cas de l'hyperthyroïdie, l'insuffisance rénale, le jeûne prolongé, la dépression et l'hypercorticisme.

7.6. EXPLORATION LACTOTROPE

Nous nous sommes limités au dosage de la prolactine de base par manque de produits stimulants en particulier la TRH. Un taux de base normal ou bas signe, soit une situation normale, soit un déficit en prolactine (PRL). Une valeur élevée de PRL $> 100 \text{ ng/ml}$ est très évocatrice d'un adénome à PRL.

7.7. EXPLORATION DE LA POST HYPOPHYSE

La recherche d'un diabète insipide a été systématique devant toute anomalie hypothalamo-hypophysaire susceptible de s'y associer. La présence d'un syndrome polyuro-polydipsique ≥ 3 litres par 24 heures avec une densité urinaire des 24 heures ≤ 1005 , a évoqué fortement un

diabète insipide et a conduit à pratiquer un test de restriction hydrique, avec un test thérapeutique au Minirin (Lysine VasoPressine).

8. EXPLORATION MORPHOLOGIQUE

8.1. ECHOGRAPHIE

Seule l'échographie conventionnelle a été pratiquée. Il s'agit essentiellement de l'échographie abdominale et pelvienne afin d'explorer les organes génitaux internes féminins ou masculins, utilisant une échographie en mode B et en temps réel avec une sonde sectorielle de 5 et de 3.5 MHz. La sonde à 7.5 MHz a été réservée pour l'exploration de la thyroïde.

Nous avons toujours demandé au médecin radiologue de faire des mesures tridimensionnelles en cm de l'utérus et de l'ovaire pour calculer leur volume en ml et de préciser la follicularité des ovaires.

Le volume est calculé par la formule : $L \times l \times e \times 0.5233$ (75),

L pour Longueur, **l** pour largeur et **e** pour épaisseur.

Les valeurs obtenues ont été comparées à des normes pré établies, nous avons pris comme références celles d'Orsini (1984) : un volume utérin > 3 ml et un volume ovarien > 2 ml signent l'entrée dans la puberté (332). Pour les cas où les mesures n'étaient pas tridimensionnelles, nous avons seulement pris en considération la mesure du grand axe en mm, selon les données de Gilbert Simonin (2000), résumées dans l'annexe 9.

La follicularité ovarienne est estimée selon la classification de Cacciari (1984), en se basant sur le fait que la multifollicularité est un signe témoignant de l'apparition de la sécrétion des gonadotrophines, sans pouvoir préciser les stades pubertaires (*in 75,332*) :

- Classe 1 : aspect homogène,
- Classe 2 : aspect micro folliculaire avec des follicules < 9 mm de diamètre,
- Classe 3 : aspect macro folliculaire avec un follicule au moins > 9 mm de diamètre.

Par ailleurs, l'échographie abdomino-pelvienne a été demandée pour les cas suivant :

- La recherche de testicules non palpables,
- L'évaluation d'un cryptorchidie,
- La recherche de la prostate et des vésicules séminales, en cas de désordres de développement sexuel,
- La recherche de malformations, notamment de l'arbre urinaire.

8.2. CLASSIFICATION DES TUMEURS HYPOPHYSAIRES

L'évaluation des tumeurs hypophysaires, à partir de la TDM et/ou IRM hypophysaire, s'est faite selon la classification neuroradiologique de Wilson (annexe 7).

9. EXPLORATION GENETIQUE

9.1. CARYOTYPE ET ETUDE DES ANOMALIES DE STRUCTURE

Les tests ont été pratiqués à partir du sang veineux total, prélevé sur tubes héparinés. Le caryotype est de type standard, qui permet de détecter seulement les anomalies de nombre et les grosses anomalies de structure telle que les macrodélétions.

Le test était pratiqué par l'unité de cytogénétique du laboratoire de Biochimie du CHU Benbadis de Constantine. Nous avons fait appel à des laboratoires privés quand nous avons été confrontés à un manque de réactifs ou à des problèmes techniques.

Techniquement, l'examen est passé par une étape de mise en culture de trois jours des lymphocytes en présence de sérum humain, de bicarbonate de sodium à 7,5 % et de milieu de culture type RPMI et PHA. Au bout de 3 jours, on a procédé à l'identification et au classement des chromosomes (étude de leur nombre et de leur structure) après blocage de la mitose en prométaphase par la colchicine et après avoir procédé à la dénaturation par l'EARLE et à la coloration des lames par le GEMSA.

9.2. BASES DE DONNEES EN GENETIQUE

Nous avons utilisé les outils d'aide au diagnostic des maladies rares et syndromiques qui se trouvent au niveau de deux sites web, Orphanet et OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, catalogue des gènes humains et des désordres génétiques). La recherche s'est faite par association de signes.

10. BILAN DE RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL ET EDUCATIONNEL

Notre estimation est purement personnelle, nous avons jugé le comportement social du patient à travers sa famille et au cours des consultations médicales : introversion, immaturité, agressivité, révolte, dépression, idées suicidaires ou tentative de suicide. Un avis et une prise en charge par un psychologue et/ou un psychiatre ont été demandés une fois le trouble détecté.

Nous avons systématiquement recherché l'existence ou non de difficultés et d'infléchissement scolaires : mauvaises notes et mauvaises appréciations des enseignants, échec (redoublant), et abandon scolaires.

11. ETUDE STATISTIQUE

Les techniques statistiques suivantes ont été utilisées dans l'analyse des résultats obtenus.

- Les techniques de statistique descriptive : présentations tabulaires et graphiques avec calcul des paramètres de réduction notamment la moyenne, l'écart type et la variance,
- Le test de l'écart réduit pour la comparaison des proportions et la comparaison des moyennes. Le test de t (student) a été utilisé pour les variables indépendantes afin de déterminer le degré de signification lors de la comparaison des caractéristiques cliniques.
- Le test du Khi carré (K^2) pour la comparaison des répartitions,
- Les techniques d'analyse de la variance,
- Le calcul des mesures d'associations épidémiologiques notamment l'odds ratio avec son intervalle de confiance à 95 % selon la méthode exacte.

Dans la comparaison des résultats, la différence est significative lorsque la valeur p (degré de signification p) est $< 0,05$. Cela correspond à une valeur de l'écart réduit $\geq 1,96$ et celle de Khi carré $\geq 3,84$.

La saisie du questionnaire et le traitement des données s'est faite sur Excel (2007). Les calculs statistiques ont été réalisés sur le logiciel Epi-info, version 6.04dfr, édition 2001.

12. CRITERES DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DU RETARD PUBERTAIRE

12.1. Diagnostic de l'hypogonadisme hypergonadotrophique

Il est défini par un taux bas d'œstradiol ou de testostérone par rapport au sexe et au stade pubertaire, associé à des taux élevés de gonadotrophines (FSH et LH).

12.1.1. Diagnostic du syndrome de Turner

- Phénotype turnérien
- Caryotype 45,X0 et d'autres formules en faveur du diagnostic

12.1.2. Diagnostic de dysgénésie gonadique

- Absence de gonades à l'examen clinique + Test à l'hCG négatif (garçons) ± Taux d'inhibine bas
- Absence de gonades ou présence de bandes à la TDM ou IRM abdominale,
- Gonades sous forme de bandes à la coelioscopie pelvienne

12.1.3. Diagnostic du syndrome de Noonan

- Phénotype évocateur du diagnostic
- Caryotype 46,XX
- Présence de malformations : Hydrocéphalie, maladie de Chiari

12.1.4. Diagnostic d'anorchidie masculine

- Formule 46 XY au caryotype,
- Absence d'organes génitaux féminins,
- Absence de réponse de la testostérone à l'hCG, et
- Absence de testicules à la palpation et à l'exploration morphologique (échographie, TDM et/ou IRM abdomino-pelviennes).

12.2. Diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrophique

Il est défini par un taux bas d'œstradiol ou de testostérone par rapport au sexe et au stade pubertaire, associé à des taux de gonadotrophines (FSH et LH) inappropriés (normaux/bas).

12.2.1. Diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrophique organique électif (HHE)

Ce diagnostic a été retenu pour nos patients devant les critères suivants :

- Persistance des signes au-delà de l'âge de 18 ans, la réalisation de fenêtres thérapeutiques chez les patients pris en charge à un âge ≤ 18 ans a permis de confirmer le diagnostic d'un HHE définitif.
- Absence de déficit des autres axes hypophysaires

- Absence de processus tumoral hypothalamo-hypophysaire
- Absence d'antécédents de maladies générales, notamment une anémie.

➤ Cas particulier du syndrome de Kallmann

- Clinique : HHE + Anosmie ± Anomalies neurologiques
- IRM : Agénésie du bulbe olfactif

12.2.2. Diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrophique organique associé à d'autres déficits hypophysaires (Insuffisance antéhypophysaire ou IAH)

Il faut l'association d'au moins 2 déficits hypophysaires pour retenir le diagnostic de l'IAH.

➤ Cas particulier de l'hypophysite

Le diagnostic de l'hypophysite chez nos patientes a été retenu devant

- Présence de terrain auto-immun, particulièrement thyroïdien
- Présence d'une IAH dissociée
- Hypophyse augmentée de volume sans la présence de tumeur à la TDM/IRM
- Présence de selle turcique vide

➤ Cas particulier de l'IAH idiopathique

- Absence de signes cliniques évoquant une étiologie précise
- Exploration morphologique hypothalamo-hypophysaire négative

12.2.3. Diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel

Nous avons confirmé le caractère fonctionnel de l'hypogonadisme devant l'installation spontanée de la puberté après traitement et contrôle de la maladie incriminée.

➤ Cas particulier de la thyroïdite d'Hashimoto

- Anticorps anti-TPO franchement positif, ≥ 100 UI/ml
- Echographie thyroïdienne : Thyroïde, quelque soit son volume, est hypoéchogène, avec ou sans nodules

➤ Cas particulier de la maladie cœliaque

- Biopsie intestinale en faveur d'une atrophie totale ou subtotale.
- Le dosage des Anticorps anti-Transglutaminase de type IgA, Anti-Endomysium ± anti-Gliadine ont permis de sélectionner les patients candidats à la biopsie intestinale.

➤ Cas particulier de l'anémie chronique

Le diagnostic de l'anémie est posé devant un taux d'hémoglobine < 12 g/dl pour les filles et < 13 g/dl pour les garçons. Elle est sévère quand le taux d'hémoglobine est $< 15\%$. L'anémie est ferriprive devant un taux bas du fer sérique, de la ferritine et du taux de saturation de la transferrine avec une microcytose (VGM < 80 fl) et hypochromie (CCMH < 32 g/dl).

➤ Cas particulier de l'insuffisance rénale

Le diagnostic de l'insuffisance rénale a été posé sur l'estimation de la clairance de la créatinine en ml/min/1,73 m². Nous l'avons estimée, chez les moins de 18 ans, de 2 manières :

- Calcul à partir de la formule de Schwartz :

$k \times \text{Taille en cm} / \text{Créatinine en mg/dl}$ ($k = 0,7$ pour notre cas).

- Calcul à partir de la formule biologique :

$\text{Créatinine urinaire} \times V / \text{Créatinine plasmatique}$. V est le débit urinaire en ml/24h (1440 min)

Pour les patients au-delà de 18 ans, nous avons calculé la clairance de la créatinine par la méthode MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

- Cas particulier de la malnutrition protéino-énergétique
 - BMI faible par rapport à la taille et à l'âge
 - Perte pondérale entre 5 et 10 % du poids durant l'année de la prise en charge pour retard pubertaire
 - Diminution de l'Appétit et/ou de la consommation alimentaire
 - Croissance staturale faible pour l'âge
 - Réponse satisfaisante de l'apport alimentaire sur la croissance
- Cas particulier du retard constitutionnel de croissance

Le suivi pendant au moins 6 mois, avec ou sans traitement par les hormones sexuelles à faibles doses, doit faire installer les signes pubertaires de façon spontanée.

12.3. Diagnostic du bloc enzymatique en 21 hydroxylase

Un taux de base élevé de la 17OH progestérone > 10 ng/ml a été suffisant pour poser le diagnostic. Un test au synacthène immédiat a été réalisé pour les taux < 10 ng/ml, une réponse explosive de la 17OH-progestérone confirme le diagnostic d'hyperplasie congénitale bilatérale des surrénales par bloc enzymatique en 21 hydroxylase.

12.4. Diagnostic de l'hypogonadisme mixte

- Déficit gonadotrope
- Test long à l'hCG négatif
- Absence d'augmentation du volume testiculaire et de la testostérone après une cure de 2 mois par l'hCG.

V.III. DEROULEMENT DU TRAVAIL

Notre travail est passé par 3 étapes principales.

1. ETAPE 01 : Recrutement et exploration des patients

L'exploration est d'abord clinique puis para clinique. Les résultats de l'examen clinique ont été portés sur un dossier médical conçu pour cet effet, respectant le questionnaire exposé dans l'Annexe 2. L'interrogatoire du patient et surtout des parents était une étape importante de la prise en charge, il a constitué la base de notre approche ultérieure. Nous avons insisté sur l'histoire de la croissance du patient depuis sa naissance. L'examen physique était complet, comportant essentiellement l'examen génital et les mesures anthropométriques.

La recherche de l'anosmie ou de l'hyposmie a été basée sur l'interrogatoire. Nous avons testé, de façon grossière, quelques parfums tels que le café.

Les explorations paracliniques ont comporté :

1.1. Un bilan systématique :

- Bilan sanguin : FNS, Ionogramme, Glycémie, Créatinine, Calcium, Phosphore, Albumine, Bilan lipidique, Bilan hépatique.
- Bilan radiologique : radiographie de la main gauche prenant le poignet, pour l'âge osseux et un télé-thorax face,
- Bilan hormonal gonadotrope : FSH, LH, Œstradiol pour la fille et Testostérone pour le garçon,
- Bilan hormonal thyroïdienne : F-T4 + TSH ± Test à la TRH.

1.2. Un bilan guidé par les résultats de l'examen clinique et du premier bilan biologique

- Autres dosages hormonaux de base et, si nécessaire, sous stimulation : Prolactine, IGF-1, Cortisol + ACTH ± Test à l'Hi ou au So, 17OH-progestérone ± Test au So, SDHEA,
- Tests de stimulation de la GH ont été réalisés, principalement, pour les cas retard de croissance général (statural et osseux),
- Test au LHRH, en cas de déficit gonadotrope et si le patient est arrivé à se le procurer,
- Bilan radiologique et scintigraphique : Echographie conventionnelle abdomino-pelvienne à la recherche de malformations ou d'organes génitaux internes. Echographie thyroïdienne en cas de goitre ou de dysfonctionnement thyroïdien. TDM et/ou IRM hypophysaire et cérébrale en cas de déficit gonadotrope. TDM et/ou IRM abdominale à la recherche d'organes génitaux internes. Enfin Scintigraphie rénale et Cystographie pour les malformations rénales.
- Bilan ophtalmologique : Un avis ophtalmologique a été demandé devant tout processus pathologique intracrânien pouvant menacer la vision, ou devant un syndrome congénital connu pour donner des anomalies oculaires. L'examen a été complété, selon les cas, par un champ visuel au Goldmann.
- Explorations auto-immunes : On citera particulièrement
 - Anticorps anti-TPO (anti-péroxydase) pour le diagnostic des pathologies auto-immunes de la thyroïde, notamment la thyroïdite de Hashimoto.
 - Anticorps anti-transglutaminase ± Anticorps anti-endomysium ± Anticorps anti-gliadine, pour le diagnostic de la maladie cœliaque.
- Cœlioscopie pelvienne à la recherche d'organes génitaux internes, non retrouvés par les explorations radiologiques,
- Caryotype standard pour l'exploration des dysgénésies gonadiques, des troubles de développement sexuel et des cas de syndrome malformatif avec ou sans retard mental.

2. ETAPE 02 : Saisie et Analyse des données

Au terme de l'exploration de chaque patient, un diagnostic étiologique a été posé. Selon le résultat du dosage des gonadotrophines (Gn), nous avons procédé à classer les causes du

retard pubertaire en hypogonadismes hypergonadotrophiques, d'origine gonadique (taux élevé des Gn) et en hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine centrale, hypothalamo-hypophysaire (taux normal ou bas des Gn). Partant de cette 1^{ère} classification, nous avons affiné le diagnostic en précisant la cause exacte du trouble, acquise ou congénitale.

Cinq principaux groupes étiologiques (G) ont été ainsi cernés.

- G1 = Hypogonadismes hypergonadotrophiques, périphériques (ovariens et testiculaires), congénitaux ou acquis.
- G2 = Hypogonadismes hypogonadotrophiques organiques (HHo) électifs (seul l'axe gonadotrope est atteint), congénitaux (isolés et syndromiques) ou acquis.
- G3 = Hypogonadismes hypogonadotrophiques organiques entrant dans le cadre d'une atteinte multiple de l'hypophyse (Insuffisances antéhypophysaires), acquis ou congénitaux.
- G4 = Hypogonadismes hypogonadotrophiques fonctionnels ou Retards de Maturation. Dans ce cas, le traitement et le contrôle de la cause a entraîné une installation spontanée de la puberté. cette catégorie englobe 2 sous groupes :
 - Retards de maturation, secondaires à une maladie générale ou endocrinienne,
 - Retards constitutionnels de la croissance (retard pubertaire simple).
- G5 = Aménorrhées primaires avec développement spontané, au stade 5 de Tanner, des caractères sexuels.

Nous avons ensuite comparé les différents groupes étiologiques sur le plan clinique et para-clinique. Cette comparaison a pour but d'identifier les éléments ayant une valeur d'orientation vers un diagnostic étiologique.

Le logiciel Excel 2007 a permis la saisie des différentes variables, les calculs statistiques et la réalisation des graphes.

Les variables étudiées ont été groupées en

- Caractéristiques personnelles civiles : l'âge, le sexe, et l'origine géographique.
- Caractéristiques anamnestiques : le mode de recrutement, la consanguinité, la souffrance fœtale, le retard de croissance intra-utérin, le développement psychomoteur, le retard mental, la cassure de la courbe de la croissance, le traumatisme crânien, le retard de diagnostic, la notion de retard pubertaire et/ou de retard de croissance staturale chez les parents et la fratrie. L'informativité du carnet de santé a été, par ailleurs analysée.
- Caractéristiques cliniques
 - ✓ La Croissance staturo-pondérale : Taille (normale, avancée ou retardée par rapport à l'âge civil), le BMI (normal, faible ou fort pour l'âge civil) et périmètre crânien (normal, microcéphalie, macrocéphalie).
 - ✓ L'Adrénarchie (présente ou absente)

- ✓ Le Développement pubertaire : Stade de Tanner, Volume testiculaire, Cryptorchidie, Microphallus.
 - ✓ L'Envergure (normoskélie, macroskélie, bradyskélie)
 - ✓ Le Morphotype (infantile, androïde ou gynoïde)
 - ✓ La Dysmorphie et Malformations (présentes, absentes),
 - ✓ Les anomalies neurologiques (épilepsie, anosmie, syndrome cérébelleux).
- Caractéristiques paracliniques
- ✓ L'âge osseux (retard de l'Ao, atteinte ou non du niveau pubertaire de l'Ao)
 - ✓ La dysimmunité
 - ✓ L'albumine
 - ✓ L'œstradiol
 - ✓ La testostérone
 - ✓ La LH
 - ✓ La FSH
 - ✓ Le SDHEA
 - ✓ L'IGF-1
 - ✓ La taille de l'ovaire
 - ✓ La taille de l'utérus
 - ✓ La hauteur de l'hypophyse
- Caractéristiques pronostiques et évolutives :
- ✓ Problèmes psychosociaux (présents ou absents)
 - ✓ Difficultés scolaires (présentes ou absentes)
 - ✓ Pronostic statural en se basant sur :
 - le calcul de la taille cible à partir de celle des parents
 - l'estimation de la taille finale en fonction de l'âge osseux du patient, selon la table de Bailey et Pineau.

3. ETAPE 03

Un arbre décisionnel de diagnostic étiologique a été proposé. La conduite à tenir devant un retard pubertaire a été établit sur la base des données de notre étude tout en tenant compte des données de la littérature. Nous avons tenu compte des particularités du retard pubertaire algérien dans sa dimension clinique, économique et socioculturelle. Enfin une conduite à tenir spécifique a été réalisée devant une aménorrhée primaire avec développement mammaire spontané.

VI. RESULTATS

1. PATIENTS

1.1. Mode de recrutement des patients

Le tableau I indique le mode de recrutement des 125 patients, 103 d'entre eux ont été orientés par les généralistes (23 % des cas), les pédiatres (21.6 % des cas), les endocrinologues (20 % des cas) et les gynécologues (18 % des cas).

Nous signalons, par ailleurs, l'orientation :

- d'un seul malade par les médecins de l'hygiène scolaire,
- d'un cas d'ambiguïté sexuelle expertisée par le psychiatre pour retard mental,
- d'une fratrie de 3, adressée de la rééducation fonctionnelle suite à une expertise en vue de délivrer un certificat d'handicapé physique lié au nanisme,
- d'un cas d'aménorrhée primaire par le médecin conseil de l'assurance maladie, pour une expertise d'une prescription médicale.

1.2. Origine et résidence des patients

Nous avons reçu les patients de 15 wilayas dont 14 de l'Est algérien (Tableau II).

Les patients qui résident dans leur wilaya d'origine sont au nombre de 119. Les patients demeurant à Constantine constituent 38 % de l'ensemble. Ceux de Mila et Oum El Bouaghi représentent, respectivement, 18.4 % et 11 % des cas.

1.3. Sexe

La répartition des patients, basée sur le sexe civil et social, montre 65 filles et 60 garçons, sans différence significative (sexe ratio = 1,08).

Les patientes de sexe civil et de phénotype féminin sont au nombre de 61, on compte parmi elles 3 cas de pseudohermaphrodisme masculin (PHM) dont 2 cas 46 XY. Les patientes de sexe civil féminin avec ambiguïté sexuelle, sont au nombre de 4 avec 3 pseudohermaphrodismes masculins 46 XY et 1 bloc en 21 hydroxylase 46 XX.

La répartition, basée sur le sexe génétique et/ou la présence de testicules, fait basculer le rapport en faveur du sexe masculin avec 66 garçons contre 59 filles (sexe ratio de 1,11) mais toujours sans différence significative.

C'est cette dernière répartition que nous avons pris en considération pour les principales analyses et discussions ultérieures.

Le développement sexuel spontané chez les patients de sexe féminin est au stade 1 de Tanner dans 63 % des cas, au stade 2 de Tanner dans 3 % des cas, au stade 3 de Tanner dans 10 % des cas, au stade 4 de Tanner dans 2 % des cas, au stade 5 de Tanner dans 10 % des cas. Par ailleurs, 6 patientes ont été traitées par hormones sexuelles et une patiente présente un DSD.

Tableau I : Répartition des malades selon le mode de recrutement

Discipline médicale	Nombre de cas	Pourcentage %
Médecine générale	29	23
Pédiatrie	27	21,6
Endocrinologie	25	20
Gynécologie	22	18
Urologie	4	3
Médecine interne	3	2.4
Rééducation fonctionnelle	3	2.4
Neurochirurgie	3	2.4
Hygiène scolaire	1	0.8
CNAS	1	0.8
Autres*	7	5.6
Total	125	100

*Autres : 1 cas pour chacune des spécialités suivantes : Anatomie-Endoscopie, Chirurgie pédiatrique, Chirurgie viscérale, Hématologie, Neurologie, Pneumologie, Psychiatrie

Le développement sexuel spontané chez les patients de sexe masculin est au stade 1 de Tanner chez 79 % des cas, au stade 2 de Tanner chez 6 % des cas et un seul malade au stade 3 de Tanner. A noter que 3 patients ont été traités par les hormones sexuelles et 6 d'entre eux présentent un DSD.

1.4. Age chronologique ou civil

L'âge moyen des patients est de $18,4 \pm 4,51$ ans (extrêmes 13,5-39 ans), il est de $17,94 \pm 3,45$ ans pour les filles (extrêmes 13,5-29 ans) et de $18,81 \pm 5,28$ ans pour les garçons (extrêmes 14,5-39 ans). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux sexes. La figure 01 représente la répartition des patients par tranches d'âge.

Tableau II : Répartition des 125 patients selon leur Origine et leur Résidence

Wilaya	Origine (nb)	%	Résidence (nb)	%
Constantine	47	37.6	48	38.4
Mila	21	16.8	23	18.4
Oum El Bouaghi	14	11.2	14	11.2
Jijel	12	9.6	10	8
Skikda	8	6.4	8	6.4
Biskra	4	3.2	5	4
Souk-Ahras	4	3.2	3	2.4
Sétif	4	3.2	3	2.4
Khenchla	3	2.4	3	2.4
Tébessa	1	0.8	3	2.4
Batna	2	1.66	2	1.66
El-Oued	2	1.66	1	0.8
Bordj BouArreridj	1	0.8	1	0.8
Oran	1	0.8	1	0.8
Guelma	1	0.8	0	0
TOTAL	125	100%	125	100%

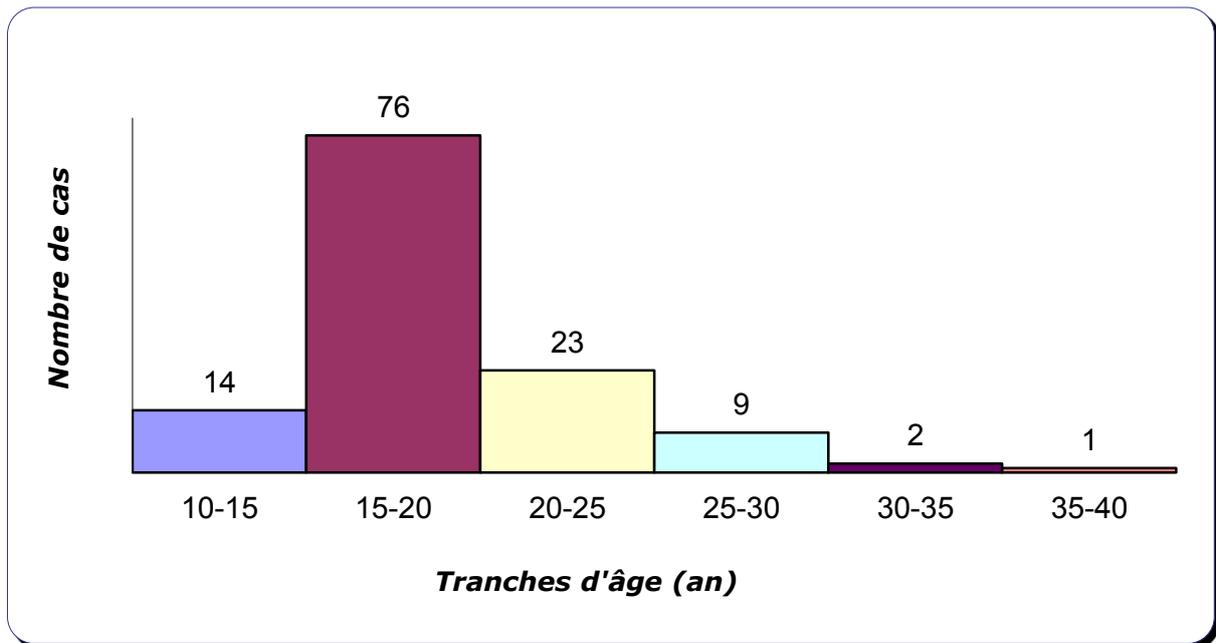


Fig.01 Age chronologique des 125 patients présentant un retard pubertaire.

Parmi les 125 patients, 61 % des cas ont un âge compris entre 15 et 20 ans (38 filles et 38 garçons) et 28 % des cas au-delà de l'âge de 20 ans (14 filles et 21 garçons) sans différence entre les 2 sexes.

Le tableau III expose le retard de prise en charge du retard pubertaire en fonction de la croissance staturo-pondérale. Les patients ont perdu $4,51 \pm 4,39$ ans à partir de l'âge recommandé de dépistage du RP qui est de 13 ans pour les filles et 14 ans pour les garçons. Le retard est de $4,25 \pm 5,15$ ans pour les garçons et $4,75 \pm 3,58$ pour les patientes de sexe civil féminin, sans différence statistiquement significative.

L'âge civil à la 1^{ère} consultation pour un signe en rapport avec la cause du retard pubertaire est de $11,68 \pm 5,6$ ans. Il est de $10,85 \pm 5,98$ ans pour les garçons (retard de $7,38 \pm 7$ ans) et de $12,4 \pm 5,21$ ans pour les patientes de sexe civil féminin (retard de $6 \pm 5,26$ ans), sans différence significative. Le retard de prise en charge des cas d'ambiguïté sexuelle est de $10,5 \pm 5,71$ ans.

Chez les filles, le retard de prise en charge du RP est de $3,73 \pm 3,25$ ans (extrêmes : 0-16 ans) quand elles présentent un retard statural contre $6,25 \pm 3,52$ ans (extrêmes : 2-14 ans) quand elles ont une taille normale ($p < 0,05$).

Chez les garçons, le retard de prise en charge du RP est de $2,95 \pm 4,45$ ans (extrêmes : 0 à 25 ans) quand ils présentent un retard statural contre $8,92 \pm 4,9$ ans (extrême: 2-19 ans) quand ils présentent une taille normale ($p < 0,0001$).

La comparaison dans le retard de prise en charge concernant le poids ne montre pas de différence significative quelque soit le sexe.

Tableau III : Retard de prise en charge du RP des patients des deux sexes civils en fonction de la croissance staturo-pondérale

	Sexe civil féminin (65)				Sexe civil masculin (60)			
	RS/PT	-	TN	p	RS/PT	-	TN	p
Retard de prise en charge du RP (an)	3,73	-	5,55	< 0,05	2,95	-	8,92	< 0,0001
	±		±		±		±	
	3,25		2,99		4,45		4,9	
	PN	PF	Ob	p	PN	PF	Ob	p
	4,11	5,5	3,62	NS	5,95	2,15	3,62	NS
	±	±	±		±	±	±	
	2,82	4,65	2,67		6,62	1,64	2,67	

RS : Retard Statural , PT : Petite Taille, RP : Retard pubertaire, TN: Taille Normale, PN: Poids normal, PF: Poids Faible, Ob: Obésité, NS: Non Significatif.

2. REPARTITION ETIOLOGIQUE GENERALE

Nous présentons, sur la figure 02, la répartition globale des causes du retard pubertaire des 125 patients de la série, basée essentiellement sur le taux des gonadotrophines. Les causes se répartissent essentiellement en hypogonadismes organiques et fonctionnels :

- Hypogonadismes organiques représentent 69 % de l'ensemble, répartis en :
 - Hypogonadismes hypergonadotrophiques, 28 cas, soit 22 % de l'ensemble,
 - Hypogonadismes hypogonadotrophiques organiques, 58 cas, répartis en :
 - Hypogonadismes hypogonadotrophiques organiques (HHo) électifs, 30 cas (24% de l'ensemble),
 - HHo dans le cadre d'une Insuffisances antéhypophysaires, 28 cas (22 % des cas).
- Hypogonadismes fonctionnels ou retards de maturation, représentant 25 % de la série; répartis en :
 - Hypogonadismes fonctionnels secondaires, 24 cas (19 % de l'ensemble),
 - Retards constitutionnels de la croissance 7 cas (6 % de l'ensemble),
- Aménorrhées primaires, formant 5 % de l'ensemble, réparties en :
 - aménorrhées primaires de cause purement génitale, 03 cas
 - hypogonadisme hypogonadotrophique acquis, 01 cas qui fait augmenter l'effectif des hypogonadismes organiques à 87,

- aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, 01 cas qui fait augmenter le nombre des hypogonadismes fonctionnels à 32,
 - hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21 hydroxylase, 01 cas.
- hypogonadismes organiques difficiles à classer renfermant 02 cas (2 % de l'ensemble) :
- Un syndrome de Noonan clinique féminin mais sans augmentation des gonadotrophines,
 - Un PHM par hypoplasie des cellules de Leydig avec un taux des gonadotrophines légèrement élevé et testostéronémie basse.

3. REPARTITION ETIOLOGIQUE SELON LE SEXE

La répartition générale en fonction du sexe est représentée sur la figure 03. L'hypogonadisme organique est observé chez 44 filles et 45 garçons, le sexe ratio est de 1.02, sans différence significative.

Dans l'hypogonadisme périphérique, le sexe ratio est de 2 (19 filles pour 09 garçons), la différence est significative, $p < 0,01$.

Les hypogonadismes centraux organiques se répartissent en 24 cas féminins dont une aménorrhée primaire et 35 cas masculins avec un sexe ratio de 1,45. La différence entre les 2 sexes est significative ($p < 0,05$).

L'hypogonadisme fonctionnel représente 32 observations (26 % des cas) dont 1 aménorrhée primaire hypothalamique fonctionnelle. On compte, parmi eux, 21 garçons et 11 filles, la différence est significative entre les 2 sexes, ($p < 0,05$).

On retrouve, dans le groupe de l'hypogonadisme fonctionnel, 24 cas de retard de maturation secondaire : les causes nutritionnelles représentent 38 % des cas, suivies des maladies endocriniennes, 31 % des cas, le déficit en GH est uniquement masculin.

Le retard pubertaire simple ou RCC est représenté par 7 cas parmi le groupe des hypogonadismes fonctionnels, soit 22 % des cas, il est 6 fois masculin.

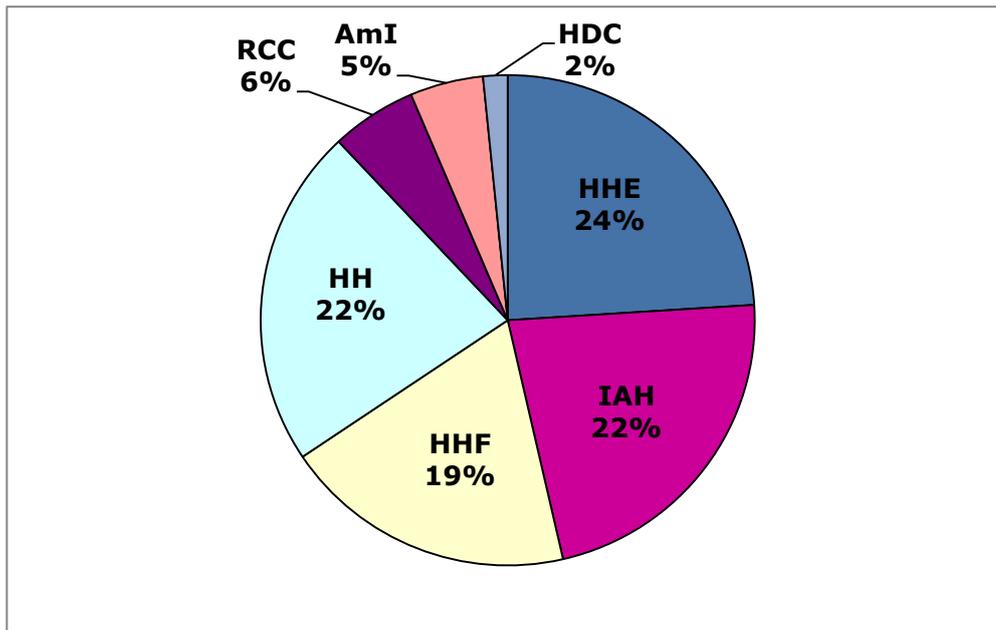


Fig.02 Répartition étiologique générale du retard pubertaire.

HH : Hypogonadisme Hypergonadotrophique, **HHE**: Hypogonadisme Hypogonadotrophique électif, **IAH**: Insuffisance Antéhypophysaire, **HHF**: Hypogonadisme Hypogonadotrophique fonctionnel secondaire, **RCC**: Retard de Croissance Constitutionnel, **AmI** : Aménorrhée primaire, **HDC**: Hypogonadisme Difficile à Classer.

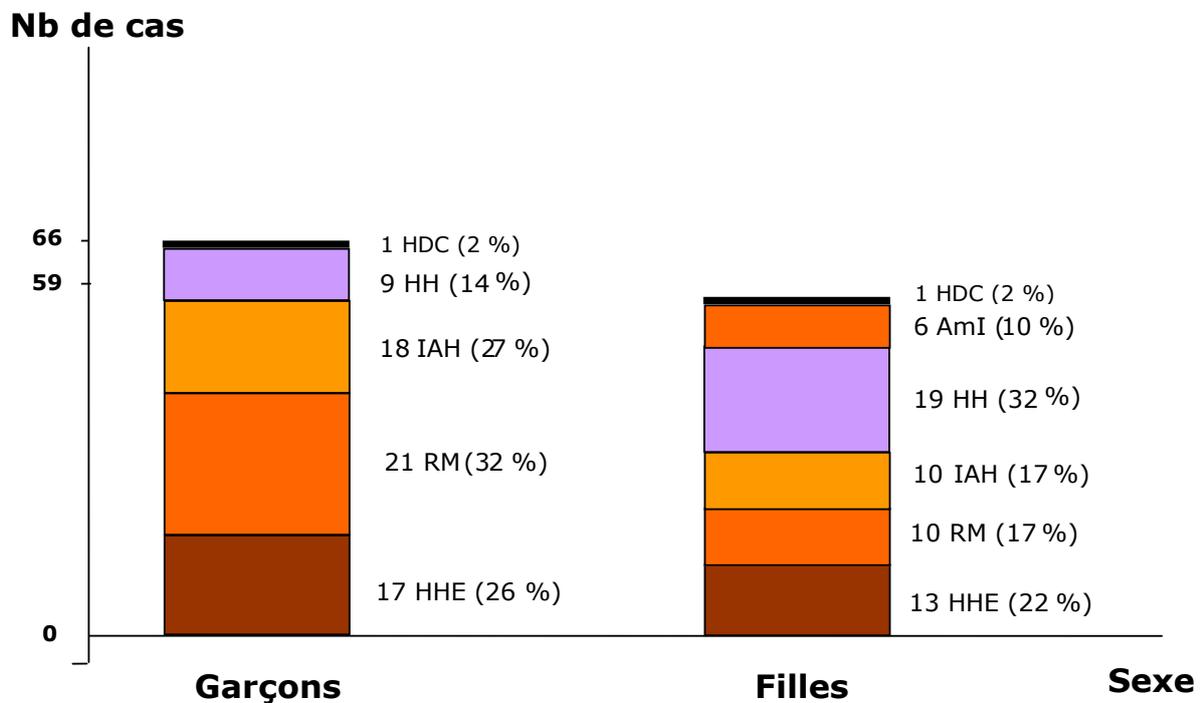


Fig.03 Répartition étiologique générale du retard pubertaire en fonction du sexe.

L'hypogonadisme périphérique est plus fréquent chez les filles ($p < 0,01$). L'hypogonadisme central fonctionnel et organique est plus fréquent chez les garçons ($p < 0,01$ et $< 0,05$ respectivement).

4. DONNEES ANAMNESTIQUES

4.1. Consanguinité parentale

Elle est retrouvée chez 44 patients soit 35 % de l'ensemble, elle est de 1^{er} degré dans 30 % des cas. Parmi ces 44 patients, 7 forment 3 fratries, ce qui indique la présence de la consanguinité dans 40 familles de malades (Tableau IV).

La consanguinité est présente dans 39 % des cas parmi les 84 malades présentant une maladie congénitale ou génétique. Elle n'est présente que dans 27 % des cas parmi les 41 malades présentant un retard pubertaire secondaire ou simple, mais sans différence statistiquement significative.

La répartition étiologique de la consanguinité est assez homogène, sans différence significative entre les différentes classes étiologiques.

4.2. Répartition étiologique selon les cas similaires dans la famille

La présence de cas similaires dans la famille est présentée dans le tableau V, elle a pu être étudiée chez 118 patients. Elle est retrouvée dans 18 % des cas (21 malades), répartis sur 14 familles.

On compte, parmi les 21 malades, 4 fratries de 2 et une fratrie de 3. Sept malades ont des cas similaires dans la fratrie non inclus dans notre série.

Les 2 sujets avec malnutrition, présentent chacun un retard pubertaire simple dans la fratrie. Enfin, 2 malades de la série sont cousins éloignés, mais portant le même nom de famille, le RP est lié à un syndrome d'interruption de la tige chez le 1^{er} et à une selle turcique vide chez l'autre.

Les cas similaires liés aux causes génétiques ou congénitales du RP représentent 81 % des 21 patients (9 fratries) contre 19 % pour les cas similaires lié aux causes acquises (3 fratries), la différence est hautement significative ($p < 0,001$).

La consanguinité est retrouvée 13 fois soit 60 % des 21 patients présentant des cas similaires familiaux, contre 28 % de ceux sans pathologies similaires ($p < 0,01$).

4.3. Retard pubertaire parental

L'histoire de la puberté parentale a été étudiée chez les pères de 78 patients et chez les mères de 87 patients.

Le retard pubertaire simple a été retrouvé, chez 7 % des mères et 4 % des pères. Il correspond à 6 observations de retard de maturation (19 % des cas) et 3 observations d'hypogonadisme organique (3 % des cas). Trois de ces parents ont une petite taille associée.

Tableau IV : Répartition de la consanguinité selon les groupes étiologiques

Classe étiologique	Nombre de patients	Cas de consanguinité	Pourcentage %
HHE	30	12	9.6
IAH	28	12	9.6
HypoGn fonctionnel	31	9	7.2
HypoGn HyperGn	30	9	7.2
Aménorrhée I	6	2	1.6
TOTAL	125	44	35

HHE:Hypogonadisme Hypogonadotrophique Electif, HypoGn:Hypogonadisme, HyperGn : hypergonadotrophique, I:primaire, IAH : Insuffisance antéhypophysaire.

4.4. Antécédents périnataux

Nous avons exploité 70 carnets de santé. Le poids à la naissance est mentionné sur 51 carnets (73 % des cas), la taille sur 15 carnets (21 % des cas), le périmètre crânien sur 13 carnets (18% des cas) et l'indice d'Apgar est mentionné sur 45 carnets (64 % des cas). La répartition étiologique selon les antécédents périnataux est présentée dans le tableau VI.

Nous avons confirmé le RCIU chez 13 patients, soit 19 % des 70 cas documentés. Le RCIU est rapporté par les parents de 3 autres patients, ramenant le chiffre à 16 RCIU, soit 22 % des réponses obtenues.

Le RCIU est retrouvé lié à des causes congénitales et génétiques du RP dans 94 % des cas (15 cas) contre 6 % (1 cas) lié à une malnutrition par maladie cœliaque. Parmi les 16 patients avec RCIU, 87 % d'entre eux présentent un retard statural (14 cas).

La souffrance fœtale est présente chez 10 patients, soit 10 % des 103 réponses obtenues.

La souffrance fœtale est associée au RCIU, chez 4 malades, il s'agit de 2 Prader Willi, un syndrome d'interruption de la tige et un déficit en GH.

4.5. Retard de développement psychomoteur et retard mental

Le retard de développement psychomoteur, évalué chez 112 patients, est présent dans 11 % des cas (12 sujets), il est en rapport avec une cause congénitale ou génétique dans 92 % des cas (11 sujets). Par ailleurs, le retard mental est franc chez 3 patients (2 Prader Willi et 1 syndrome de Cohen), il est suspecté chez 2 autres malades dont l'un présente un syndrome de Bardet biedl.

Tableau V : Répartition étiologique selon la présence de cas similaires dans la famille

PATHOLOGIE DE LA SERIE	NOMBRE DE CAS	CAS INCLUS DANS LA SERIE	CAS NON INCLUS DANS LA SERIE
IAH sur STV	7	Fratrie de 2	1 cousin
		Fratrie de 3	-
		1 patient ^a	1 frère + 1 cousin
		1 patiente ^a	1 frère + 1 cousin
Malnutrition	4	2 sœurs	-
		1 malade	1 sœur ^b
		1 malade	1 frère ^b
Anorchidie	2	2 frères	-
Dysgénésie gonadique + rétinite pigmentaire	2	2 sœurs	-
SITP	1	2 cousins	-
STV	1		
syndrome de Cohen	1	1 patient	2 sœurs
IRC/Syndrome malformatif	1	1 patient	1 cousin
Bloc enzymatique en 21 hydroxylase	1	1 patiente	1 frère ^c
HypoGn central + rétinite pigmentaire + surdité	1	1 patient	1 sœur
TOTAL	21	21	12

p entre causes congénitale/génétiques et acquise < 0,001

a : ces 2 patients sont des cousins au 2^{ème} degré et chacun a 1 frère avec la même maladie,

b : ayant eu spontanément leur puberté (retard pubertaire simple ?),

c : décédé dans un tableau de perte de sels après la naissance.

SITP : Syndrome d'interruption de la tige pituitaire, IRC : insuffisance rénale chronique.

Tableau VI : Répartition étiologique selon les antécédents périnataux

PATHOLOGIE	Cas	RCIU	SF	RDPM	RM
Syndromes de Turner et turnériens	6	5	-	1	-
HHE ¹	4	2	1	1	Probable
Syndrome de Prader Willi	2	2	2	2	2
Malnutritions ²	2	1	1	1	-
IAHD congénitales ³	2	2	1	1	-
Déficits en GH ⁴	2	1	1	1	-
RCC	2	-	2	1	-
Bardet Biedl	1	1	-	1	Probable
Syndrome de Noonan	1	-	-	1	-
syndrome de Cohen	1	-	-	1	1
IRC/syndrome malformatif	1	1	-	-	-
Bloc en 21OH	1	-	1	-	-
Déficit en GH + Epilepsie	1	1	1	1	-
Total	26	16	10	12	

RCIU : retard de croissance intra-utérin, RDMP: Retard de Développement PsychoMoteur,

SF : Souffrance fœtale, IAHD : Insuffisance antéhypophysaire dissociée, IRC : Insuffisance rénale chronique

(1) : 1 cas avec embryo-fœtopathie rubéolique, (2) : 1 cas avec un Dandy Walker variant (3) : 1 cas avec un syndrome d'interruption de la tige, (4) : microcéphalie chez l'un, STV chez l'autre,

4.6. Cassure de la courbe de la croissance

Nous avons obtenu 93 réponses, la notion de cassure de la courbe de croissance est présente dans 68 % des cas (63 patients).

Les 63 patients avec CCC se répartissent en :

- 23 patients avec IAH, constituant 96 % des cas du groupe
- 23 patients avec RM, soit 100 % du groupe
- 12 patients avec HH, formant 48 % des cas du groupe
- 5 patients avec HHE, soit 26 % des cas du groupe

La différence est significative ($p < 0,05$) entre le groupe des hypogonadismes centraux (81 % des 63 cas) et le groupe des hypogonadismes périphériques (19 % des 63 cas). La différence est hautement significative pour la comparaison RM-HHE et IAH-HHE ($p < 0,001$).

5. DONNEES CLINIQUES

Les principales caractéristiques cliniques sont résumées dans le Tableau IX, retrouvé à la fin de cette partie.

5.1. Taille

La répartition étiologique du RP selon la croissance staturale est représentée dans la figure 04. La taille normale est retrouvée chez 33 patients. Les 4 cas avec une grande taille présentent un pseudohermaphrodisme masculin.

Le retard de la croissance staturale (RS) et la petite taille (PT) sont retrouvés dans 70,4 % des 125 malades, dont 47 cas masculins et 41 cas féminins, mais sans différence significative entre les 2 sexes.

Les cas de RS et PT sont répartis en 31 RM (35 %), 27 IAH (31 %), 19 HH (21.6 %) et 11 HHE (12.5 %).

La différence est très significative entre le groupe HHE et les 3 autres groupes ($p < 0,01$ pour la comparaison HHE-HH, $p < 0,001$ pour la comparaison HHE-RM et IAH).

Le groupe HH est différent de RM et IAH ($p < 0,01$ et $< 0,05$ respectivement).

Le RS, pour les moins de 20 ans, est modéré (entre -2 et -3 DS) dans 25 %, sévère (entre -3 et -4 DS) dans 36 % et très sévère (au-delà de - 4 DS) dans près de 40 % des cas.

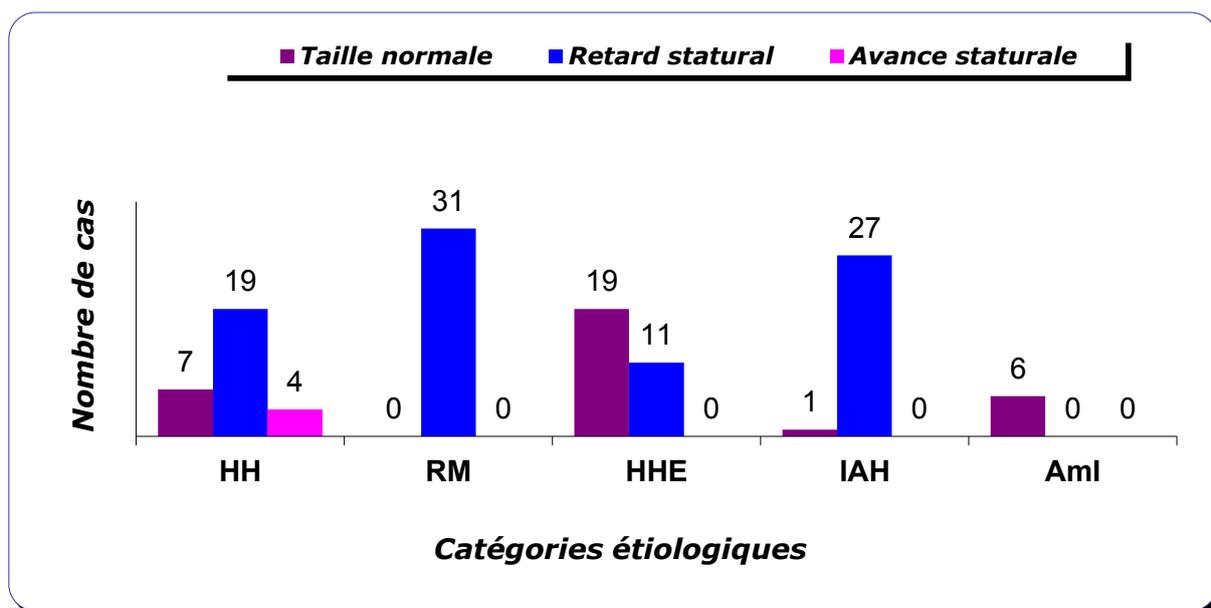


Fig. 04 Croissance staturale en fonction de l'âge chronologique entre les différentes catégories étiologiques.

Le retard statural est fréquemment associé à l'HH, au RM et à l'IAH en comparaison avec le groupe HHE ($p < 0,01$; $< 0,001$ et $< 0,001$ respectivement). Le RM et l'IAH donne plus de RS en comparaison avec le groupe HH ($p < 0,01$ et $< 0,05$ respectivement).

Le RS sévère et très sévère est retrouvé dans 23 % des HHE contre 47 % des HH, 74 % des RM, et 78 % des IAH.

La différence est très significative [$p < 0,01$ pour la comparaison HHE-HH, $p < 0,001$ pour la comparaison HHE-RM (avec un odds ratio de 9.45 et un Risque Relatif de 3) et $p < 0,0001$ pour la comparaison HHE-IAH].

5.2. Poids

La répartition étiologique du RP selon la croissance pondérale est présentée dans la figure 05. L'index de masse corporelle ou BMI est normal pour 57.6 % des cas de la série (72 patients) réparti en 23 HH, 14 RM, 18 HHE, 12 IAH, et 5 aménorrhées primaires.

La proportion des cas à poids normal est très significativement élevée dans le groupe HHE et HH ($p < 0,001$ et $< 0,00001$ respectivement).

L'obésité (BMI $> 85^{\circ}$ centile) ne représente que 12.8 % (16 cas) sans différence significative entre les groupes étiologiques. Elle est franche ($> 95^{\circ}$ centile) chez les malades souffrant d'hypogonadismes syndromiques (Prader Willi, Bardet Biedl, Kallmann, Interruption de la tige), de craniopharyngiome, d'hypogonadisme isolé sans anosmie et d'aménorrhée fonctionnelle hypothalamique.

Le poids faible pour la taille (BMI $< 5^{\circ}$ centile), est retrouvé chez 29.6 % des cas de la série (37 patients) réparti en 5 HH, 16 RM, 4 HHE, et 12 IAH. Il est retrouvé chez 25 garçons et 12 filles avec une différence très significative entre les 2 sexes ($p < 0,01$).

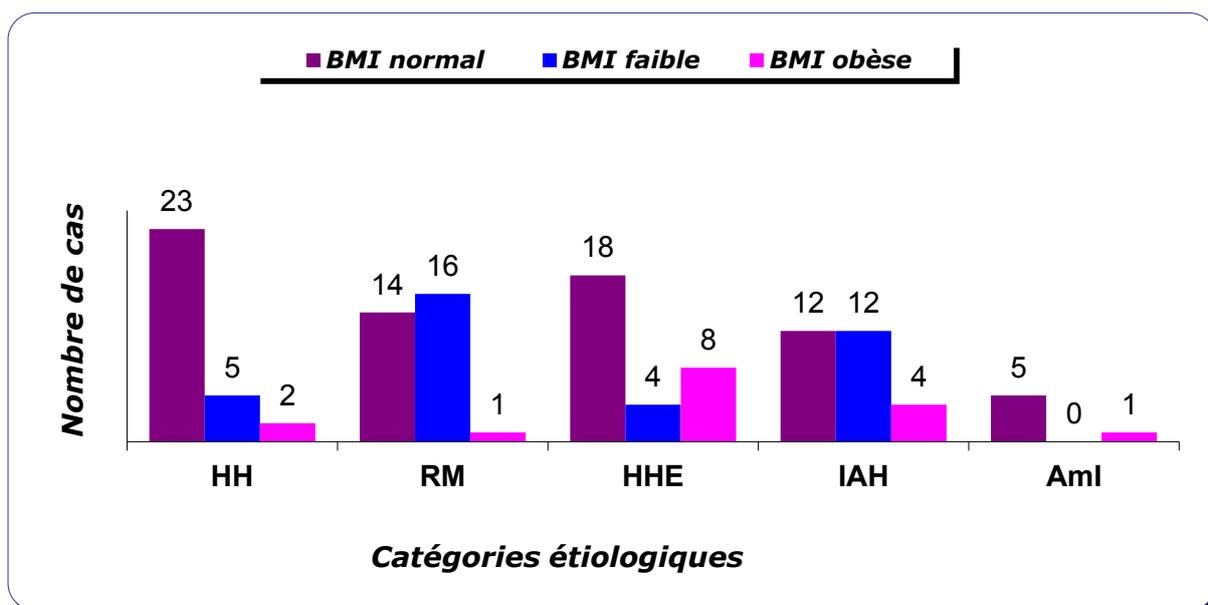


Fig.05 Croissance pondérale en fonction de l'âge chronologique et de la taille entre les différentes catégories étiologiques.

Les patients des groupes RM et IAH sont plus maigres que ceux des groupes HHE et HH ($p < 0,001$). Dans les groupes HHE et HH la proportion des cas à poids normal est nettement plus importante ($p < 0,001$ et $p < 0,0001$ respectivement).

Parmi les 37 patients maigres, 76 % des cas font partie des groupes RM et IAH (28 cas) contre 24 % des cas appartenant aux groupes HH et HHE (9 cas), la différence est très significative ($p < 0,001$ avec un OR de 4,91 et un RR de 2,88).

Parmi la catégorie des 88 patients avec RS et petite taille, 39 % des cas présentent un déficit pondéral (34 patients), répartis en 3 HH (3,4 %), 16 RM (18 %), 3 HHE (3,4 %) et 12 IAH (14 %). Parmi la catégorie des 37 patients sans retard statural, 8 % des cas ont un déficit pondéral (3 patients).

La différence est hautement significative entre ces 2 catégories ($p < 0,001$).

Une seule malade avec dysgénésie 46 XY, en avance staturale, est maigre.

5.3. Autres mesures anthropométriques

Envergure et rapport segment supérieur/segment inférieur

Elle a été étudiée chez 116 patients dont 89 au stade 1 de Tanner.

Parmi les 89 patients au stade 1 de Tanner, la proportion de la normoskélie est de 57 % contre 34 % pour la macroskélie et 9 % pour la badyskélie. La différence est très significative, voire hautement significative (p de 0,001 et $< 0,0001$ respectivement).

Cette différence disparaît chez les 20 patients au stade 2 de Tanner et plus (45 % de normoskélie vs 45 % de macroskélie et 10 % de badyskélie).

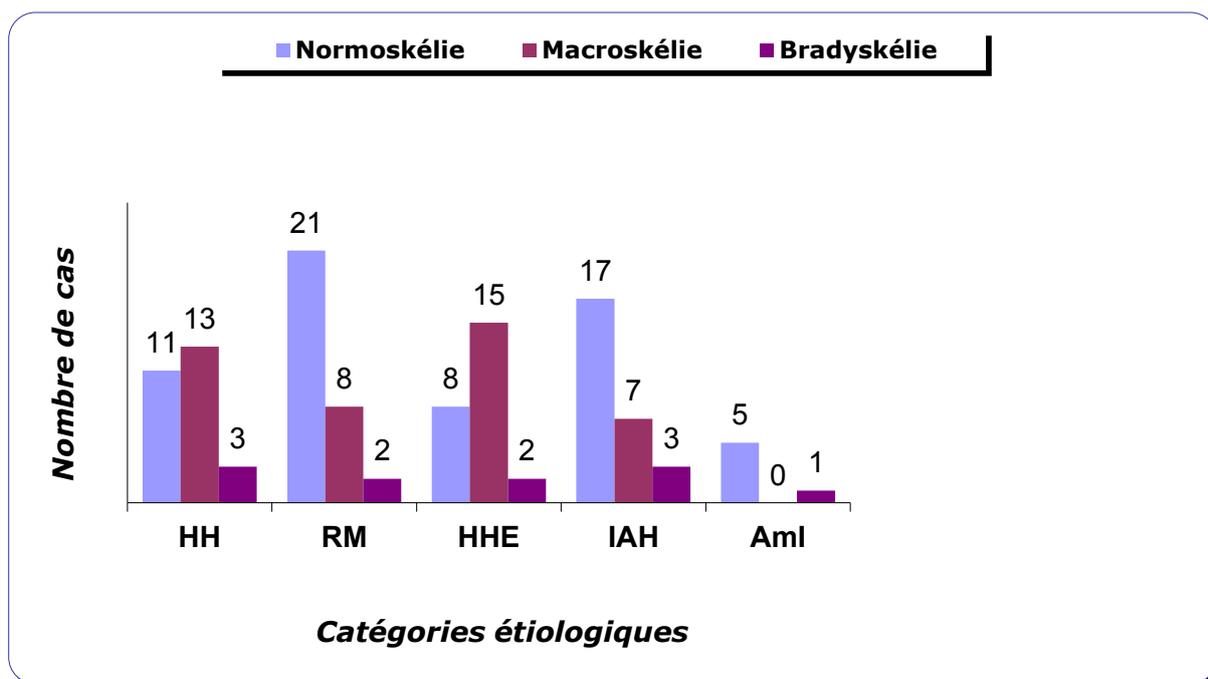


Fig.06 Etude de l'envergure entre les différentes classes étiologiques.

Dans les hypogonadismes centraux isolés, la normoskélie est plus fréquente que dans le groupe RM (RM vs HHE : $p < 0,01$), alors que la macroskélie est plutôt fréquente dans le groupe HHE (HHE vs RM $p < 0,01$).

La figure 06 représente la répartition des cas de croissance harmonieuse et disharmonieuse entre les différents groupes étiologiques.

La croissance est jugée harmonieuse (normoskélie) chez 62 patients soit près de 53 % des 116 patients (34 garçons et 28 filles, p non significatif).

Parmi ces 62 cas de normoskélie, le groupe RM représente 34 % des cas, le groupe IAH 27 % des cas, le groupe HH 18 % des cas, le groupe HHE 13 % des cas et celui des aménorrhées primaires 8 % des cas.

La différence est significative entre RM et HH ($p < 0,05$), entre RM et HHE ($p < 0,01$), entre HHE et IAH ($p < 0,05$).

La macroskélie est notée dans 37 % des 116 patients, dont 23 garçons, et 20 filles sans différence significative.

Les 43 cas de macroskélie sont répartis en 15 HHE (35 %), 13 HH (30 %), 8 RM (19 %), et 7 IAH (16 %). La différence est très significative entre HHE et IAH ($p < 0,01$).

Par ailleurs, il existe une macroskélie dans 28 observations de retard statural et 3 observations de sujets de grande taille en rapport avec un PHM, mais sans différence significative entre les groupes étiologiques.

La comparaison entre la catégorie de normoskélie et celle de la macroskélie révèle une différence statistiquement significative entre le groupe HHE et RM et entre HHE et IAH ($p < 0,01$ et $p < 0,05$ respectivement).

Les patients avec une bradyskélie représentent 10 % des cas (11 sujets, 6 garçons et 5 filles), représentant 9 % des patients au stade 1 de Tanner.

Dans les cas présentant une bradyskélie, on ne trouve pas de différence entre les groupes étiologiques, cependant l'échantillon est jugé faible.

Rapport diamètre bi-acromial/diamètre bi-trochantérien

La répartition étiologique du morphotype chez les 109 patients non traités par les hormones sexuelles et sans ambiguïté sexuelle est retrouvée dans le tableau IX. La figure 07 représente la répartition des patients selon leur morphotype en fonction des catégories étiologiques.

Morphotype androïde

Le morphotype androïde (rapport > 1) est représenté par 6 patients soit 5 % de l'ensemble répartis en 3 PHM, 2 HHE et 1 aménorrhée primaire par hyperplasie congénitale des surrénales.

Morphotype infantile

Le morphotype infantile (rapport = 1) constitue 60 cas (25 filles et 35 garçons, sans différence significative), représentant 52 % des 116 patients évalués.

Le morphotype infantile est retrouvé dans 62 % des 89 sujets au stade 1 de Tanner (55 patients), contre 25 % des 20 patients avec puberté spontanément amorcée (5 patients), la différence est très significative ($p < 0,01$).

Les 60 patients, de morphotype infantile, présentent :

- un RM dans 42 % des cas (81 % du groupe étiologique),
- une IAH dans 28 % des cas (63 % du groupe étiologique),
- un HHE dans 17 % des cas (40 % du groupe étiologique),
- un HH dans 13 % des cas (30 % du groupe étiologique).

La différence est très significative entre RM et HH ($p < 0,001$), entre RM et HHE ($p < 0,01$ avec un odds ratio de 6.8 et un Risque Relatif de 2.16). La différence est significative entre IAH et HH ($p < 0,05$).

Le morphotype infantile est noté dans 37 % des cas parmi les 37 sujets à poids faible contre :

- 45 % des cas parmi les 67 sujets à poids normal (30 patients),
- 25 % des cas parmi les 12 sujets obèses (3 patients).

La différence est très significative ($p < 0,01$).

Le morphotype infantile est retrouvé :

- dans 63 % des cas parmi les 86 retards staturaux (RS),
- dans 23 % des cas parmi les 26 patients à taille normale (TN),
- dans aucun cas parmi les sujets avec grande taille.

La différence est hautement significative entre la catégorie des RS et celle des TN ($p < 0,0001$).

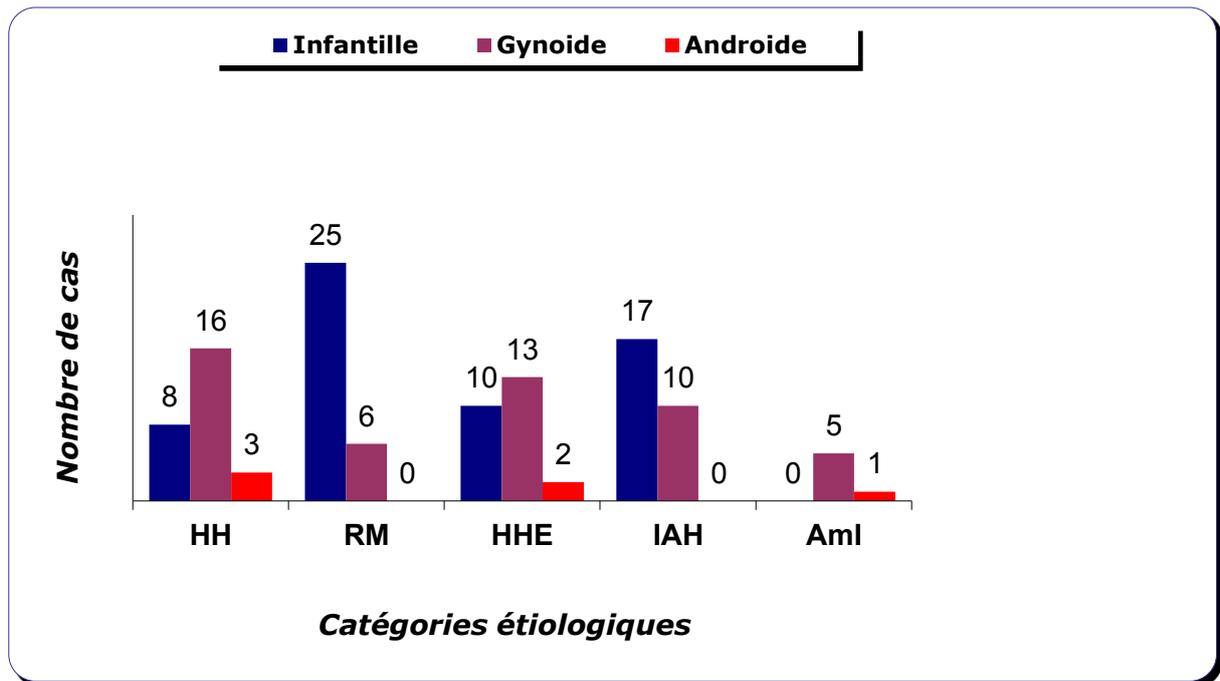


Fig.07 Etude du morphotype entre les différentes classes étiologiques

La différence est très significative entre RM et HHE ($p < 0,01$)

Le groupe androïde comporte 3 PHM, 2 HHE masculins de 23 et 24 ans et 1 hyperplasie congénitale des surrénales chez une fille.

Morphotype gynoïde

Le morphotype est gynoïde (rapport < 1) retrouvé dans 43 % des 116 patients évalués (27 filles et 23 garçons, sans différence significative).

Le morphotype gynoïde est présent dans une proportion de 75 % des patients au stade 2 et plus contre 36 % des patients au stade 1 de Tanner ($p < 0,001$).

La répartition gynoïde de la graisse est quasi constante dans le groupe des aménorrhées primaires sans ambiguïté sexuelle. Elle est noté chez :

- les patients du groupe HH dans 59 % des cas,
- les patients du groupe HHE dans 52 % des cas,
- les patients du groupe IAH dans 37 % des cas,
- les patients du groupe RM dans 19 % des cas.

La différence est significative pour la comparaison HH-RM ($p < 0,001$) et pour la comparaison HH-IAH ($p < 0,05$). Par ailleurs, la différence reste significative entre RM et HHE ($p < 0,01$).

Le morphotype gynoïde est noté dans 75 % des sujets obèses (9 cas sur 12), dans 22 % des sujets à poids faible (8 cas/37) et dans 49 % des sujets à poids normal (33 cas/67). Sa proportion est nettement plus importante chez les patients à poids normal avec une différence hautement significative ($p < 0,00001$). Parmi les 50 patients de morphotype gynoïde, 64 %

des cas ont un retard statural (32 sujets) soit 32 % des RS et 32 % des cas ont une taille normale (16 sujets) soit 62 % des TN. La différence est très significative entre ces deux catégories de patients ($p < 0,01$).

Périmètre crânien (PC)

Nous avons observé 2 macrocéphalies et 13 microcéphalies (Tableau VII.a et b).

La macrocéphalie (PC situé à +2DS) intéresse un craniopharyngiome avec hydrocéphalie et un syndrome de Bardet Biedl probable. La microcéphalie est représentée par les syndromes génétiques et congénitaux 11 fois sur 13, le sexe ratio est de 3.3 avec 10 garçons et 3 filles ($p < 0,01$).

5.4. Adrénarchie

L'adrénarchie a été étudiée chez 117 patients. Elle est présente chez près de 38 % de l'ensemble, dont 25 sujets masculins et 20 sujets féminins. Elle est absente chez 62 % des patients (38 garçons et 34 filles).

Sa présence ou son absence n'est pas significativement différente entre les groupes étiologiques, par contre la proportion des patients sans adrénarchie est significativement plus importante dans les groupes RM et IAH avec 74 % et 75 % cas respectivement ($p < 0,001$).

La figure 08 indique la répartition des cas présentant ou non une adrénarchie selon la croissance staturo-pondérale des patients.

Dans le groupe adrénarchie positive (45 cas) :

- le BMI est normal dans 67 %, faible dans 20 % des cas et indique une surcharge pondérale dans 11 % des cas,
- la taille est normale dans 44 % des cas, petite dans 49 % des cas et grande dans 7 % des cas.

Dans le groupe adrénarchie négative (72 cas) :

- le BMI est normal dans 50 % des cas, faible dans 39 % des cas et indique une surcharge pondérale dans 11 % des cas,
- la taille est normale dans 11 % des cas, petite dans 89 % des cas.

La différence est significative entre la catégorie poids normal et faible ($p < 0,05$). Elle est hautement significative entre la catégorie taille normale et retard statural ($p < 0,0001$, OR de 7.27 et un RR de 2.79 avec une IC à 95 %).

Cette différence reste très significative quand les patients ont un poids et une taille faible pour l'âge avec 79 % des cas comparativement avec ceux à croissance normale avec près de 29 % des cas ($p < 0,001$, OR de 9.64 et un RR de 2.78 avec IC à 95 %).

Tableau VII. a : Causes du RP associées à une microcéphalie chez les filles

Obs n°	Age (an)	Sexe	PC en DS	Cause
1	14	F	- 2 DS	Syndrome de Turner + LCH
2	15	F	- 3 DS	IAH/STV congénitale
3	15	F	- 3 et - 4 DS	IAH/Syndrome d'interruption de la tige pituitaire

PC : Périmètre Crânien, CIV : Communication Inter Ventriculaire, LCH : Luxation Congénitale de la Hanche, RP : Retard Pubertaire.

Tableau VII. b : Causes du RP associées à une microcéphalie chez les garçons

Obs n°	Age (an)	Sexe	PC en DS	Cause
4	14	G	- 2 DS	IAH/Syndrome d'interruption de la tige pituitaire
5	14.5	G	- 2 DS	IRC/Syndrome polymalformatif
6	15	G	- 3 et - 4 DS	HHE/Syndrome de Cohen clinique
7	15	G	- 2 DS	HHE + CIV
8	16	G	- 3 et - 4 DS	Prader Willi
9	16	G	- 2 et - 3 DS	Nanisme psychoaffectif + Epilepsie
10	17	G	- 3 et - 4 DS	IAH/STV congénitale
11	18	G	- 3 DS	Déficit en GH + Crâniosténose à la TDM
12	21	G	- 3 et - 4 DS	IAH dissociée congénitale idiopathique
13	28	G	- 3 DS	HHE + embryo-fœtopathie rubéolique

PC : Périmètre Crânien, CIV : Communication Inter Ventriculaire, RP : Retard Pubertaire.

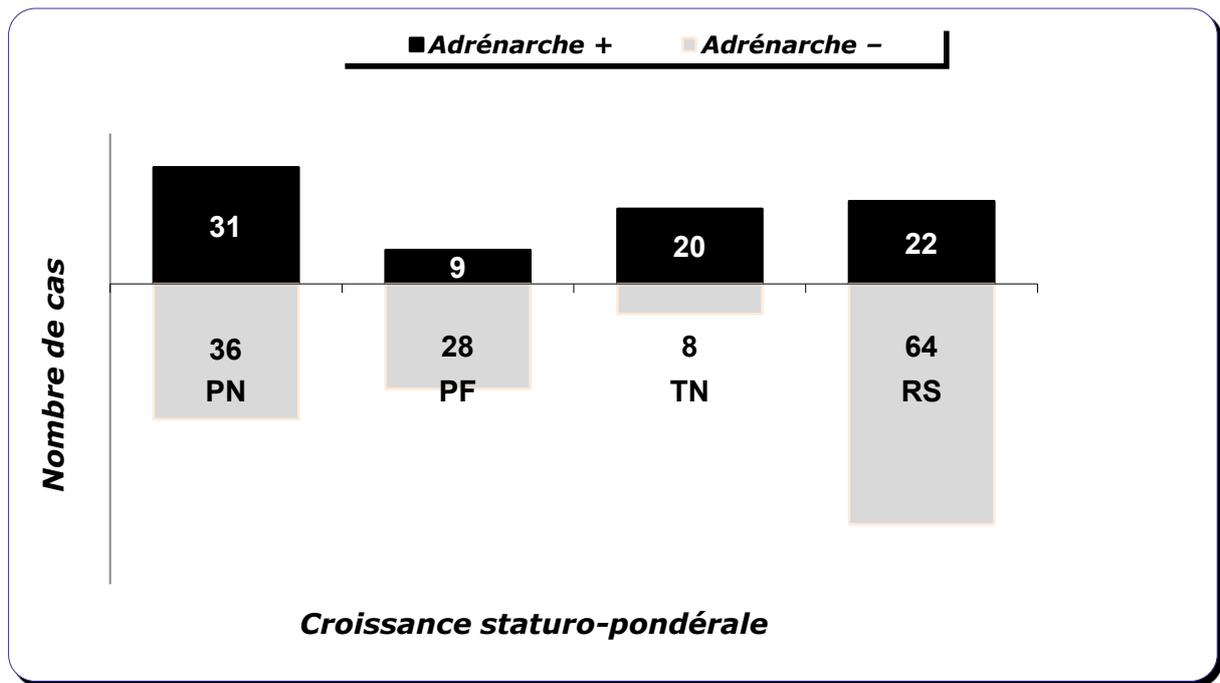


Fig. 08 Répartition de l'adrénarche parmi les catégories de patients à croissance staturo-pondérale normale et retardée.

La différence est significative entre taille normale et retard statural ($p < 0,0001$) et entre poids normal et faible ($p < 0,05$). Le PF et le RS sont plus fréquents dans la catégorie adrénarche négative ($p < 0,001$ et $< 0,00001$ respectivement).

PN : Poids Normal, PF : Poids Faible, TN : Taille Normale, RS : Retard statural.

5.5. Puberté

Développement pubertaire

Le tableau VIII présente les stades de développement pubertaire spontané des patients.

Parmi les 125 patients, 89 cas ne présentent aucun signe pubertaire (stade 1 de Tanner), soit près de 71 % de l'ensemble. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes étiologiques. Les cas sont répartis en 52 cas masculins et 37 cas féminins ($p < 0,05$).

Au total, la puberté spontanée mais arrêtée, est retrouvée chez 20 patients soit 16 % de l'ensemble, répartis en 15 cas féminins et 5 cas masculins ($p < 0,01$). Il s'agit de 5 aménorrhées primaires, 5 hypogonadismes périphériques, 6 retards de maturation, et 4 hypogonadismes centraux organiques.

Enfin, les malades avec désordres du développement et de la différenciation sexuelles (DSD) sont au nombre de 7, trois malades sont au stade 3 de Prader (2 insensibilités partielles aux androgènes et un bloc en 21 hydroxylase), une dysgénésie gonadique 46 XY au stade 1 de Prader et 3 autres PHM phénotypiquement au stade 5 de Tanner (1 syndrome de Morris, 1 dysgénésie gonadique et une hypoplasie des cellules de Leydig).

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction du développement pubertaire spontané évalué selon la classification de Tanner

Stade	Nombre	Description
1	89	52 garçons 37 filles p < 0,05
2	6	2 Filles : Hypothyroïdie primaire + Syndrome de Turner, 4 Garçons : 2 RCC + 2 déficits en GH mal traité
3	7	1 Dysgénésie gonadique pure 46 XX 2 syndromes de Turner, 1 syndrome de Noonan, 1 hypogonadisme central/STV féminin, 1 craniopharyngiome féminin 1 IAH/SITP masculin.
4	1	Hypothyroïdie primaire chez une fille
5	6	4 aménorrhées primaires non syndromique 1 syndrome de MRKH 1 Prader Willi féminin

MRKH : Syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser, SITP : Syndrome d'Interruption de la tige pituitaire, STV : Selle Turcique Vide

Volume testiculaire

L'étude du volume testiculaire a concerné 54 patients dont les testicules sont palpables. Les cas sont répartis en 20 RM, 13 HHE, 17 IAH et 4 PHM. La figure 09 présente les résultats de la comparaison du volume testiculaire entre les différentes catégories étiologiques.

Le volume testiculaire du groupe PHM est de 6.6 ± 2.32 ml.

Le volume testiculaire dans les hypogonadismes centraux organiques (HHE+ IAH) est de 1.68 ± 0.87 ml, contre $2,82 \pm 0.73$ ml pour les hypogonadismes fonctionnels (RM), la différence est hautement significative ($p < 0,0001$).

Le volume testiculaire du groupe IAH est de 1.37 ± 0.71 ml, il est de 2.09 ± 0.87 ml pour le groupe HHE. La différence est hautement significative entre RM et IAH ($p < 0,0001$). La différence reste significative pour la comparaison RM-HHE et HHE-IAH ($p < 0,05$).

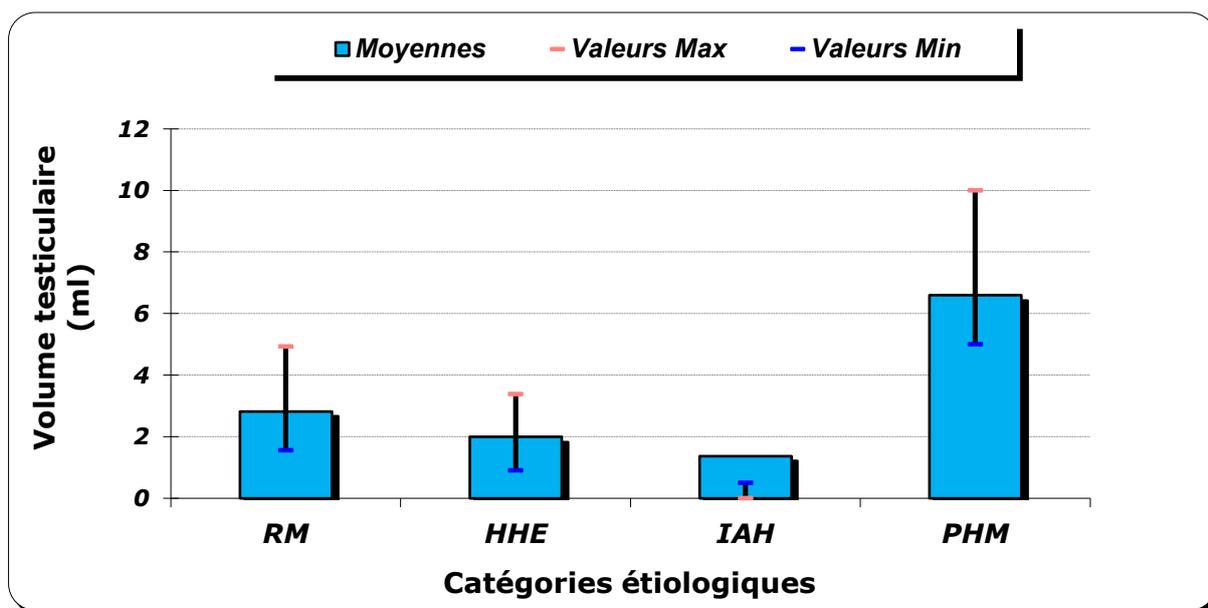


Fig. 09 Etude du volume testiculaire parmi les différentes catégories étiologiques.

La différence est significative entre RM-HHE et IAH-HHE ($p < 0,05$), elle est hautement significative entre RM-IAH ($p < 0,0001$).

Anomalies de la migration testiculaire

Nous avons cerné 15 anomalies de la migration testiculaire, formant 25 % des 60 patients de génotype et de phénotype masculin, elles sont représentées dans la figure 10. Il s'agit de :

- cryptorchidie dont une unilatérale, 13 cas
- ectopie testiculaire, 2 cas dont une unilatérale avec un testicule controlatéral cryptorchide.

Parmi les 6 cas de PHM, l'on trouve 4 cryptorchidies bilatérales, ramenant le nombre de cryptorchidie à 19 soit 32 % des 59 patients avec testicules présents.

La cryptorchidie constitue 38 % des 34 hypogonadismes centraux organiques masculins avec testicules présents.

La proportion des causes organiques de la cryptorchidie et de l'ectopie est donc de 89 % des cas, contre 11 % des cas avec hypogonadisme fonctionnel (RM). La différence est très significative ($p < 0,01$ avec un OR de 6 et un RR de 1,65).

Nous avons pu avoir une évaluation de la fertilité des patients avec cryptorchidie ou ectopie à l'âge adulte chez seulement 6 patients. Ils sont tous infertiles, soit près de 40 % des 15 cas sans ambiguïté sexuelle. Il s'agit de 3 HHE isolés et 3 IAH. Le dosage de l'inhibine B plasmatique réalisé chez 2 d'entre a retrouvé des taux très bas. Deux de ces patients se sont mariés, n'ayant pas répondu aux inducteurs de la spermatogénèse.

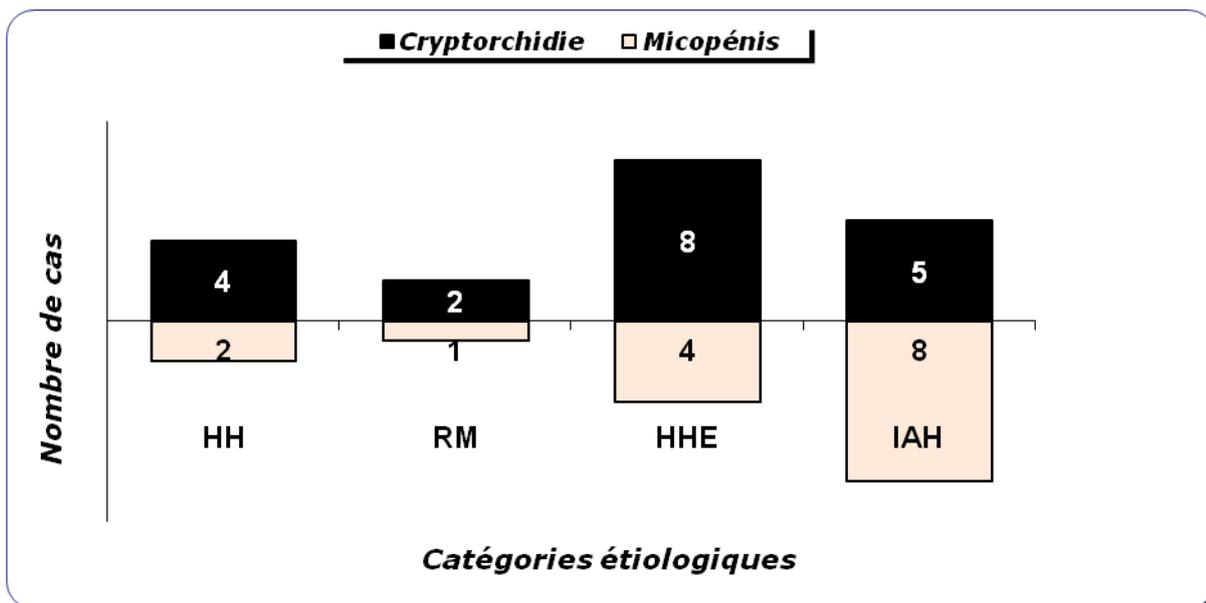


Fig. 10 Etude des organes génitaux externes masculins entre les 4 classes étiologiques du RP.

La cryptorchidie et le micropénis sont plus fréquemment associés à une origine organique de l'hypogonadisme ($p < 0,01$).

NB : Les 4 cas de cryptorchidie dans le groupe HH sont tous des PHM.

Microphallus ou Micropénis

La figure 10 présente la comparaison de la présence du microphallus entre 4 classes étiologiques. Parmi les 60 patients sans ambiguïté sexuelle, 25 % ont un micropénis (taille < 2.5 cm).

Le micropénis est associé à l'anorchidie chez 3 patients et à la cryptorchidie chez 6 autres patients.

Le micropénis de causes organiques est retrouvé chez 36 % des 39 hypogonadismes organiques versus 5 % des 21 hypogonadismes fonctionnels (RM), la différence est très significative ($p < 0,01$ avec un OR à 11.2 un RR de 7.5 et IC à 95 %).

5.6. Malformations

Nous avons diagnostiqué, au total, 17 malformations congénitales et une malformation acquise dans 10 % des cas (12 patients de la série), il s'agit de :

- 5 malformations de l'appareil urinaire : 3 agénésies ou dysgénésies rénales et 2 malformations des voies excrétrices,
- 6 malformations neuro-ophtalmologiques : 1 syringomyélie avec maladie de Chiari de type 1, 1 colobome irien, 1 persistance de la membrane pupillaire, 1 hypoplasie cérébelleuse et 1 syndrome de Dandy Walker variant associant hydrocéphalie et agénésie vermiennne,

- 2 fentes labio- palatines,
- 1 malformation cardiaque : 1 communication inter-ventriculaire,
- 2 malformations ostéo-articulaires : 1 luxation congénitale de la hanche, et 1 polydactylie,
- 1 embryo-fœtopathie rubéolique

5.7. Dysmorphie

La dysmorphie a été retrouvée dans 35 % des 125 patients, intéressant essentiellement l'extrémité céphalique.

La dysmorphie est significativement absente dans le groupe RM, 81 % des cas contre 19 % de patients avec dysmorphie, ($p < 0,00001$).

Par contre la proportion de la dysmorphie n'est pas significativement plus importante dans les autres groupes étiologiques (57 % des 30 cas d'HH, 37 % des 57 Hypogonadismes centraux organiques (HCO)).

La comparaison entre les groupes étiologiques retrouve une différence significative entre RM et HH ($p < 0,01$).

5.8. Epilepsie

Nous avons noté 8 cas d'antécédents d'épilepsie, 5 cas restent évolutifs, liés à :

- un craniopharyngiome,
- un déficit en GH post traumatique avec selle turcique vide,
- un déficit en GH avec souffrance fœtale,
- une anorexie avec maladie de Chiari type 1 et syringomyélie,
- un nanisme psychoaffectif.

5.9. Céphalées

Une céphalée chronique est rapportée par 36 patients, elle est intimement liée à la cause du RP dans 47 % des cas. Il s'agit de 9 selles turciques vides dont 1 cas avec épilepsie, 4 craniopharyngiomes, 2 hydrocéphalies, 1 hypophysite et un syndrome associant syringomyélie, maladie de Chiari et une épilepsie.

Tableau IX : Principales caractéristiques cliniques étiologiques du RP des 125 patients

Groupes étiologiques	HH (30)	RM (31)	HHE (30)	IAH (28)	Am I (6)	p
Retard staturale Petite taille ¹ (88 cas)	19	31	11	27	-	HH vs RM/HHE $\leq 0,01$ HH vs IAH $\leq 0,05$ RM/IAH vs HHE $\leq 0,001$ RM vs IAH NS
Poids faible ¹ (37 cas)	5	16	4	12	-	RM/IAH vs HHE $\leq 0,05$ HH vs IAH $< 0,05$ RM vs HH 0,01 HH vs HHE NS RM vs IAH NS
Obésité ¹ (16 cas)	2	1	8	4	1	NS
Cassure/courbe (63/93 cas)	12	23	5	23	-	RM/IAH vs HH/HHE $< 0,001$ RM vs IAH NS HH vs HHE NS
Adrénarche (45+/117 cas)	13+/27	8+/31	11+/25	7+/28	6+/6	Entre les groupes NS Dans les RM et IAH $< 0,001$
Stade1/Tanner ² (89 cas)	16	26	23	24	-	NS
Puberté arrêtée ² (20 cas)	5	6	2	2	5	
Normoskémie (62 cas)	11	21	8	17	5	RM vs HH $< 0,05$ RM vs HHE $< 0,01$ RM vs IAH NS HH vs HHE/IAH NS
Macroskémie (43 cas)	13	8	15	7	-	HHE vs RM/IAH $\leq 0,01$ HHE-HH NS HH vs RM/IAH NS
Morphotype infantile (60 cas)	8	25	10	17	-	RM vs HH $< 0,001$ RM vs HHE $< 0,01$ IAH vs HH $< 0,05$
Morphotype gynoïde (50 cas)	16	6	13	10	5	RM vs HH/HHE $\leq 0,01$

(1) la comparaison pour les catégories poids faible et retard statural, s'est faite avec celle des patients à poids et à tailles normaux respectivement.

(2) les cas d'ambiguïté sexuelle et les cas de puberté provoquée n'ont pas été comptabilisés.

6. DONNEES PARA CLINIQUES

6.1. Age osseux

Le tableau X représente la comparaison de la maturation osseuse entre les groupes étiologiques du RP en fonction du sexe ainsi qu'entre les patients à adrénarchose positive et négative.

Le retard de l'âge osseux (RAo) concerne 97 patients. Il est réparti en 44 retards féminins (RAo : $4,41 \pm 1,8$ ans) et 53 retards masculins (RAo : $4,41 \pm 1,62$ ans) sans différence significative entre les 2 sexes.

Chez les garçons, le RAo dans le groupe de l'IAH est significativement différent de celui des groupes HHE et RM ($p < 0,01$) et sans différence significative pour l'âge civil.

Chez les filles, il n'y a pas de différence significative dans le RAo entre les groupes étiologiques sauf pour la comparaison entre le groupe RM et le groupe HH avec une différence à peine significative ($p < 0,05$).

La comparaison entre filles et garçons ne retrouve pas de différence entre le RAo des hypogonadismes fonctionnels et les hypogonadismes organiques. Seul le RAo de l'HHE féminin est significativement plus profond que l'HHE masculin ($p < 0,01$).

Le niveau pubertaire de l'âge osseux est noté chez 75 patients dont 50 au stade 1 de Tanner (24 filles et 26 garçons) et 7 patients avec ambiguïté sexuelle. Il n'y a pas de différence entre les 2 sexes. Nous avons exclu de cette comparaison les 9 patients traités par les hormones sexuelles.

Parmi les 42 patients sans atteinte du niveau pubertaire de l'Ao et sans ambiguïté sexuelle, 67% des cas sont de sexe masculin vs 33% des cas féminins ($p < 0,01$).

Parmi les 89 patients au stade 1 de Tanner, 88 % des HH et 83 % des HHE ont atteint le niveau pubertaire de leur Ao contre 40 % pour les IAH et 28 % pour les RM, la différence est très significative ($p < 0,001$ pour la comparaison HH vs RM et HHE vs RM, $p < 0,01$ pour la comparaison HH vs IAH et HHE vs IAH).

Dans les hypogonadismes périphériques, le niveau pubertaire de l'A0, chez les patients au stade 1 de Tanner, est atteint chez 88 % des cas, mais le décalage par rapport à l'AC est présent dans 73 % des cas avec un RA0 de $4 \pm 1,56$ ans (2-9 ans).

Dans les cas de retard de maturation, le niveau pubertaire de l'A0 est atteint chez 28 % des malades, mais le décalage de l'A0 par rapport à l'AC est constant (100 %) avec une moyenne du RA0 de $4,3 \pm 1,48$ ans (2-7,5 ans).

Dans les hypogonadismes centraux électifs, le niveau pubertaire de l'A0 est atteint chez 83 % des cas, le décalage de l'A0 par rapport à l'AC est retrouvé dans 63 % des cas avec un RA0 de $3,89 \pm 1,17$ ans (1,5-5,5 ans).

Dans les insuffisances antéhypophysaires, le niveau pubertaire de l'A0 est atteint chez 40 % des patients, cependant le décalage de l'A0 est presque constant, retrouvé dans 89 % des cas avec un RA0 de $5,34 \pm 2$ ans (3,5-11,5 ans).

Tableau X : Etude comparative de la maturation osseuse entre les groupes étiologiques du Retard pubertaire en fonction du sexe et selon la présence ou non d'adrénarchie.

Patients (97)	Filles (44)				Garçons (53)			
Age civil (an)	16,6 ± 1,99 (14-22)				18 ± 5,25 (14,5-39)			
Groupes étiologiques	HH (18)	RM (10)	HHE (9)	IAH (7)	HH (4)	RM (21)	HHE (10)	IAH (18)
RAo (an)	3,9±1,2 (1,5-5,5)	5 ± 1,7 (2-7,5)	4,3 ± 1,2 (1,5-5,5)	5,5 ± 3 (2-11,5)	5 ±2,7 (3-9)	3,97 ±1,3 (2,5-6,5)	3,5 ± 1 (1,5-4,5)	5,3±1,6 (3-7,5)
p	HH vs RM < 0,05 (0,04)				HHE vs IAH < 0,01 RM vs IAH < 0,01			
p	Rao dans le groupe HHE entre filles et garçons < 0,01							
Patients	44 filles + 53 garçons							
Groupes étiologiques	HH (16)		RM (25)		HHE (23)		IAH (25)	
Niveau pubertaire de l'Ao ¹	14		7		19		10	
p	HH vs RM < 0,001				RM vs HHE < 0,001			
	HH vs IAH < 0,01				IAH vs HHE < 0,01			
Adrénarchie	Positif (45)				Négatif (71)			
	NP atteint		NP non atteint		NP atteint		NP non atteint	
	39		6		36		35	
p	< 0,001							

(1) Etudié pour les sujets au stade 1 de Tanner. NP : Niveau pubertaire de l'âge osseux, RAo : Retard de l'âge osseux.

Dans le groupe des aménorrhées primaires, il n'y a pratiquement pas de RA0, une seule malade atteinte du syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hausen présente un RA0 de 2 ans. Parmi les 45 patients avec adrénarchie clinique, 87 % ont atteint leur niveau pubertaire contre 13 % sans atteinte du niveau pubertaire, la différence est très significative ($p < 0,001$).

6.2. Dysimmunité

Le tableau XI résume toutes les maladies auto-immunes diagnostiquées chez nos patients, 8 cas constituent la cause du retard pubertaire. La recherche, clinique et biologique, de maladies auto-immunes a ciblé 43 patients. Elles constituent 15 % de l'ensemble des patients de la série et représentées par 11 filles (58 % des cas). Les syndromes congénitaux ou génétiques constituent 44 % des cas.

Au total nous avons cerné 25 maladies auto-immunes réparties comme suit :

- Maladies cœliaques, (44 %),
- Diabète sucré type 1 (12 %),
- Thyroïdites auto-immunes (16 %) dont 1 est associée à un diabète sucré type 1,
- Hypophysite (8 %), Maladies de Basedow (8 %), et 1 cas de Vitiligo, de Thrombopénie et de Psoriasis.

6.3. Albumine sanguine

Le taux plasmatique de l'albumine est de 43 ± 4.83 g/l (27 - 54.9 g/l), il est revenu bas chez seulement 3 patientes, une malnutrition par défaut d'apport (33 g/l) et 2 maladies cœliaques (27 et 29 g/l).

Le taux d'albumine, est de 43 ± 4 g/l pour les sujets sans signes de malnutrition (66 % de l'ensemble des patients), il est de 43 ± 6 g/l pour les sujets en malnutrition (34% des 125 patients), sans différence significative.

6.4. Axe gonadotrope

6.4.1. Œstradiol plasmatique

L'œstradiol plasmatique est détectable chez seulement 29 patientes, réparties sur 8 HH, 5 RM, 9 HHE, 3 IAH et 4 aménorrhées primaires (le cas d'hyperplasie congénitale des surrénales a été exclu et une aménorrhée par hypogonadisme central sur selle turcique vide a été comptabilisé parmi le groupe HHE). La figure 11 montre les moyennes de l'œstradiol plasmatique des 5 groupes étiologiques du RP féminin et du groupe PHM.

Le taux d'œstradiol est de 17 ± 12.61 pg/ml (extrêmes 1.31 à 38.5) dans les hypogonadismes périphériques. Il est de 12.85 ± 7.38 pg/ml (extrêmes 2.45 à 22.61) dans les retards de maturation et de 21.12 ± 17.67 pg/ml (extrêmes 3 à 57) dans les hypogonadismes centraux.

Les patientes en aménorrhée primaire de cause non hormonale ont une œstradiolémie moyenne de 78.06 ± 43.33 pg/ml (extrêmes 49 à 142.26), compatible avec un stade 5 de Tanner. Chez les patients avec pseudohermaphrodisme masculin, le taux est de 32.26 ± 12.72 pg/ml (extrêmes 20.44 à 49.62).

La comparaison globale, entre les 5 groupes étiologiques, a retrouvé une différence significative, à cause des aménorrhées primaires ($p < 0,01$).

Par contre, il n'y a pas de différence entre les 4 groupes étiologiques en dehors des aménorrhées primaires, même parmi les cas avec œstradiolémie indétectable (Tableau XII).

Tableau XI : Répartition étiologique générale des maladies auto-immunes

Maladie auto-immune	Cause principale du RP	Associée à la cause principale ^a
Maladie cœliaque	4	7 ¹
Thyroïdite auto-immune	2	2 ²
Diabète sucré type 1	-	3 ³
Hypophysite	2	-
Thrombopénie	-	1 ⁴
Maladie de Basedow	-	2 ⁵
Vitiligo	-	1 ⁶
Psoriasis	-	1 ⁷
TOTAL	8	17

(a) Maladies auto-immunes associées à la cause du retard pubertaire

(1): 2 IAH sur STV, 1 HHE, 1 IAH sur syndrome d'interruption de la tige, 1 IRC + syndrome malformatif, 1 HHE+ rétinite pigmentaire + surdité, 1 RCC

(2) : 2 syndromes de Turner

(3) : 1 Maladie cœliaque, 1 Thyroïdite d'Hashimoto, 1 Syndromes de Turner

(4) : 1 Syndrome de Turner + Diabète sucré type 1

(5) : 1 IAH dissociée sur Hypophysite, 1 HHE

(6) : 1 IAH + Syndrome cérébelleux

(7) : 1 Syndrome de Noonan

3 patientes présentent 2 maladies auto-immunes :

1 cas de syndrome de Turner + Diabète sucré type 1 + Thrombopénie.

1 cas d'hypophysite + 1 Basedow

1 cas de thyroïdite d'Hashimoto + Diabète sucré type 1

6.4.2. Testostérone plasmatique dans la population masculine

La testostérone plasmatique est détectable chez seulement 52 patients mais seuls les patients au stade 1 de Tanner ont été comparés, ils sont au nombre de 46 (Tableau XII).

La figure 12 montre les moyennes de la testostérone plasmatique des 5 groupes étiologiques du RP masculin et du groupe PHM.

Dans les hypogonadismes hypergonadotrophiques, la testostérone plasmatique est de 0.45 ± 0.14 ng/ml (extrêmes 0.24 à 0.56).

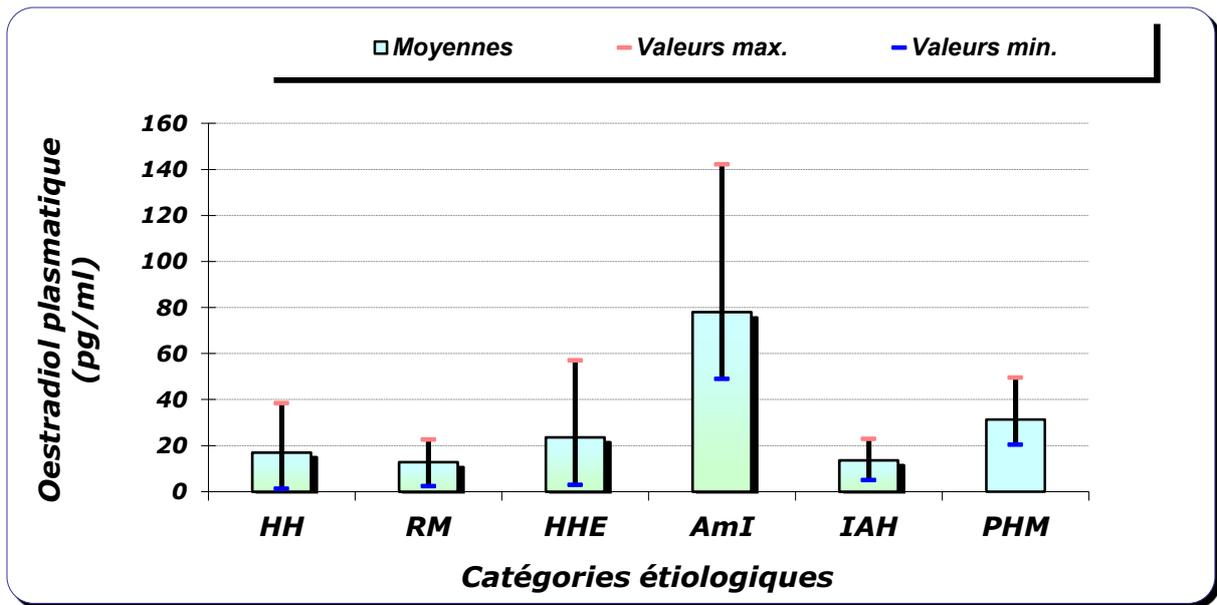


Fig.11 Valeurs de l'œstradiol plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les filles et les cas de PHM.

Seul le groupe des aménorrhées primaires est différent des autres groupes, $p < 0,01$.

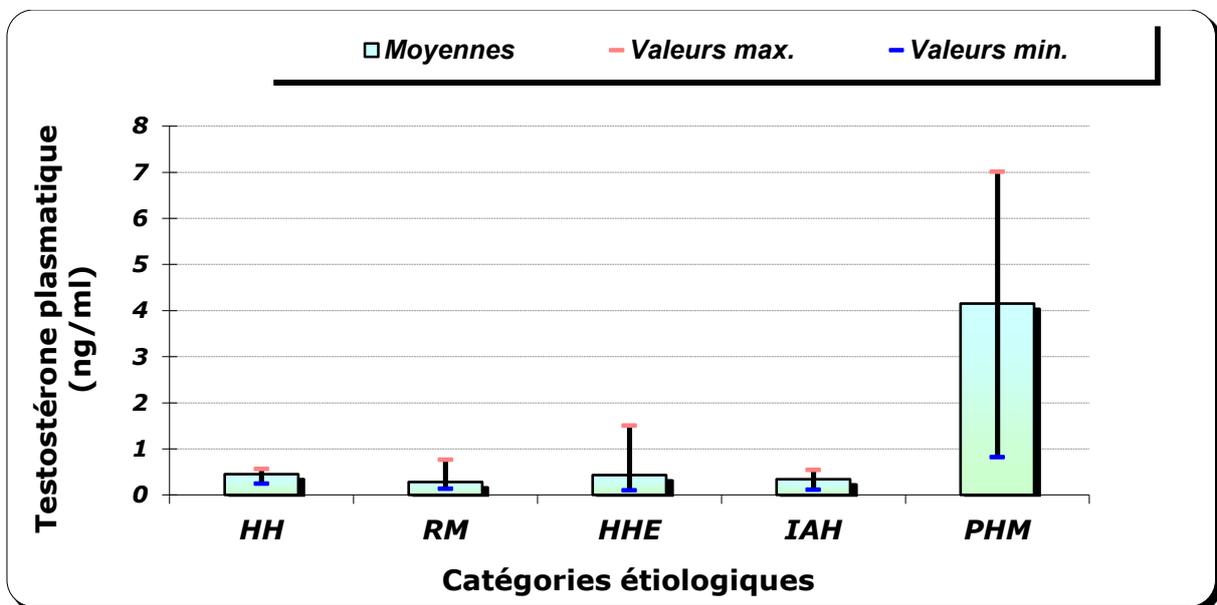


Fig.12 Valeurs de la testostérone plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les garçons et les cas de PHM.

La différence est très significative entre le groupe des PHM et les autres groupes étiologiques ($p < 0,001$), le groupe PHM englobe essentiellement les cas d'IA.

Elle est de 0.28 ± 0.18 ng/ml (extrêmes 0.13 à 0.76) dans les retards de maturation. Le taux est de 1.25 ± 1.23 ng/ml pour les garçons présentant un RCC avec 2 taux > 2 ng/ml.

La testostéronémie est de 0.43 ± 0.38 ng/ml (extrêmes 0.1 à 1.5) dans les hypogonadismes centraux électifs.

Elle est 0.34 ± 0.19 ng/ml (extrêmes 0.11 à 0.54) dans les insuffisances antéhypophysaires.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes étiologiques.

Le pseudohermaphrodisme masculin (PHM) présente une moyenne est de 4.15 ± 2.9 ng/ml (extrêmes 0.82 à 7).

A l'exception des cas de dysgénésie 46 XY et du syndrome d'hypoplasie des cellules de Leydig, le taux de testostérone des PHM est de niveau pubertaire 5 de Tanner.

6.4.3. Gonadotrophines de base

LH plasmatique

La LH est détectable chez 94 patients des 2 sexes. Le tableau XII expose les résultats par groupe étiologique chez les filles et les garçons. Les figures 13.a et b montrent les moyennes de LH en fonction du sexe.

Le taux des gonadotrophines, dans le syndrome de Noonan et le syndrome d'hypoplasie des cellules de Leydig, se distinguent des autres hypogonadismes hypergonadotrophiques par une valeur normale pour la 1^{ère} malade (LH : 0.52 et FSH : 3.49) et une valeur légèrement élevée pour le 2^{ème} cas (LH : 8.65 mUI/ml et FSH : 6.16 mUI/ml).

On note par ailleurs 3 valeurs féminines, normale (4.88 mUI/ml) ou légèrement élevées pour le stade pubertaire (8.72 et 8.75 mUI/ml), contre des taux de FSH franchement élevés (62.97, 35.3 et 77.45 mUI/ml respectivement).

Il n'y a pas de différence entre les groupes d'hypogonadismes centraux quelque soit le sexe. La différence est très significative entre le groupe HH et les autres groupes étiologiques ($p < 0,001$ pour les garçons, $< 0,01$ pour les filles).

Il n'y a également pas de différence entre les 2 sexes pour les groupes étiologiques HH, RM, HHE et IAH.

FSH plasmatique

La FSH est détectable chez 106 patients des 2 sexes. Le tableau XII expose les résultats par groupe étiologique chez les filles et les garçons. Les figures 14.a et b montrent les moyennes de FSH en fonction du sexe.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes d'hypogonadisme central quelque soit le sexe. La différence est très significative entre le groupe HH et les autres groupes étiologiques ($p < 0,0001$ pour les garçons et $< 0,01$ pour les filles).

Chez les filles le taux de FSH dans le groupe des aménorrhées primaires ne diffère pas de celui du groupe RM (1.85 ± 1.28 mUI/ml), par contre il diffère de celui des groupes HHE et IAH (0.95 ± 1.2 mUI/ml et 0.94 ± 1.13 mUI/ml respectivement, $p < 0,01$).

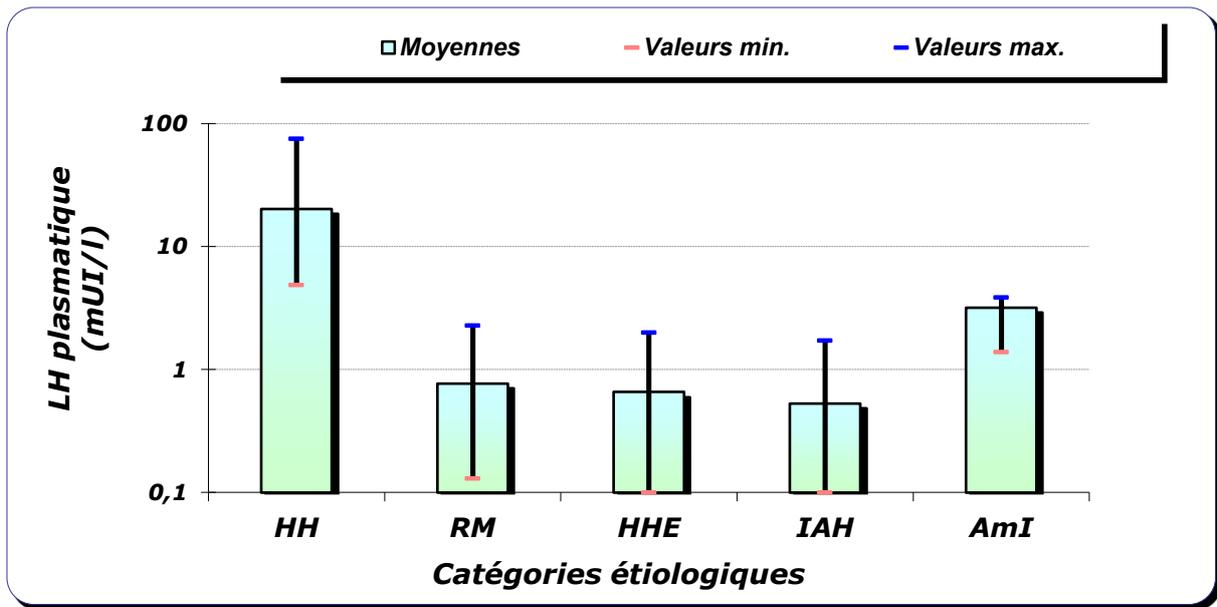


Fig. 13.a Valeurs de LH plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les filles.

La différence est très significative entre le groupe des HH et les 4 autres groupes étiologiques ($p < 0,01$ vs RM et IAH, $p < 0,001$ vs HHE).

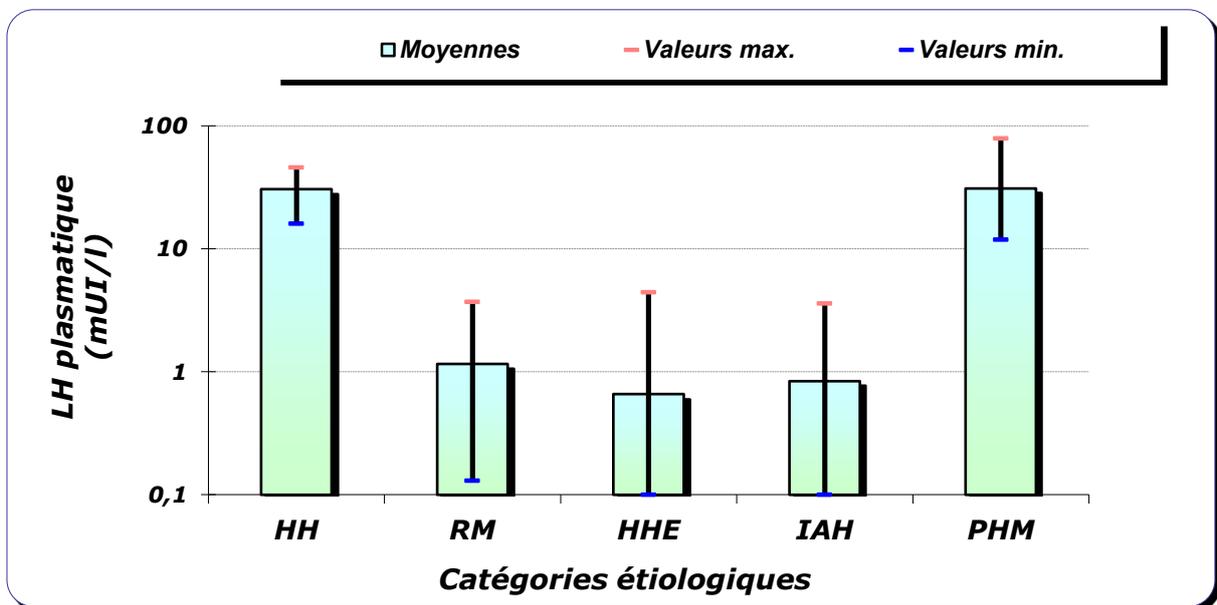


Fig. 13.b Valeurs de LH plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les garçons.

La différence est très significative entre le groupe des HH et les 4 autres groupes étiologiques ($p < 0,001$).

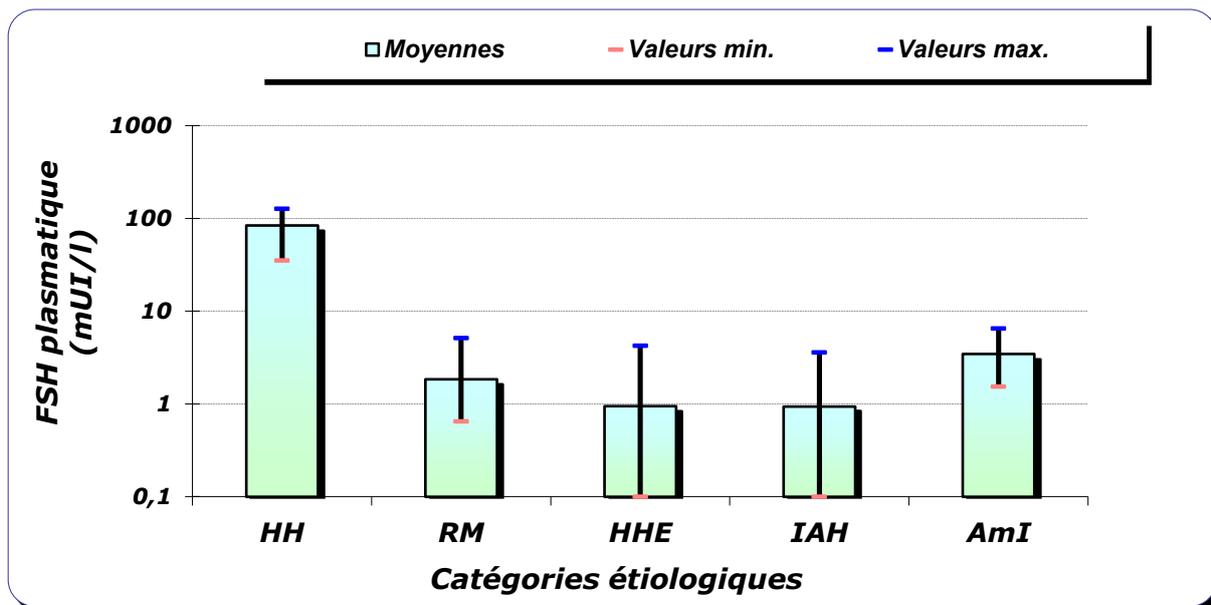


Fig. 14.a Valeurs de FSH plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les filles.

La différence est très significative entre le groupe des HH et les autres groupes étiologiques ($p < 0,01$).
 La différence est significative entre AmI et HHE ou IAH ($p < 0,01$)

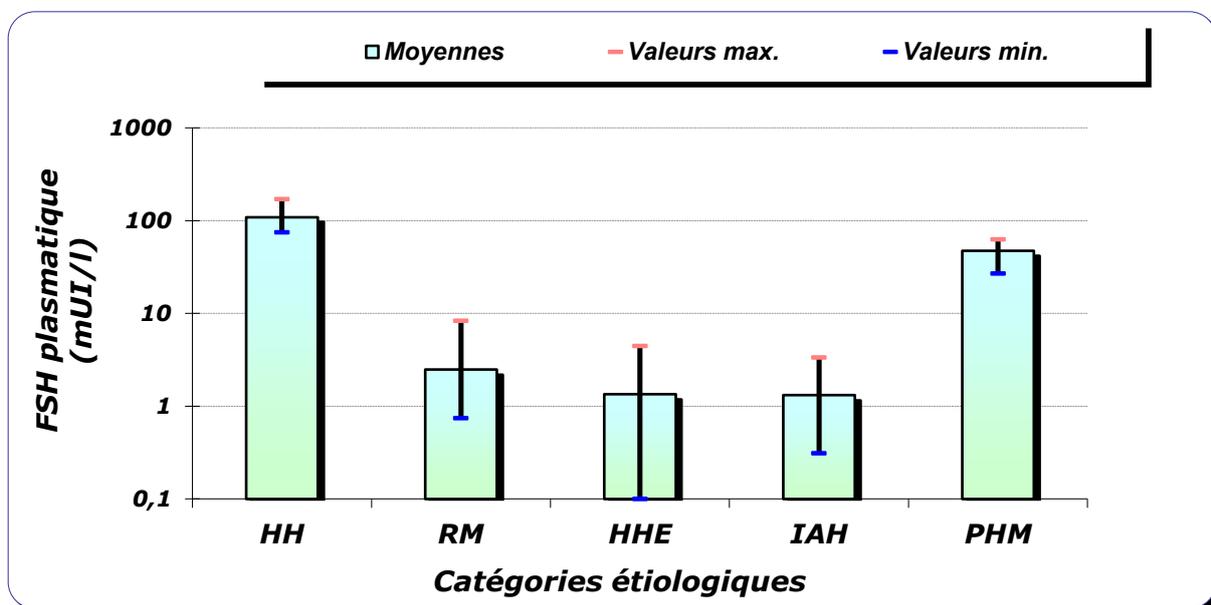


Fig. 14.b Valeurs de FSH plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les garçons.

La différence est très significative entre le groupe des HH et les autres groupes étiologiques ($p < 0,0001$).

Tableau XII : Valeurs des hormones sexuelles et des gonadotrophines en fonction des groupes étiologiques du RP chez les 2 sexes

SEXE	FILLES			GARÇONS		
	Estradiol pg/ml (29)	LH mUI/l (45)	FSH mUI/l (52)	Testostérone ng/ml (46)	LH mUI/l (50)	FSH mUI/l (54)
HH (nb)	(8) 17 ± 12,6	(18) 20,3 ± 16,55	(19) 84,23 ± 30,1	(4) 0,54 ± 0,14	(4) 30,6 ± 14,91	(4) 108,88 ± 39
RM (nb)	(5) 12,85 ± 7,35	(7) 0,77 ± 0,73	(9) 1,85 ± 1,28	(11) 0,28 ± 0,18	(15) 1,16 ± 0,83	(15) 2,49 ± 1,91
HHE (nb)	(9) 23,62 ± 19,5	(10) 0,6 ± 0,6	(12) 0,95 ± 1,2	(15) 0,43 ± 0,38	(15) 0,66 ± 0,65	(16) 1,35 ± 1,53
IAH (nb)	(3) 13,64 ± 8,96	(6) 0,53 ± 0,6	(8) 0,94 ± 1,13	(11) 0,34 ± 0,19	(11) 0,84 ± 0,73	(14) 1,32 ± 0,97
AmI (nb)	(4) 78 ± 34,33	(4) 3,19 ± 1,2	(4) 3,47 ± 2,1	-	-	-
PHM (nb)	-	-	-	(5) 4,15 ± 2,9	(5) 31 ± 27,39	(5) 47,4 ± 16,89
P	AmI vs autres groupes < 0,01 HH vs HC NS	AmI vs autres groupes < 0,01 HH vs autres groupes < 0,01 Entre les groupes d'HC NS	HH vs autres groupes < 0,01 AmI vs HHE & IAH < 0,01 AmI vs RM NS Entre les groupes d'HC NS	NS En dehors des PHM	HH + PHM vs autres groupes < 0,001 Entre les groupes d'HC NS	HH + PHM vs autres groupes < 0,001 Entre les groupes d'HC NS

NS : p non significatif, (nb) : nombre de valeurs détectables par le dosage, HC : Hypogonadisme central.

6.4.4. Test au LHRH

Nous avons pratiqué 7 tests de stimulation au LHRH répartis sur 2 retards de maturation masculins (RM), 3 hypogonadismes centraux électifs masculins (HCE) et 2 insuffisances antéhypophysaires féminines (IAH). Le nombre faible des tests ne nous a pas permis une comparaison statistique.

Le test est revenu explosif sur LH dans 2 cas de RM, 1 cas d'HHE et 1 cas d'IAH avec une réponse de FSH normale 3 fois et exagérée dans le cas d'IAH.

La réponse est revenue nulle dans l'autre cas d'IAH ; faible, mais avec une légère prédominance de FSH, dans les 2 autres cas d'HHE.

6.4.5. Test à l'hormone chorionique gonadotrope (HCG)

Nous avons réalisé 38 tests à l'HCG chez 29 patients, répartis en 20 tests rapides et 18 tests longs. Neuf patients ont bénéficié de 2 tests HCG, rapide et long.

Le test a été réalisé chez Neuf hypogonadismes périphériques dont,

- 4 anorchidies. Un seul patient a bénéficié de 2 tests,
- Deux dysgénésies gonadiques 46 XY,
- Deux syndromes d'insensibilité périphérique aux androgènes,
- Un syndrome d'hypoplasie des cellules de Leydig.

La réponse est revenue négative, avec un pic moyen de la testostérone de 0,71 ng/ml, dans tous les cas d'anorchidie et de dysgénésie, elle est très faible dans tous les cas de PHM.

Le groupe d'hypogonadisme central fonctionnel (RM) a eu 5 tests dont 4 revenus positifs, le pic moyen de la testostérone est de 6.77 ng/ml avec un volume testiculaire ≥ 2 ml. Le 5^{ème} patient, atteint d'une malnutrition, et avec un test négatif, a vu sa puberté s'installer spontanément après traitement de sa maladie.

Les 15 patients avec hypogonadisme central organique (HHE + IAH) ont eu 22 tests, dont 9 sont revenus positifs (6 tests longs et 3 tests courts), avec un pic de testostérone de 5.6 ng/ml en moyenne et un volume testiculaire ≥ 1 ml. Parmi ces 15 patients, 7 ont bénéficié d'un test long après un 1^{er} test court négatif, il est revenu :

- positif chez 2 patients (1 HHE et 1 IAH),
- négatifs chez 5 patients (3 HHE et 2 frères en IAH). L'évolution est en faveur d'une atteinte mixte sur l'axe gonadotrope chez 4 d'entre eux qui n'ont pas vu leur volume testiculaire augmenter, le 5^{ème} patient présente une anorchidie associée.

6.5. Axe corticotrope

6.5.1. Sulfate de Déhydroepiandrosterone (SDHEA)

Nous avons pratiqué 23 dosages de SDHEA plasmatique, 11 chez les filles et 12 chez les garçons. Il s'agit essentiellement de 8 cas d'IAH, 5 cas d'HH, et 6 cas de RM.

Les dosages ont été réalisés sur Immulit 2000, la sensibilité analytique du SDHEA est de 3 $\mu\text{g/dl}$ (0.08 $\mu\text{mol/l}$).

Les taux sont revenus bas, par rapport à l'âge civil et au stade de Tanner, dans tous les cas de déficit corticotrope (indéetectable - 7.1 µg/dl).

A titre indicatif, les taux normaux de SDHEA, pour la tranche d'âge 15-19 ans, varient entre 45 et 385 µg/dl pour les garçons et entre 61 et 494 µg/dl.

L'étude du SDHEA en fonction de l'adrénarchie a révélé un taux de 104.86 ± 65.75 µg/dl quand l'adrénarchie est cliniquement présente, contre un taux de 55.5 ± 47.8 µg/dl quand la puberté surrénalienne est absente, la différence est à peine significative ($p < 0,05$).

Quand le niveau pubertaire est atteint, le SDHEA est de 88.52 ± 64.6 µg/dl, il est de 50 ± 52.2 µg/dl sans atteinte du niveau pubertaire (p non significatif).

6.5.2. Cortisol plasmatique

Le cortisol plasmatique matinal a été dosé chez 74 patients, 24 d'entre eux ont bénéficié de tests de stimulation, répartis en 15 tests à l'hypoglycémie insuliniques (Hi) et 9 tests au Synacthène immédiat 250 µg (So). Nous avons isolé :

- neuf déficits corticotropes complets : cortisolémie < 30 ng/ml pour 8 patients, un seul patient a eu un test à l'Hi négatif à partir d'une cortisolémie de base à 46.53 ng/ml,
- cinq déficits partiels au test de l'Hi avec un taux du cortisol de base < 140 ng/ml.

La réponse aux tests (9 Hi et 3 So) est revenue positive chez 12 patients en IAH avec un taux de cortisol de base > 115 ng/ml mais deux recoupements avec le groupe en déficit partiel (2 patients ont eu un taux de base à 115.5 et 128 ng/ml). La cortisolémie basale est revenue franchement élevée chez 2 malades en IAH (193 et 213,3 ng/ml).

Le test au synacthène est positif chez 6 patients (3 HHE et 3 RM) à partir d'une cortisolémie de base > 128 ng/ml et un seul recoupement avec le groupe en déficit partiel (cortisolémie à 128 ng/ml).

6.5.3. ACTH plasmatique

L'ACTH est retrouvée élevée dans le bloc enzymatique en 21 hydroxylase, compatible avec le diagnostic. Par ailleurs elle est retrouvée normalement détectable chez 32 patients.

Sa réponse au test Hi n'est pas toujours retrouvée corrélée à celle du cortisol, l'ACTH répond de façon faible ou nulle 11 fois, alors que la réponse du cortisol est 8 fois négative. Par contre, la réponse de l'ACTH est positive 2 fois, suivant celle du cortisol.

6.6. Axe somatotrope

6.6.1. Tests de stimulation de l'hormone de croissance (GH)

Au total, nous avons fait pratiquer 78 tests chez 63 patients parmi les 88 avec retard statural (72 % des cas), nous n'avons pas pu les réaliser chez 7 hypogonadismes centraux syndromiques et 5 cas de malnutrition sévère. Seuls 5 hypogonadismes périphériques dont 4 syndromes de Turner en ont bénéficié. Les tests sont répartis en :

- 34 tests à l'insuline,
- 9 tests à la clonidine,
- 9 tests au glucagon,
- 5 tests à la dopamine,
- 15 tests au propranolol-glucagon,
- 6 tests au propranolol-dopamine.

Les 63 tests de stimulation de 1^{ère} intention dont 3 combinés ont permis de :

- ✓ éliminer le déficit en GH chez 17 patients (12 RM, 4 HHE et 1 HH)
- ✓ diagnostiquer un déficit partiel en GH chez 11 patients (5 HH par dysgénésies gonadiques, 3 RM et 3 IAH).

La réponse au 3 tests combinés est revenue explosive 2 fois et partielle 1 fois.

Les tests de stimulation de 2^{ème} intention ont été réalisés chez 19 patients (11 RM et 8 IAH) sur les 35 qui ont eu un 1^{er} test négatif. Ces tests ont permis de :

- ✓ confirmer le déficit en GH chez 16 patients dont 8 présentant une IAH,
- ✓ infirmer le déficit en GH chez 3 autres parmi le groupe RM.

Les patients du groupe IAH (nb =16) qui n'ont pas bénéficié du 2^{ème} test ont des signes cliniques francs de déficit en GH dans 88 % des cas, secondaire à une atteinte anatomiquement décelable dans 81 % des cas. Parmi ces 16 malades, 12 ont eu un 1^{er} test d'hypoglycémie insulinaire et 6 ont eu un taux d'IFG-1 bas.

6.6.2. IGF-1 plasmatique

Le dosage de l'IGF-1 a été pratiqué chez 36 patients.

Parmi les 63 patients avec retard statural explorés par les tests de stimulation de la GH, 26 ont eu un dosage de l'IGF-1 plasmatique (41 % des cas) répartis sur 12 IAH, 10 RM, 3 HH et 1 HHE.

Le taux, interprété en fonction de l'âge osseux, est revenu bas chez 15 malades et normal chez 11 autres.

Parmi les 15 malades avec taux d'IGF-1 bas :

- ✓ 13 ont eu des tests de stimulation de la GH négatifs (9 IAH dont 8 cas d'origine congénitale et 4 déficits en GH isolés),
- ✓ 1 a eu un test explosif mais il avait un déficit pondéral (HHE),
- ✓ 1 a eu une réponse partielle (syndrome de Turner).

Parmi les 11 patients avec taux d'IGF-1 normal :

- ✓ 4 ont eu des tests négatifs (2 IAH congénitales et 2 déficits en GH isolés),
- ✓ 4 autres ont eu des réponses partielles (1 IAH dissociée congénitale, 2 syndromes de Turner et 1 RCC),
- ✓ 3 ont eu des réponses explosives (RM).

6.7. Caryotype

Nous avons fait pratiquer 28 caryotypes standards, dont 15 réalisés au niveau de l'unité de génétique du CHU de Constantine.

Le caryotype a permis de classer 17 hypogonadismes périphériques, de redresser le sexe de 6 patientes et d'explorer 5 hypogonadismes centraux associés à une dysmorphie, une malformation et/ou un retard mental. Enfin 3 patientes se sont présentées avec un caryotype, il s'agit d'un cas de maladie cœliaque et 2 cas HHE féminins.

Il nous reste 4 patients non explorés sur le plan cytogénétique, il s'agit de 3 hypogonadismes périphériques féminins dont 2 avec un phénotype turnérien et un syndrome d'hypoplasie des cellules de Leydig.

6.8. Echographie pelvienne

6.8.1. Echographie ovarienne et utérine

Nous avons fait pratiquer 52 échographies pelviennes à la recherche d'ovaires et d'utérus. Nos confrères radiologues et gynécologues ont pu visualiser les ovaires de 16 patientes (31 %) et l'utérus de 52 malades (100 %).

Echographie utérine

Les mensurations utérines ont été précisées chez seulement 30 patientes parmi les 52 (58 %). La mention "utérus hypoplasique" a été rapportée chez 4 patientes (2 Turner, 1 dysgénésie 46,XX et 1 HH non classé).

L'utérus est prépubère (< 35 mm) chez 20 patientes :

- compatible avec le stade 1 de Tanner chez 14 patientes,
- incompatible avec le stade pubertaire de 6 patientes. Il s'agit de 3 patientes traitées par les hormones sexuelles, 2 dysgénésies avec puberté arrêtée et un syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser.

La taille utérine est ≥ 35 mm chez 10 patientes :

- compatible avec le stade pubertaire de 5 patientes,
- incompatible avec le stade pubertaire de 5 patientes qui sont au stade 1 de Tanner (2 syndromes de Turner, 1 syndrome de Kallmann, 1 malnutrition et un hypogonadisme périphérique post-radique).

Echographie ovarienne

Les mensurations ovariennes ont été précisées chez 7 patientes parmi les 16 (44 %).

La mention "ébauche ovarienne" a été rapportée chez 3 patientes (1 dysgénésie 46 XX, 1 HHE sur selle turcique vide et 1 IAH dissociée idiopathique).

Sur les 11 dysgénésies gonadiques documentées, l'échographie a répondu :

- ovaires sous forme de bandelettes pour 2 syndromes de Bardet Biedl
- absence d'ovaires pour un syndrome de Turner,
- ovaires non visualisés pour les 8 cas restant.

Par ailleurs, la follicularité ovarienne, a été noté chez 3 patientes parmi les 12 patients avec un stade 2 de Tanner et plus (1 syndrome de Noonan, 1 syndrome de Turner et un syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser).

6.8.2. Echographie prostatique et des vésicules séminales

Nous avons prescrit 22 échographies abdomino-pelviennes mais 13 seulement ont été demandées à la recherche de vésicules séminales et de la prostate. Il s'agit de 7 cas d'ambiguïté des OGE, de 5 cas d'anorchidie et 1 cas d'ectopie testiculaire bilatérale. Les vésicules séminales et la prostate ont été mentionnées présentes 2 fois sur 6 cas de PHM et 3 fois sur 5 cas d'anorchidie.

6.9. Tomodensitométrie (TDM)

Nous avons demandé la pratique de 50 TDM dont 48 cérébrales et hypothalamo-hypophysaires.

La TDM a rendu possible le diagnostic de :

- selles turciques vides, 15 cas
- craniopharyngiomes, 3 cas
- adénome thyroïdienne fonctionnel, 1 cas
- hypoplasie hypophysaire, 1 cas
- hypoplasie cérébelleuse, 1 cas.

Elle a fait suspecter, par ailleurs, un micro adénome hypophysaire dans un cas d'IAH.

6.10. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les patients ont bénéficié d'une IRM sont au nombre de 39, une seule patiente s'est présentée avec cet examen, c'est la même patiente avec une maladie cœliaque et qui a bénéficié d'un caryotype.

L'IRM hypothalamo-hypophysaire et cérébrale était de 1^{ère} intention pour 24 patients, elle avait trouvé :

- des anomalies de ligne médiane, 4 cas
- une STV, 1 cas
- un craniopharyngiome, 1 cas
- une maladie de Chiari I associée à une syringomyélie cervico-dorsale, 1 cas
- une hydrocéphalie tétra ventriculaire associée à une maladie de Chiari, 1 cas
- une hydrocéphalie avec kyste arachnoïdien supra sellaire, 1 cas.

L'IRM a été pratiquée en 2^{ème} intention, après la TDM, chez les 15 autres patients. Le tableau XIII compare les résultats obtenus chez les patients qui ont bénéficié des 2 examens.

Les résultats sont sensiblement identiques chez 7 malades sur 15. Elle était plus performante que la TDM chez les 8 autres patients concernant les malformations et la pathologie tumorale.

Par ailleurs, l'IRM abdomino-pelvienne nous a permis de confirmer l'anorchidie chez un patient présentant un HHE avec une embryo-fœtopathie rubéolique.

Tableau XIII : Comparaison des résultats radiologiques des 15 patients ayant bénéficié d'une TDM et d'une IRM cérébrales

Obs n°	TDM	IRM	Diagnostic final
1	Normale	Normale	Syndrome de Kallmann
2	Normale	Absence des bulbes et du sillon olfactifs + perte du signal hyper intense de la post hypophyse	Syndrome de Kallmann
3	Normale	Normale	HHE isolé
4	STV	STV	IAH/STV congénitale
5	Normale	Normale	IAHD idiopathique
6	STV	STV	Déficit en GH/STV
7	Normale	Normale	Déficit en GH isolé Epilepsie
8	Craniopharyngiome ou Gliome	Craniopharyngiome Plus de précision sur l'extension	Craniopharyngiome
9	Micro adénome hypophysaire	Zone de nécrose de 3 mm	IAH congénitale
10	Atrophie cérébelleuse gauche + kyste du corps calleux	Hypoplasie cérébelleuse gauche + Elargissement des espaces péri cérébelleux et des citernes sous tentorielles	Syndrome de Cohen ?
11	Craniopharyngiome Hydrocéphalie probable	Craniopharyngiome Hydrocéphalie non active	Craniopharyngiome
12	Craniopharyngiome intra et supra sellaire	Craniopharyngiome suprasellaire	Craniopharyngiome
13	Normale	Normale	Nanisme psychoaffectif Epilepsie
14	STV	STV + attraction de la tige pituitaire	IAHD/STV congénitale
15	Discrète dilatation des ventricules latéraux (variante de la normale)	Hydrocéphalie tri-ventriculaire non active + Agénésie du vermis	Anémie chronique MDA Dandy Walker variant

HHE : Hypogonadisme hypogonadotrophique électif, IAHD : Insuffisance Antéhypophysaire dissociée, MDA : Malnutrition par défaut d'apport, STV : Selle Turcique Vide

7. CLASSIFICATION ET ETUDE DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PAR GROUPE ETIOLOGIQUE

Nous avons cerné cinq grands groupes étiologiques résumés dans le tableau XIV :

Groupe I : Hypogonadisme Hypergonadotrophique, Périphérique

Groupe II : Hypogonadisme Hypogonadotrophique Organique Electif

Groupe III : Hypogonadisme Hypogonadotrophique organique entrant dans le cadre d'une Insuffisance Antéhypophysaire (Déficit Hypophysaire Multiple)

Groupe IV : Hypogonadisme Hypogonadotrophique Fonctionnel ou Retard de Maturation

Groupe V : Aménorrhée Primaire au stade 5 de Tanner

7.1. HYPOGONADISMES HYPERGONADOTROPHIQUE

Le groupe renferme 28 patients formant 22 % de l'ensemble de la série. La figure 15 présente la répartition des causes de l'HH en fonction du sexe.

- Le phénotype est féminin chez 19 patients,
- Le phénotype est masculin chez 09 patients.

Le sexe ratio est de 2 ($p < 0,001$). La dysgénésie gonadique représente 69 % du groupe (17 cas de sexe féminin, 2 cas masculin).

Nous avons cerné 2 cas particuliers, il s'agit d'un syndrome de Noonan clinique sans augmentation des gonadotrophines et d'un pseudohermaphrodisme masculin par hypoplasie des cellules de Leydig.

7.1.1. Hypogonadismes hypergonadotrophiques féminins

Groupe 1 : Syndrome de Turner

Il s'agit de 11 cas de syndrome de Turner, formant 58 % des hypogonadismes périphériques féminins. Les principales caractéristiques cliniques et biologiques sont résumées dans le tableau XV.

Le caryotype est 45 X0 chez 8 patientes, soit 73 % de l'ensemble du groupe (Fig.16.a), une patiente (9 %) présente un anneau de l'X avec 46 Xr (X) (Fig.16.d) et 2 autres (18 %), ont un isochromosome du bras long de l'X [46X,iso(Xq)], confirmé par la technique des bandes (Fig.16.b).

Les patientes 45 X0 présentent toutes un cou court et palmé, une implantation basse des cheveux. Les patientes avec isochromosome de l'X présentent un cou court, légèrement palmé et cubitus valgus.

Le RCIU est noté chez les patientes n° 2, 3, 4, 6, 8 et 9. Le Lymphœdème à la naissance est signalé chez les patientes n° 2, 3 et 7.

L'Echocardiographie pratiquée chez 6 patientes (n° 2, 3, 4, 7, 9 et 11) est revenue sans anomalies. Le taux d'Œstradiol n'est détectable que chez les patientes n° 3, 4, 8 et 11.

Tableau XIV : Répartition étiologique générale du RP des 125 observations

Hypogonadismes hypergonadotrophiques (28 cas)

- Féminins : 19 cas

- 11 syndromes de Turner
- 2 dysgénésies gonadiques 46 XX
- 2 dysgénésies gonadiques + rétinite pigmentaire : Syndrome de Bardet Biedl
- 1 hypogonadisme post chimio-radiothérapie pour maladie de Hodgkin
- 3 cas non classés dont 2 avec phénotype turnérien

- Masculins : 9 cas

- 4 anorchidies
- 3 syndromes d'insensibilité périphérique aux androgènes
- 2 dysgénésies gonadiques 46 XY

Hypogonadismes difficiles à classer (02 cas)

- 1 syndrome de Noonan clinique sans augmentation des gonadotrophines
- 1 Hypoplasie des cellules de Leydig

Hypogonadismes hypogonadotrophiques (HHo) électifs (30 cas)

- 13 filles

- 4 syndromes de Kallmann
- 2 selles turciques vides congénitales
- 1 syndrome de Prader Willi
- 6 cas isolés

- 17 garçons

- 3 cas sans anosmie + surcharge pondérale
- 2 cas avec rétinite pigmentaire + surdité (syndrome de Bardet Biedl + syndrome d'Usher ?)
- 1 syndrome de Prader Willi
- 1 cas avec hypoplasie cérébelleuse + retard mental (syndrome de Cohen)
- 1 cas sans anosmie + communication inter-ventriculaire (CIV)
- 1 cas + anorchidie + embryo-fœtopathie rubéolique
- 8 cas isolés (sans anosmie)

HHo dans le cadre d'une Insuffisances antéhypophysaires (28 cas)

- 10 filles

- 4 selles turciques vides congénitales
- 3 craniopharyngiomes
- 1 syndrome d'interruption de la tige pituitaire
- 1 hypophysite lymphocytaire
- 1 idiopathique

Tableau XIV (suite) : Répartition étiologique générale du RP des 125 observations.

- 18 garçons

- 7 selles turciques vides congénitales
- 2 syndromes d'interruption de la tige pituitaire (SITP)
- 1 cas avec déformations osseuses + hyper extensibilité articulaire
- 1 hydrocéphalie + kyste arachnoïdien + kyste de la poche de Rathke
- 1 syndrome associant syndrome cérébelleux et vitiligo
- 1 variante du SITP
- 1 hypoplasie hypophysaire
- 1 craniopharyngiome
- 1 STV post-traumatique
- 1 cas avec rigidité cervicale (mutation LHX3 ?)
- 1 idiopathiques

Hypogonadismes hypogonadotrophiques fonctionnels (31 cas)

- 10 filles

- 4 malnutritions par défaut d'apport
- 3 maladies cœliaques
- 2 hypothyroïdies primaires
- 1 retard constitutionnel de la croissance

- 21 garçons

- 8 déficits en hormone de croissance
- 2 anémies ferriprives par défaut d'apport
- 1 maladie cœliaque
- 1 malnutrition par défaut d'apport
- 1 malnutrition et anémie ferriprive par défaut d'apport + Dandy walker variant
- 1 insuffisance rénale chronique + syndrome poly malformatif (Renal-Coloboma syndrome)
- 1 psychoaffectif
- 6 retards constitutionnels de la croissance

Aménorrhées primaires (6 cas)

- 1 aménorrhée hypothalamique fonctionnelle
 - 1 hypophysite lymphocytaire fort probable + selle turcique vide
 - 1 syndrome de Mayer Rokitansky-Küster-Hauser
 - 1 synéchie utérine tuberculose fort probable
 - 1 synéchie utérine infectieuse
 - 1 bloc enzymatique en 21 hydroxylase
-

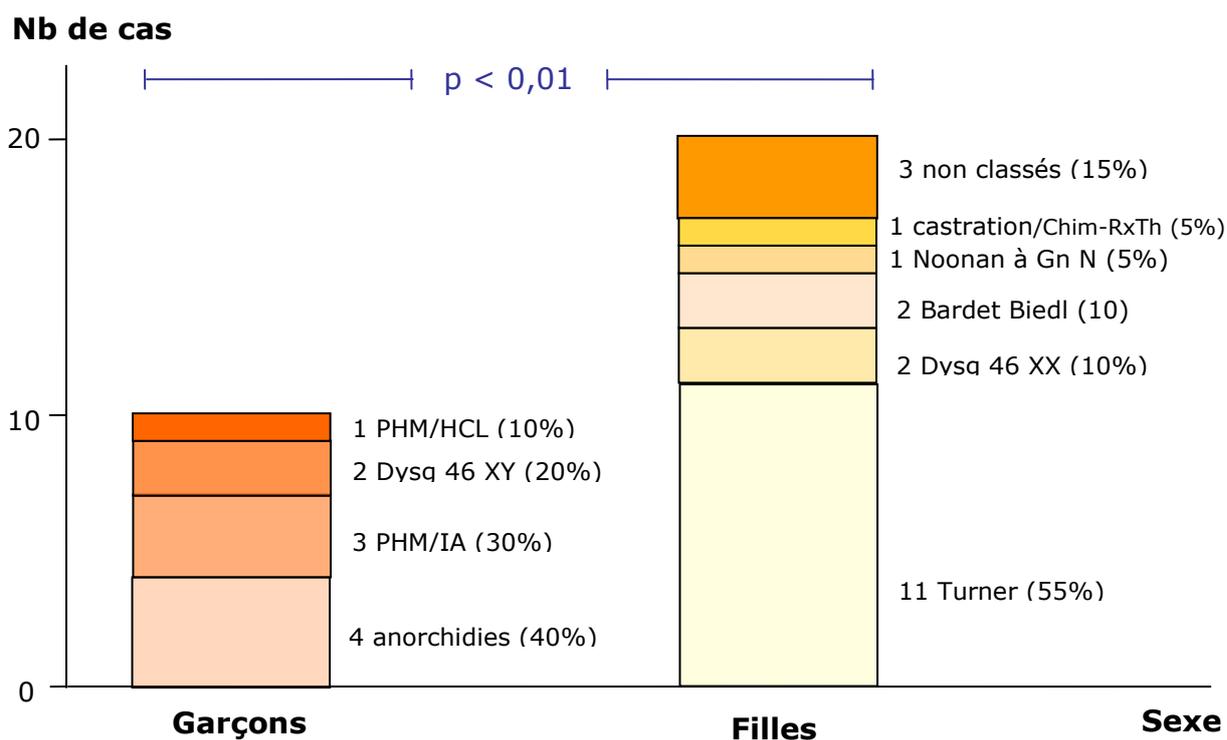


Fig.15 Répartition étiologique des hypogonadismes périphériques en fonction du sexe.
 Chim-RxTh : Chimio-Radiothérapie, Dysg: Dysgénésie, pig: pigmentaire, Gn : Gonadotrophines,
 HCL : Hypoplasie des Cellules de Leydig, IA: Insensibilité aux Androgènes, N : Normaux, PHM:
 Pseudo-Hermaphrodisme masculin.

Tableau XV : Caractéristiques cliniques et paracliniques du syndrome de Turner confirmé par un caryotype chez 11 patientes de la série

Obs (n°)	Age (an)	Taille (cm)	Tanner	RAo (an)	Utérus (mm)	Caryotype	Observations
1	18	135 (> -5DS)	1	4,5	25	45 X0	-
2	17	135 (> -5DS)	1	3,5	< 25	45 X0	Diabète sucré type 1 (HbA1c 12 %) Hypertriglycéridémie type IV Thrombopénie Sinusite chronique Otite moyenne à répétition Anomalies orthodontiques* Ac anti TPO 20,7 UI/ml + TSH N Ac anti-E + BI négatifs
3	14	140 (-3DS)	1	2	59	45 X0	TSH N + Ac anti G = 165 UI/ml Ac anti-TPO = 212 UI/ml BI Normale, Ac anti-E < 10 U/l
4	17	137 (> -6DS)	1	5,5	28	45 X0	VPC bifides Anomalies orthodontiques* DPGH
5	17	130 (> -6DS)	1	5,5	présent	45 X0	DPGH + IGF-1 265 ng/ml
6	18	131 (> -6DS)	5 sous EP	4,5	20	45 X0	Otite moyenne à répétition Hypo-acousie BI : Normale
7	14	136 (-4DS)	1	3	25	45 X0	DPGH + IGF-1 : 181 ng/ml Ac anti-transglutaminase < 1,85 U/l
8	15	143 (< -4DS)	3	1,5	32	45 X0	Ac anti TPO: 202,4 UI/ml TSH + BI normales
9	14	117 (> -6DS)	1	1	36	46 X, Iso (Xq)	Ac anti-TPO 118,5 UI/ml + TSH N LCH+ Hyperlordose Inégalité des Membres inférieurs DPGH + IGF-1 : 69,6 ng/ml
10	16	134 (> -5DS)	2	3	48	46 X, Iso (Xq)	GH/Avlo-glucagon positif
11	20	139 (> -4DS)	3	4	35	46 Xr (X)	IGF-1 : 98,2 ng/ml

*Anomalies orthodontiques : micrognathisme sévère + dents mal-implantées et courtes ± perte dentaire

Ac: Anticorps, anti-E: anti-Endomysium, BI: Biopsie Intestinale, DPGH: Déficit partiel en GH, LCH: Luxation congénitale de la hanche, VPC: Voix PyéloCalicielles, EP: Œstrogénostatifs, N: Normale.

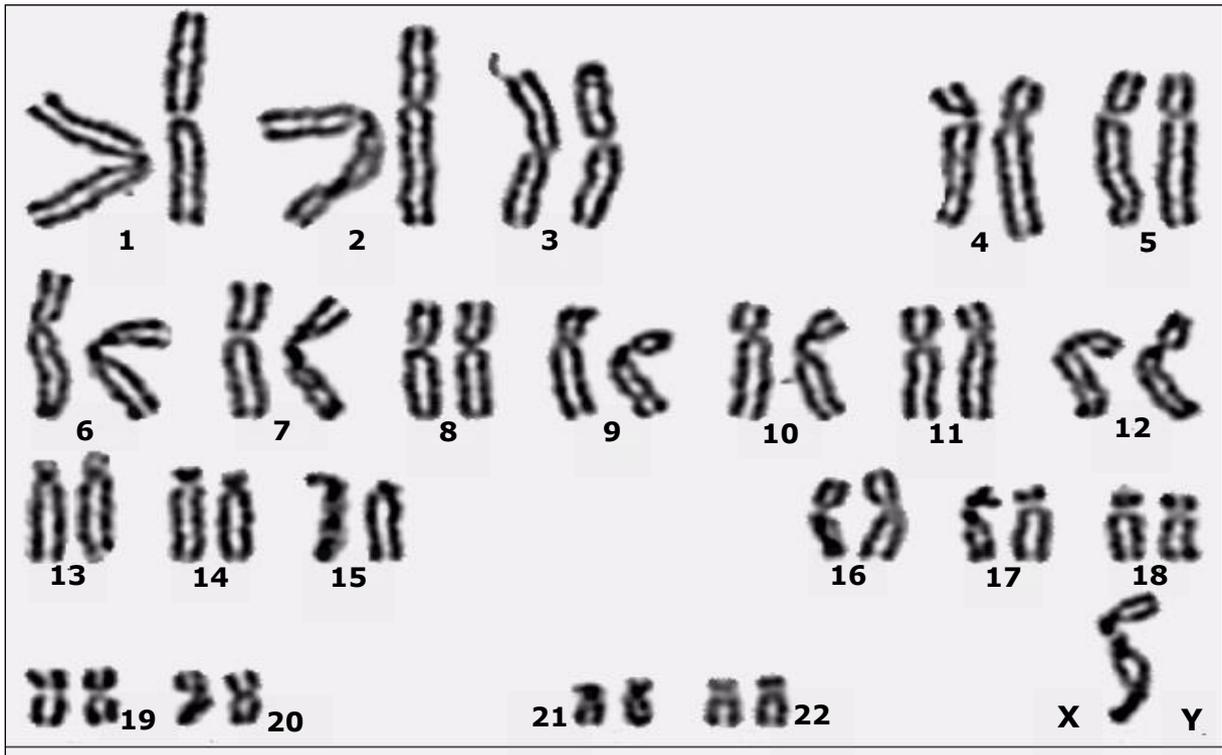


Fig.16.a : Caryotype d'un syndrome de Turner 45 X0.

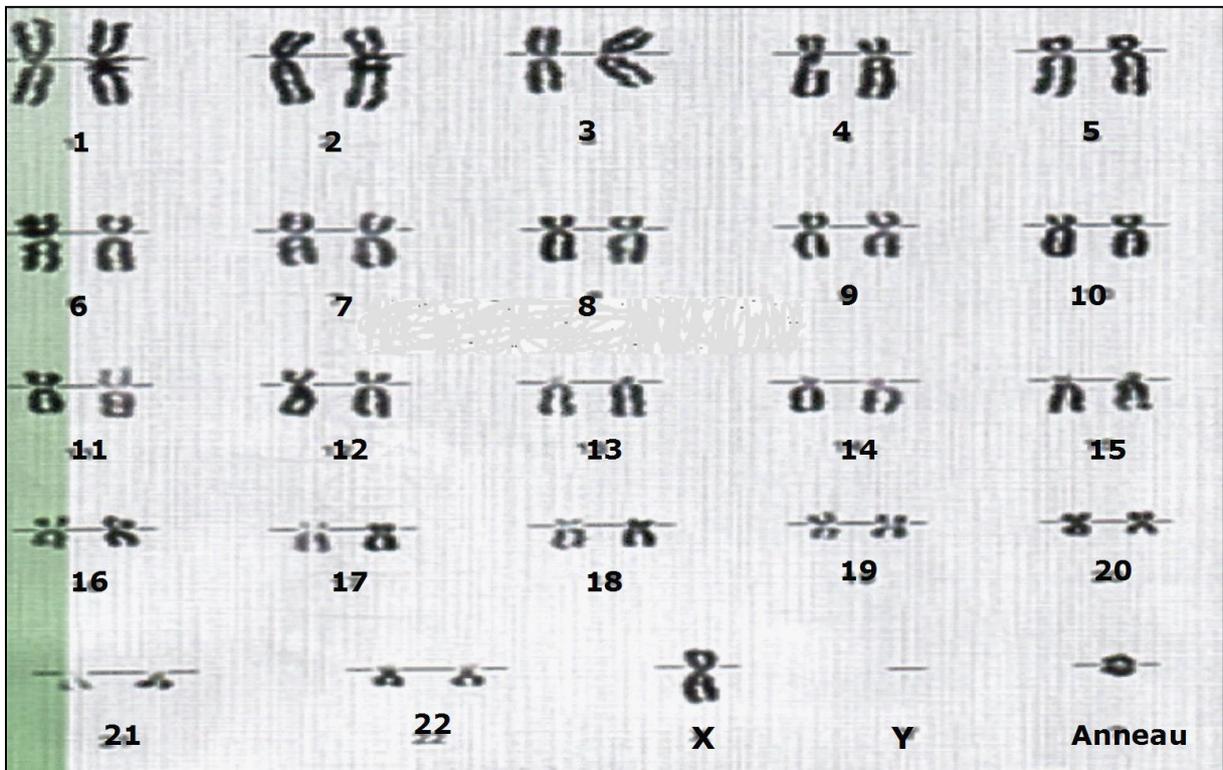


Fig.16.b Syndrome de Turner avec anneau de l'X [46 Xr(X)]

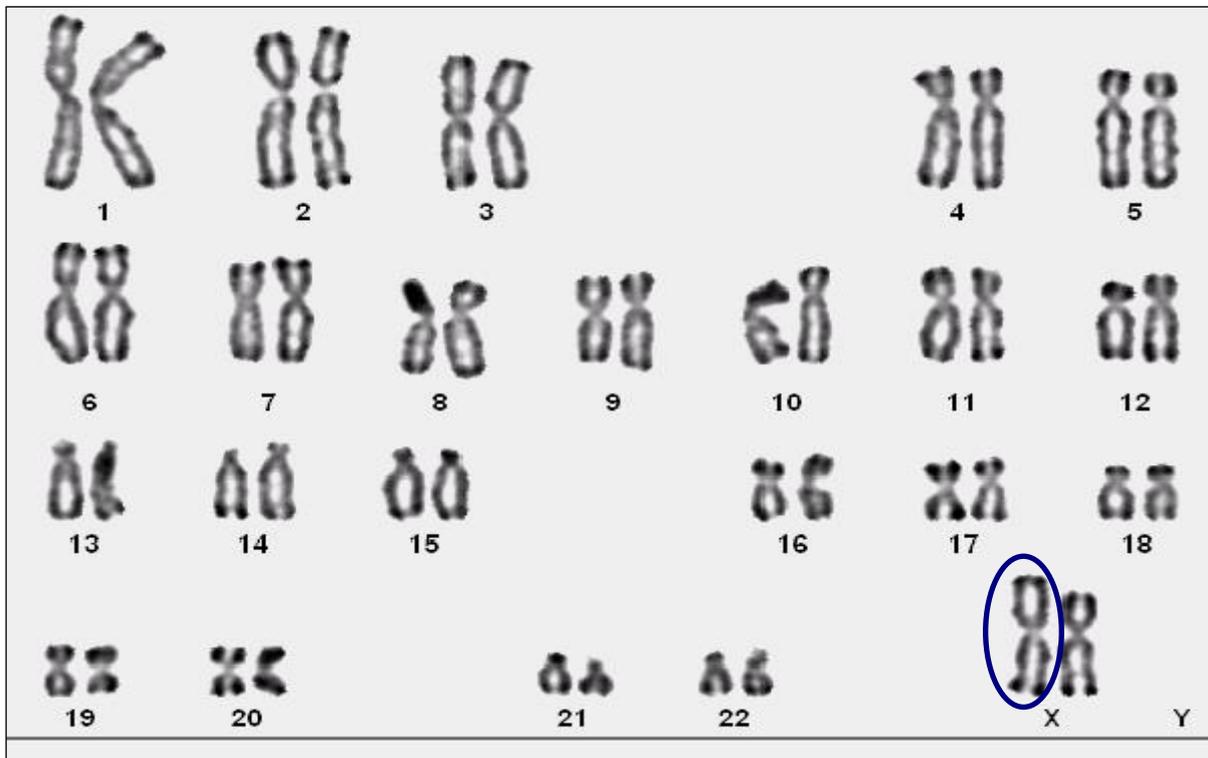


Fig. 16.c Syndrome de Turner 46 X, iso (Xq).

Groupe 2 : Hypogonadismes hypergonadotrophiques 46 XX

Le tableau XVI montre les principales caractéristiques cliniques et biologiques de 2 hypogonadismes périphériques avec un caryotype 46 XX. Le 1^{er} cas présente un phénotype turnérien et le 2^{ème} cas évoque une dysgénésie 46,XX pure.

Groupe 3 : Dysgénésies gonadiques + Rétinite pigmentaire

Il s'agit de 2 sœurs issues d'un mariage consanguin. Les caractéristiques cliniques et paracliniques de leur hypogonadisme périphérique sont présentées sur le tableau XVII. Les signes cliniques et paracliniques évoquent fortement le syndrome de Bardet Biedl.

Groupe 4 : Autres

Nous rapportons 4 autres formes étiologiques d'hypogonadisme périphérique féminin dont les caractéristiques cliniques et paracliniques sont exposées sur le tableau XVIII :

- Le 1^{er} cas est secondaire à une chimio-radiothérapie pour maladie d'Hodgkin,
- Les 3 autres cas non encore précisément classés à défaut du caryotype. Cependant 2 patientes ont un phénotype turnérien.

Tableau XVI : Caractéristiques cliniques et paracliniques de 2 cas d'Hypogonadisme périphérique 46 XX.

Obs n°	Age (an)	A0 (an)	Taille (cm)	Utérus	Ovaires	E2 Pg/ml	LH/FSH mUI/ml	Associations
1	17	11	137 (> -6DS)	?	?	Ind	11,1/78,9	Cou court Cheveux bas implantés Ensellure nasale Pic de GH/Hi 8,5 ng/ml TDM/hypophyse N
2	18	13	167 (> M)	Hypo-trophique	Hypo-trophique	8,61	19,4/71,1	Stade 2-3/Tanner Test/EP positif

Ind: Indélectable, EP : (Estroprogestatifs, N : Normale

Tableau XVII : Caractéristiques cliniques et paracliniques de l'Hypogonadisme périphérique associé à une Rétinite pigmentaire chez 2 sœurs

Obs (n°)	1	2
Age (an)	17	19
Taille (cm)	160 (< M)	144 (> -3DS)
BMI (kg/m ²)	34 (> 95° centile)	21 (< 50° centile)
Stade/Tanner	1	1
RAo (an)	3,5	5
Cœlioscopie pelvienne	Ovaire: Bandelettes de 3-4 cm Utérus rudimentaire Trompes hypoplasiques	Ovaire : Bandelettes de 3-4 cm Utérus rudimentaire Trompes hypoplasiques
Œstradiol (pg/ml)	1,31	8,79
FSH/LH (mUI/ml)	51/19,25	78/16,5
Anomalies associations	Strabisme divergent Pâleur papillaire Dégénérescence maculaire Troubles de l'apprentissage	Pâleur papillaire Remaniement maculaire Troubles de l'apprentissage

Tableau XVIII : Caractéristiques cliniques et paracliniques des Hypogonadismes périphériques féminins relevant d'autres étiologies

Obs (n°)	1	2	3	4
Age (an)	15	15	22	26
Taille (cm)	148 (< -2DS)	129 (> -4DS)	140 (> -4DS)	153
BMI (kg/m ²)	17,8 (< 25° centile)	21,7 (< 75° centile)	15,3 (faible)	27,35 (surpoids)
Stade/Tanner	1	1	1	5/EP
RAo (an)	-	3,5	5	-
ATCD personnels	Chimiothérapie Radiothérapie Transp/ovaires	RCIU	RCIU Ptosis gauche Strabisme bilatéral FO normal	-
Œstradiol (pg/ml)	Indéetectable	Indéetectable	20	Indéetectable
FSH/LH (mUI/ml)	94.5/75.4	35,3/8,72	62,95/17,8	65,26/26,46
Autres paramètres	IGF-1 bas IRM/hypophyse N	Phénotype turnérien	Phénotype turnérien	-
Diagnostic	HH/Castration chimio-radiothérapique	Turner clinique	Turner clinique	HH

EP : Œstrogostatifs, FO : Fond d'œil, HH : Hypogonadisme Hypergonadotrophique, N : Normal, RAo : Retard de l'âge osseux. Transp : Transposition

7.1.2. Hypogonadismes hypergonadotrophiques masculins

Groupe 1 : Anorchidies

Le tableau XIX présente 4 cas d'hypogonadisme hypergonadotrophique masculin sans ambiguïté des organes génitaux, sans dysmorphie ni malformations.

Les patients n°1 et 2 sont frères, la consanguinité est présente 2 fois sur 3.

Groupe 2 : Dysgénésies gonadiques 46 XY

Le Tableau XX affiche les caractéristiques cliniques et paracliniques des 2 cas de dysgénésie gonadiques 46 XY. La patiente n°1 a bénéficié, en plus de l'échographie, d'une TDM abdominales et d'une scintigraphie testiculaire. La patiente a une sœur présentant une aménorrhée primaire répondant au traitement par les œstroprogestatifs, une autre mariée avec stérilité primaire de 17 ans et une 3^{ème} avec retard pubertaire simple (ménarches à 17 ans).

Groupe 3 : Insensibilité périphérique aux androgènes

Nous rapportons 3 cas, de sexe civil féminin, avec syndrome d'IA dont les caractéristiques cliniques et paracliniques sont exposées sur le tableau XXI.

La patiente n°1 a été orientée pour suspicion de syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser.

Le sexe d'élevage et le comportement sexuel sont parfaitement féminins. Elle est au stade 6 de Quigley. L'échographie et la cœlioscopie ont confirmé la présence de testicules. Le caryotype est 46 XY (Fig.17)

Les 2 autres patientes présentent un pseudohermaphrodisme masculin au stade 3 et 4 de Quigley (observations n°2 et 3, Tableau 21), le caryotype est 46 XY.

L'expertise psychiatrique de la malade n° 2 a révélé un sexe psychologique masculin, elle a demandé une intervention chirurgicale dans le sens masculin qui s'est faite à l'étranger (en France) avec changement de l'état civil. Elle a choisi le métier d'agriculteur (Fellah) et s'occupe toute seule de ses parents. Cette volonté de changer de sexe a commencé à la puberté.

La patiente n°3 réclame un sexe féminin mais le comportement vestimentaire, l'attitude à la marche ainsi que la coiffure orientent vers une identité masculine.

Nous avons fait pratiquer chez les patientes une castration chirurgicale bilatérale. Les figures 18.a et 18.b montrent les résultats de l'étude anatomopathologique des 2 pièces opératoires de la patiente n°1, on note une hyperplasie des cellules de Leydig et présence de tubes séminifères à différents stades de maturation mais sans cellules germinales.

Tableau XIX : Caractéristiques cliniques et paracliniques des 4 cas d'anorchidie

Obs n°	Age (an)	RAo	Taille (cm)	MP	Testicules*	Caryotype	T base ng/ml	T sous HCG	Prost	VS
1	15	9	147 (- 3DS)	+	-	46 XY	0,45	0,32	+	+
2	18	3,5	155 (> -3DS)	+	-	46 XY	0,24	0,48	NV	NV
3	18	4,5	178 (M&+1DS)	+	-	46 XY	0,55	0,36	NV	NV
4	27	3	181	+	-	46 XY	0,56	0,47	+	NV

*Testicules absents cliniquement et à l'échographie, le patient n°4 présente une gynécomastie

HCG : Hormone Chronique Gonadotrope, M : moyenne, MP:micropénis, RAo : Retard de l'âge osseux, NV: non visualisée, Prost:prostate, VS: vésicules séminales, T : Testostérone.

Tableau XX : Caractéristiques cliniques et para-cliniques des 2 cas de dysgénésie gonadique 46 XY

Obs (n°)	1	2*
Age (an)	24	24
Taille (cm)	182	171
OGE	Stade 1/Prader	Stade 5/Tanner spontané
Seins	-	Hypotrophiques
Vagin	Ebauche de 4 cm	Imprécis
Utérus	Absent	Suspecté
Ovaires	Absents	Absents
Prostate + VS	Présents	Non visualisées
Testostérone ng/ml	1,22	0,82
Œstradiol pg/ml	26,4	Indélectable
FSH/LH mUI/ml	61,21/26,37	62,6/11,9
Pic Testo/HCG	1,62	1,06
Test/EP	Négatif	Négatif

* La patiente a refusé la cœlioscopie ou toute autre prise en charge et ne répondait plus à nos convocations.

EP: Œstroprogestatifs, HCG: Hormone chorionique Gonadotrope, Testo: Testostérone, VS: vésicules séminales.

Tableau XXI : Caractéristiques cliniques et para cliniques des 3 cas d'Insensibilité périphérique aux androgènes

Obs n°	Age (an)	Taille (cm)	Phénotype	OGE	Prostate & VS	E2 pg/ml	T ng/ml	LH/FSH mUI/ml
1	23	171	F	OGE féminin Vulve hypotrophique Cryptorchidie	Imprécis	28,62	7,01 Pic/hCG 7,93	79,1/26,9
2*	27	168	M	Organe péniforme Hypospadias Aspect labio-scrotal + 2 orifices Cryptorchidie	+	49,62	5,72	17,4/54,6
3	16	175 (> +4DS)	M	Organe péniforme Hypospadias Aspect labio-scrotal + 1 orifice Cryptorchidie	Imprécis	20,4	6 Pic/hCG 8	20,5/31,6

* opérée pour hernie inguinale à l'âge de 3 ans

Les testicules des patientes 1 et 2 sont au niveau des orifices inguinaux, ceux de la patiente 1 au niveau abdominal en sus pubien.

E2 : Œstradiol, T : testostérone, VS : vésicules séminales

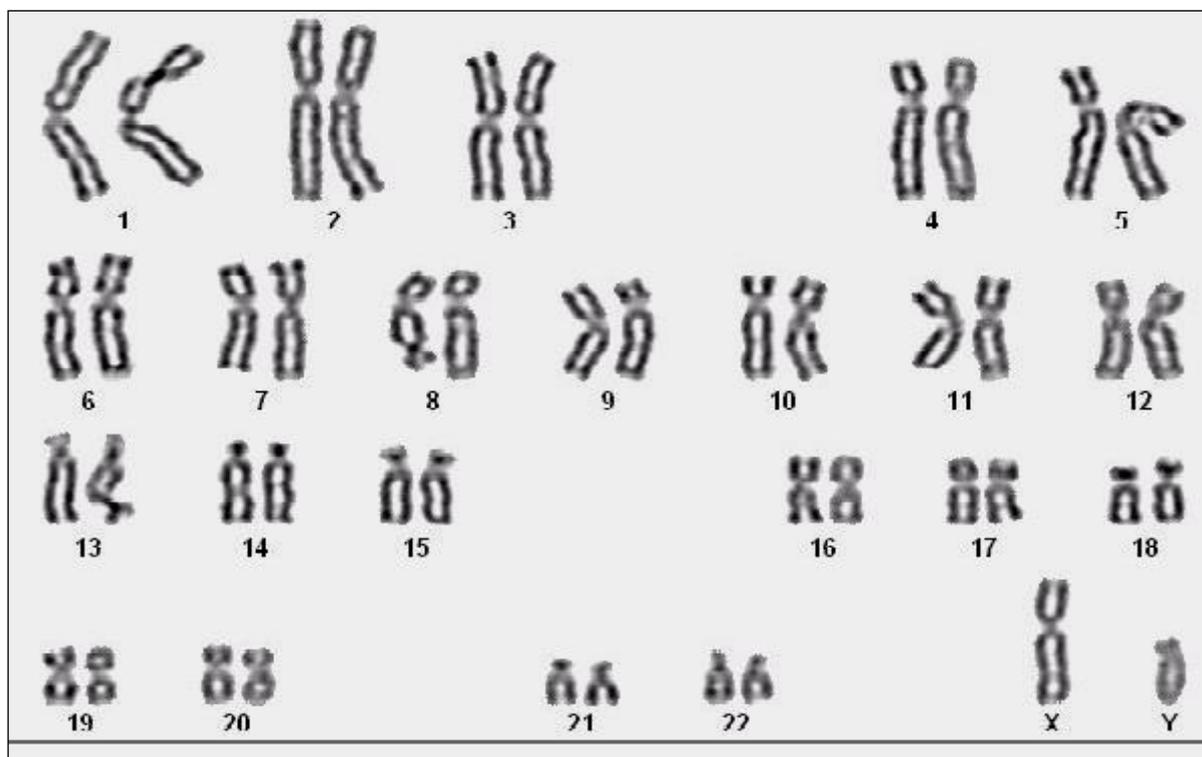


Fig.17 Caryotype 46 XY de la patiente présentant le syndrome de Morris.

7.1.3. Hypogonadismes difficiles à classer

Deux cas d'hypogonadisme restent difficiles à classer, à priori périphérique mais dont les taux des gonadotrophines ne sont pas élevés.

7.1.3. 1. Syndrome de Noonan sans augmentation des gonadotrophines

Les caractéristiques cliniques et paracliniques de la patiente L.I sont résumées dans le Tableau XXII.

Nous avons confié la patiente au neurochirurgien pour intervention sur la malformation neurologique. Malheureusement, elle est décédée dans les suites opératoires immédiates.

7.1.3.2. Désordre de la synthèse des androgènes : Hypoplasie des cellules de Leydig

Les données cliniques et paracliniques de la patiente L.F sont présentées sur le tableau XXIII. La patiente a subi une ablation des 2 masses. Macroscopiquement, les masses mesurent 5 x 2 cm, répondant à des testicules avec cordons spermatiques. Au plan histologique, le parenchyme testiculaire est fait de tubes séminifères de type infantile, parfois atrophiques à paroi hyalinisée et foyers d'ischémie. Les quelques cellules de Leydig retrouvées ne sont pas hyperplasiées et les cordons spermatiques comportent des canaux épидидymaires non fonctionnels, il n'a pas été observé de tissu ovarien (Fig. 19.a et 19.b).

Tableau XXII : Caractéristiques cliniques et paracliniques du syndrome de Noonan clinique chez la patiente L.I

Age (an)	16
Antécédents	Macrosomie + Hygroma Retard de développement psychomoteur Cassure de la courbe de croissance à 11-12 ans Céphalée chronique depuis 3 ans Trop calme et toujours souriante
Taille (cm)	145 (- 3DS)
Age osseux (an)	12
Pilosité sexuelle spontanée	Absente
Seins	Stade 2-3 de Tanner depuis moins de 2 ans
Organes génitaux externes	Pas d'ambiguïté sexuelle Vulve hypotrophique
Utérus (mm)	22
Ovaires (mm)	34 + follicules
Estradiol pg/ml	Indélectable
LH/FSH mUI/ml	0,52/ 3,49
Caryotype standard	46 XX
Associations	Cou court et palmé Cheveux bas implantés + aspect trident Micrognatisme Base du nez élargie Oreilles bas implantées Pectus carinatum supérieur, excavatum inférieur Pieds plats, légèrement en varus équin Psoriasis au niveau des coudes Splénomégalie Céphalées pseudo migraineuses IRM : Maladie de Chiari + Hydrocéphalie tétra-ventriculaire

Tableau XXIII : Caractéristiques cliniques et paracliniques du syndrome de l'hypoplasie des cellules de Leydig

Age (an)	26	
Sexe civil	Féminin	
Taille (cm)	184	
Envergure (cm)	188	
Phénotype	Féminin	
Seins	Stade 5 de Tanner sous EP	
Organes génitaux externes	Pas d'ambiguïté sexuelle Cryptorchidie	
3 Echographies	Utérus	Imprécis
	Ovaires	Absents
	Vagin	Imprécis
	Testicules	Orifices inguinaux
Testostérone ng/ml	0,31 Pic/hCG 0,32	
LH/FSH mUI/ml*	8,65/6,16	
Caryotype standard	Non fait	
Biopsie testiculaire	Parenchyme testiculaire dystrophique, Tubes séminifères bordés de cellules de Sertoli Hyperplasiées sans maturation ni spermatogenèse, Absence de cellules de Leydig.	

* valeurs normales pour un stade 1 de Tanner masculin: LH =0,25-2,7 et FSH=0,2-3,7 mUI/ml

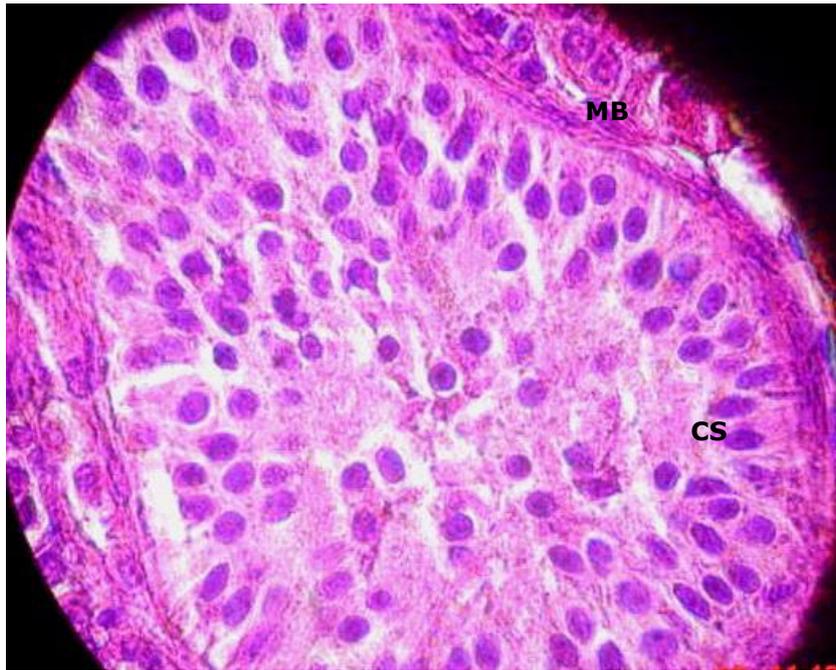


Fig. 18.a Testicule. Tube séminifère. Syndrome de Morris. Coupe semi-fine. X 100/1,25.
 Les cellules de Sertoli (CS) reposent sur une membrane basale (MB) épaissie, il n'y a pas de cellules germinales.

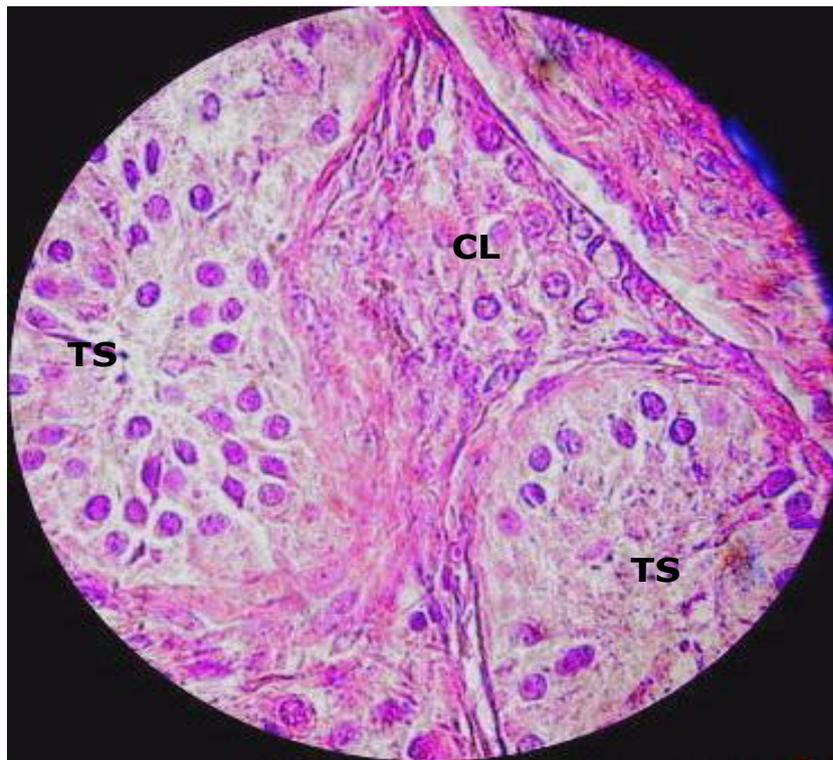


Fig.18.b Cellules de Leydig. Testicule. Syndrome de Morris. Coupe semi-fine. X 100/1,25.
 Le stroma qui entoure les tubes séminifères (TS) contient de nombreux vaisseaux lymphatiques et sanguins, en étroite relation avec les cellules de Leydig (CL) qui sont hyperplasiées et regroupées en petits amas.

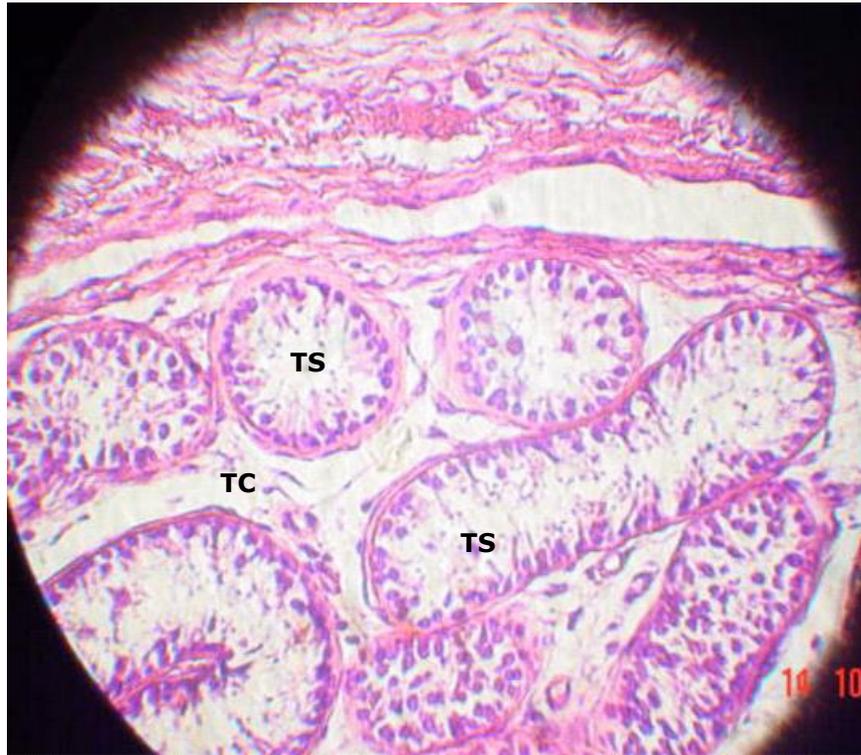


Fig. 19.a Patiente L.F : Testicule. Tubes séminifères. Coupe transversale et longitudinale. X 160/0,17.

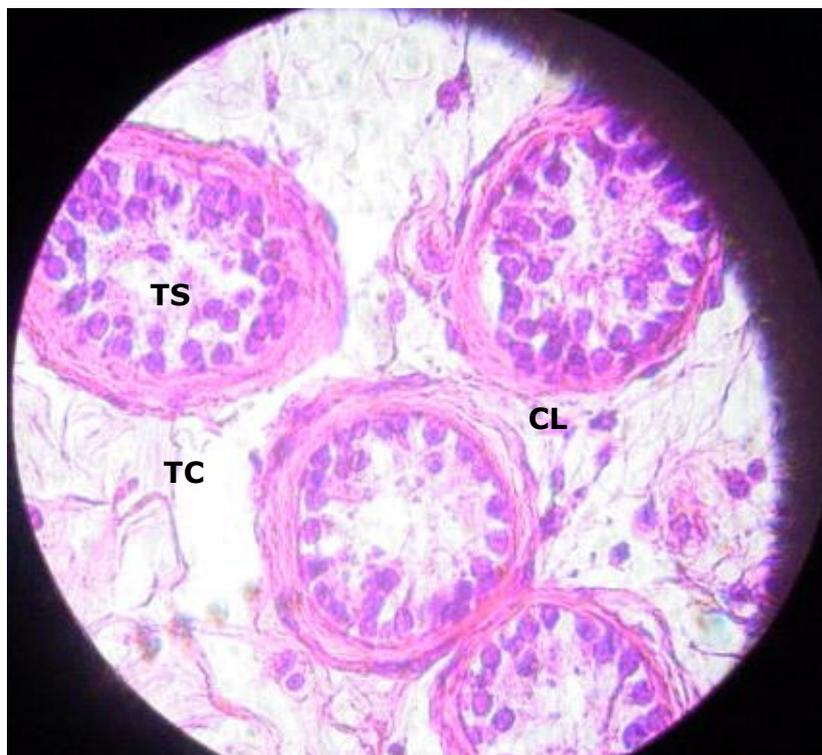


Fig.19.b Patiente L.F : Testicule. Tubes séminifères. Coupe semi-fine. X 100/1,25.

Interprétation : Tubes séminifères (TS) de type infantile, le tissu conjonctif (TC) et interstitiel est fibreux, peu abondant et remanié par de l'œdème et congestion capillaire. Les cellules de Leydig (CL) sont rares et non hyperplasiées.

7.2. HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES ORGANIQUES

Les patients présentant un hypogonadisme central organique, isolé ou entrant dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire (IAH), sont au nombre de 59. Nous présentons 30 hypogonadismes électifs (HHE) congénitaux, 1 HHE acquis, 28 insuffisances antéhypophysaires complètes ou dissociées, dont 22 cas d'origine congénitaux.

La répartition étiologique détaillée est retrouvée dans les figures 20 et 21.

7.2.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques électifs

Ce groupe renferme 11 HHE syndromiques, et 19 HHE isolés. Il est légèrement plus fréquent chez le garçon avec un sexe ratio de 1.3 ($p < 0,05$).

L'âge osseux est toujours ≥ 11 ans chez les filles et > 12 ans chez les garçons. Le niveau pubertaire de l'âge osseux chez les patients au stade 1 de Tanner est atteint dans 83 % des cas. Dans les HHE masculins, le volume testiculaire est de $2,09 \pm 0,87$ ml, 50 % des patients présentent une cryptorchidie et le micropénis sévère y est présent dans 24 % des cas.

7.2.1.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques électifs isolés

Il s'agit de 19 patients présentant un hypogonadisme central électif isolés (HHEI), sans atteintes des autres axes hypophysaires, sans troubles de l'olfaction et sans signes évoquant un syndrome particulier. Ils représentent 63 % des cas d'HHE. IL s'agit de 6 filles (32 %) et 13 garçons (68 %). L'HHE est associé à une surcharge pondérale dans 3 cas masculins et dans 1 cas féminin (21 % de l'ensemble des HHEI). Le retard statural est retrouvé dans 2 cas masculins (10 %).

Les principales caractéristiques cliniques et paracliniques sont résumées au niveau des tableaux XXIV et XXV.

Pour les patients âgés de moins de 18 ans au diagnostic (au nombre de 6), nous avons réalisé des fenêtres thérapeutiques au bout de quelques années de traitement par les hormones sexuelles chez 5 d'entre eux, aucune reprise spontanée de la fonction gonadotrope n'a été constatée.

Le patient n° 8 (Tableau XXV) présente une hyperthyroïdie infra clinique, la TSHus est $< 0,005$ et la F-T4 est de 24 pmol/l, l'échographie thyroïdienne note une glande de taille normale, inhomogène, hypoéchogène.

Les anticorps anti-TPO sont modérément augmentés à 52,2 UI/ml ($N < 34$ UI/ml), l'axe corticotrope est normal en base et sous synacthène immédiat (pic du cortisol à 234 ng/ml). Le diagnostic de maladie de Basedow a été posé suite au dosage des TRAK revenus positifs à 10,2 UI/l ($N < 1$ UI/l).

Nb de cas

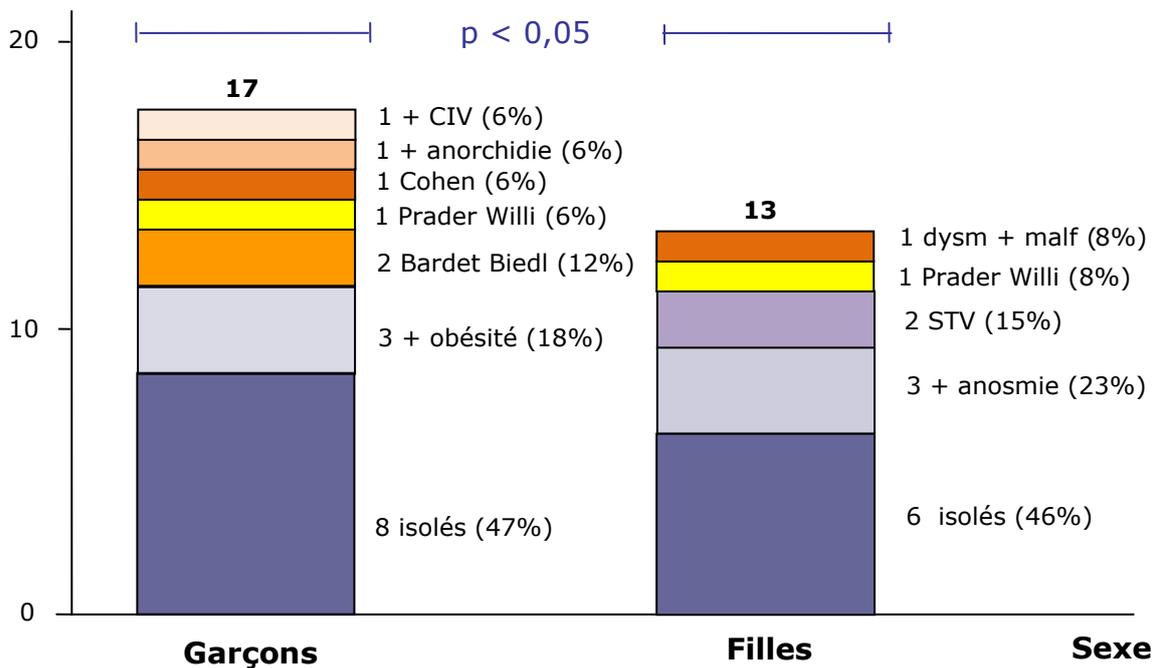


Fig. 20 Répartition étiologique des hypogonadismes hypogonadotrophiques électifs en fonction du sexe.

malf : malformation, dysm : dysmorphie, CIV : communication interventriculaire.

Le diagnostic d'embryo-fœtopathie du patient n°12 (Tableau XXV) est basé sur les éléments suivants :

- malformations oculaires bilatérale avec choroïdo-rétinopathie, microphthalmie et cécité de l'œil gauche, compliquées d'un glaucome et d'un strabisme convergent et d'une cataracte,
- surdité bilatérale sur cophose rétro-cochléaire,
- microcéphalie,
- sérologie de la rubéole, pratiquée chez la mère, positive à 80 UI/ml contre une sérologie négative de la toxoplasmose.

Ce même patient présente une anorchidie, la recherche de testicules est revenue négative sur la base de plusieurs tests à l'hCG, d'une TDM et d'une IRM abdominale négatives et sur le dosage de l'inhibine B revenue basse à 27 pg/ml (N = 100-160).

Tableau XXIV : Caractéristiques clinique et paracliniques des six HHE isolés féminins

Obs n°	Age (an)	RAO (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	Stade de Tanner	Imagerie	Malformations Dysmorphie
1	16	3,5	153 (< -2DS)	19.3	1	IRM normale	-
2	17	4,5	158 (-1DS)	26.1	1	TDM normale	-
3	18	5	158 (-1DS)	23.3	1	TDM normale	Mains grandes, Pieds grands et creux
4	19	5,5	159 (< -1DS)	22.5	1	IRM normale	-
5	21	1,5	163	20.4	5 ^a	IRM normale	-
6	22	-	162	19	1	TDM normales à 2 reprises	-

(a) traitée par les œstrogénostatifs.

Obs : Observation

Tableau XXV : Caractéristiques cliniques et paracliniques des 13 HHE isolés masculins.

Obs n°	Age (an)	RA0 (an)	Taille (kg/cm)	BMI (kg/m ²)	Malformations Dysmorphies	Imagerie hypophysaire	Associations
1	15	4,5	135 (-4DS)	14.3	Oreilles bas implantées	IRM normale	CIV*
2	16	1,5	163 (-1&-2DS)	15.8	-	TDM normale	Ectopie testiculaire
3	18	4,5	145 (> -5DS)	18.6	-	TDM normale	-
4	19	-	170	34.3	-	IRM : Taille hypophysaire subnormale	Macrosomie
5	20	-	177	20.1	-	TDM normale	Maladie cœliaque
6	21	4,5	170	19.4	-	TDM normale	-
7	23	3,5	186	20	-	TDM normale	-
8	23	-	161	32.8	-	IRM normale	Maladie de Basedow
9	24	-	183	25.4	-	TDM normale	-
10 ^b	25	4	178	20.6	Pieds plats	TDM normale	-
11	27	2	162	20.8	-	TDM : μadénome hypophysaire IRM normale	-
12	28	-	174	22.7	Anorchidie	IRM normale	Microcéphalie Cécité Surdi-mutité rubéolique
13	33	4,5	160	20.7	-	TDM normale	Paralysie faciale Inhibine 52 pg/ml**

* CIV: Communication inter-ventriculaire spontanément résolutive (b) Pied bot chez 3 frères. ** N : 100-235 pg/ml

Tableau XXVI : Réponses de la testostérone au test à l'HCG chez les 09 patients avec hypogonadisme central électif

Obs n°	Testostérone base (ng/ml)	Test HCG court	Test HCG long
1	0,1		4,93
2	1,5	6,76	-
4	0,38	-	0,79
5	0,68	10,94	-
6	0,54	1,61	0,86
8	0,25	-	2,24
10	0,55	7,12	-
12	0,12	0,42	1,73
13	0,24	10,55	23,83

Le patients n° 2 présente une ectopie testiculaire bilatérale

Le patients n° 4 n'a pas de testicules palpables ou échographiquement décelables

Le patient n° 12 présente une anorchidie

7.2.1.2. Hypogonadismes hypogonadotrophiques électifs syndromiques

L'hypogonadisme hypogonadotrophique électif s'est intégré dans un syndrome génétique chez 11 patients répartis en 7 cas féminins et 4 cas masculins. Il s'agit de :

- syndromes de Kallmann, 4 cas, soit 7 % des hypogonadismes centraux organiques,
- syndromes de Prader Willi, 2 cas, soit 3 % des cas,
- HHE associé à une rétinite pigmentaire, 2 cas, soit 3 % des cas,
- HHE associé à une selle turcique vide, 2 cas, soit 3 % des cas,
- HHE associant hypogénitalisme, syndrome cérébelleux et retard mental (syndrome de Cohen), un seul cas.

Groupe 1. Syndrome de Kallmann

Le tableau XXVII résume les caractéristiques cliniques et paracliniques du syndrome de Kallmann. Il constitue 31 % des HHE féminins et 15 % des hypogonadismes centraux organiques féminins.

Tableau XXVII : Caractéristiques clinique et paracliniques des HHE syndromiques féminins secondaire à un syndrome de Kallmann

Obs n°	Age (an)	RA0 (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	Anosmie clinique	Anomalies associées	Imagerie
1	19	4	155 (-1&-2DS)	30.8	+	Ostéomalacie Nez, menton petits bouche petites	TDM normale IRM normale
2	24	-	157	16.2	+	Myopie Syndactylie/pied Exophtalmie + SGC	TDM normale
3	16	4.5	141 (-4DS)	20.2	+	Fente labio-palatine	TDM normale IRM : absence du Bulbe olfactif + perte du signal hyper intense de la post-hypophyse
4	18	5	152 (-2DS)	18.1	-	Rétrognatisme Brièveté du 4 ^e métatarsien Fuite mitrale Rein droit hypoplasique et dédiérencié	TDM normale

RAo : Retard de l'âge osseux, SGC: Strabisme gauche Congénital

Groupe 2. Syndrome de Prader Willi

Il s'agit d'une fille et d'un garçon dont les antécédents personnels révèlent un syndrome de Willi Prader.

L'examen ophtalmologique a éliminé une rétinite pigmentaire. Par ailleurs nous avons éliminé une hypothyroïdie, un syndrome de Cushing et une hyperprolactinémie.

Les principales caractéristiques cliniques et paracliniques sont résumées dans le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Caractéristiques cliniques et paracliniques des 2 cas de syndrome de Willi Prader

Obs (n°)	1	2
Sexe	M	F
Age (an)	16	21
Antécédents	RCIU Souffrance périnatale Hypotonie post natale Retard de DPM Prise de poids progressive à partir de l'âge de 3 ans Hyperphagie	RCIU Souffrance périnatale Hypotonie post natale Retard de DPM Prise de poids progressive à partir de l'âge de 3 ans Hyperphagie
Taille (cm)	148 (> -3DS)	144 (-3&-4DS)
BMI kg/m ²	68,5	35
OGE	Micropénis Cryptorchidie Testicules 2,34 ml	Normaux
Stade/Tanner	1	5
Associations	Mains + Pieds petits Yeux petits en amandes Nez fin et court Retard mental Boulimie Troubles respiratoires	Cou court Cheveux bas implantés Visage lunaire Mains et Pieds petits Yeux en amandes Retard mental Boulimie Troubles respiratoires Echocardiographie N Test au clomid Positif *
Testostérone ng/ml	0,06	-
Œstradiol pg/ml	-	57
FSH/LH mUI/ml	0,18/0,17	0,43/0,3
Axe somatotrope	Imprécis	Imprécis
Axe corticotrope	Normal	Normal
Axe thyroïdienne	Normal	Normal
TDM hypophysaire	Normal	Selle turcique vide

* positif sur les menstruations. DPM : Développement psychomoteur

Groupe 3. HHE et Rétinite pigmentaire

Le tableau XXIX résume les caractéristiques cliniques et paracliniques de 2 cas masculins d'HHE associé à une rétinite pigmentaire.

Le 1^{er} cas répond au syndrome de Bardet Biedl, les signes présentés par le patient n°2 évoquent un syndrome d'Usher.

Tableau XXIX : Caractéristiques clinique et paracliniques des 2 cas masculins associant Hypogonadisme central et Rétinite pigmentaire

Obs (n°)	1	2
Age (an)	15	15,5
Taille (cm)	137 (-4DS)	142 (-3DS)
BMI kg/m ²	35	16,9
RAo (an)	3	4,5
Stade/Tanner	1	1
Associations	<ul style="list-style-type: none"> - Parents consanguins - Hypotonie post natale - Retard de DPM - RM probable - Prise de poids à 6 ans - Polydactylie/4 membres 	<ul style="list-style-type: none"> - Parents consanguins - Cas similaire/sœur* - Retard de DPM - Déficit intellectuel - Maladie cœliaque - Hypertélorisme clinique - Yeux «mongoloïdes» - IGF1 bas : 81,1 ng/ml
Autres Anomalies Neurosensorielles	<ul style="list-style-type: none"> - Atrophie optique ODG - Otite moyenne aigue - Surdité de perception 	<ul style="list-style-type: none"> - Fines opacités cristallines - Pâleur optique - Surdité mixte
Imagerie	-	IRM cérébrale Lésions démyélinisantes en sus tentorienl
Diagnostic	Syndrome de Bardet Biedl	Syndrome d'Usher ?

* Tableau clinique moins sévère : surdi-cécité légère + amorce pubertaire.

Patient n'ont pas de troubles métaboliques ni d'autres déficits hypophysaires.

Patient n°2 est sous alimentation sans gluten bien suivi (BI + Ac anti-E et anti-G normaux), les lésions de démyélinisation qu'il présente, sont sans manifestations cliniques.

anti-E : anti-Endomysium, anti-G : anti-gliadine, BI : Biopsie intestinale, DPM: Développement PsychoMoteur, RM: Retard Mental, ODG: Œil Droit et Gauche.

Tableau XXX : Caractéristiques clinique et paracliniques des 2 cas d’HHE féminin associé à une selle turcique vide

Obs n°	Age (an)	RA0 (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	Puberté	Autres axes Hypophysaires	TDM
1	23	-	162	21.4	Stade 3/Tanner Petites lèvres rudimentaires Test/Clomid négatif* Utérus de 36,4 cm	Normaux	STV
2	18	5	169	22.8	Stade 1/Tanner	Normaux	STV

* test négatif la courbe ménothermique, sur les règles et sut les taux de gonadotrophines.

RAo : Retard de l’âge osseux, STV : Selle Turcique Vide.

Groupe 4. HHE et selle turcique vide

Nous rapportons 2 autres cas féminins de STV congénitales dont le profil clinique et paraclinique est détaillé dans le tableau XXX.

Autres. Syndrome de Cohen clinique

Il s’agit d’un patient de sexe masculin présentant une hypoplasie cérébelleuse gauche, retard mental, petite taille et hypogénitalisme. Les caractéristiques cliniques et paracliniques sont présentées sue le tableau XXXI.

Tableau XXXI : Caractéristiques cliniques et para cliniques du syndrome de Cohen clinique chez un patient

Age (an)	15	
Antécédents	Obésité + Hyperphagie à 10 ans Cas similaire chez 2 sœurs Consanguinité parentale au 1 ^{er} degré	
Taille (cm)	133 (-4DS)	
BMI kg/m ²	23	
RAo (an)	11	
Organes génitaux externes	Micropénis Testicules : Volume 1 ml Cryptorchidie bilatérale	
Examen clinique	Syndrome cérébelleux, Microcéphalie avec un score du PC entre -3 et -4 DS, Plagiocéphalie, Strabisme convergent droit, Incisives supérieures larges, Cheveux épais et soyeux, Proéminence de l'hémi-thorax droit, Mains + pieds petits et étroits, Adipomastie bilatérale	
LH/FSH mUI/ml	0,87/0,38	
Testostérone ng/ml	Base 0,12	hCG long 0,71
Pic de GH/Avlo-glucagon ng/ml	23,2	
Autres axes hypophysaires	Normaux	
Examen ophtalmologique	Fond d'œil Normal Myopie	
Caryotype standard	46 XY	
IRM cérébrale	Hypoplasie cérébelleuse gauche	

7.2.2. INSUFFISANCES ANTEHYPOPHYSAIRES

L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) totale ou dissociée est présente chez 28 patients de notre série, soit dans une proportion de 22 % des cas. Le sexe ratio est de 1.8 en faveur des garçons ($p < 0,05$). Les cas sont répartis en 22 IAH congénitales et 6 IAH acquises. La répartition des étiologies en fonction du sexe est retrouvée sur la figure 21.

7.2.2.1. INSUFFISANCES ANTEHYPOPHYSAIRES CONGÉNITALES

Nous avons diagnostiqué 22 cas d'insuffisance antéhypophysaire congénitale (IAH), soit près de 79 % de l'ensemble du groupe et 37 % des hypogonadismes centraux organiques.

Les cas ont concerné 16 garçons et 6 filles, il s'agit de :

- Selles turciques vides (STV), 11 cas
- Syndromes d'interruption de la tige pituitaires et ses variantes, 5 cas
- IAH associé à un syndrome cérébelleux, 1 cas
- IAH associant hydrocéphalie et kyste arachnoïdien, 1 cas
- IAH associant déformation osseuses et hyperlaxité ligamentaire, 1 cas
- IAH associée à une rigidité cervicale, 1 cas
- IAH idiopathiques, 2 cas.

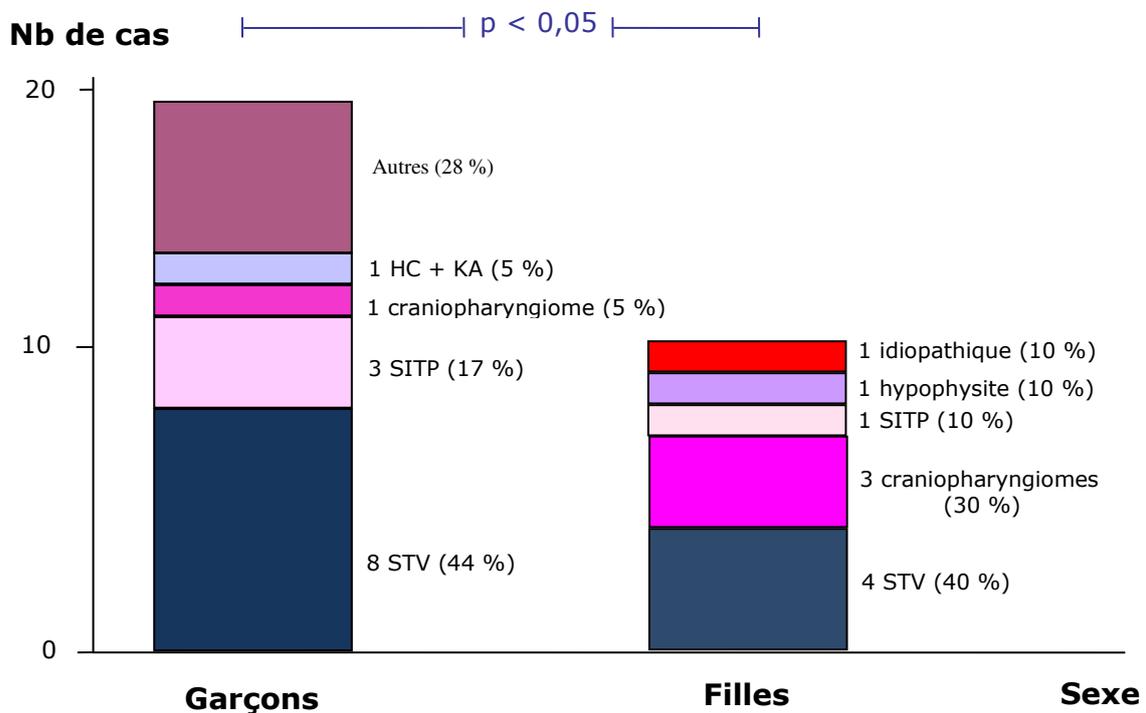


Fig. 21 Répartition étiologique des insuffisances antéhypophysaires en fonction du sexe.

SITP: Syndrome d'Interruption de la tige pituitaire, HC + KA: Hydrocéphalie+Kyste arachnoïdien.

Autres (5 cas) : 1 syndrome associant déformations osseuse et hyperlaxité ligamentaire, 1 hypoplasie hypophysaire, 1 cas associé à un syndrome cérébelleux + vitiligo, 1 cas associant une rigidité cervicale, 1 idiopathique.

Groupe 1. Selle turcique vide

Nous rapportons 11 insuffisances antéhypophysaires, associées à une selle turcique vide (Fig.21), constituant 39 % de l'ensemble des insuffisances antéhypophysaires et 9 % de la série.

La TDM hypophysaire de 1^{ère} intention a posé le diagnostic de STV chez 10 patients.

L'IRM de 1^{ère} intention a posé le diagnostic chez un seul malade, elle a confirmé le diagnostic chez 2 patients.

Les tableaux XXXII.a et XXXII.b présentent les caractéristiques cliniques des 11 cas d'insuffisance antéhypophysaire sur STV congénitale.

Les tableaux XXXIII.a et XXXIII.b présentent les caractéristiques paracliniques des 11 cas de STV congénitales.

Tableau XXXII. a : Caractéristiques cliniques de la selle turcique vide congénitale chez les filles

Obs n°	Age (an)	RA0 (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	Associations
1	15	7,5	108 (> -6DS)	20	Front bombé, ensellure nasale Strabisme convergent Cataracte + DRG Scoliose + Hyperlordose lombaire Pieds plats Céphalées Caryotype standard 46 XX
2	15	11,5	100 (> -6DS)	14	Malnutrition/défaut d'apport Céphalées Cas similaire chez un frère
3	23	12	127	15,2	Malnutrition/défaut d'apport
4	29	1	141	26,5	Cou court, légèrement palmé Tâches café au lait Céphalées

Patiente n°3 est la sœur du patient n°6, Patiente n°4 est la sœur des patients 10 et 11
DRG: Décollement Rétinien Gauche

Tableau XXXII. b : Caractéristiques cliniques de la selle turcique vide congénitale chez les garçons

Obs n°	Age (an)	RA0 (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	Associations
5	14,5	7	121,5 (> -5DS)	15	Maladie coeliaque Epilepsie résolutive Céphalées
6	14,5	7	109 (> -6DS)	15,2	Malnutrition/défaut d'apport
7	17	7	132 (> -6DS)	19,5	-
8	19	6	154 (> -3DS)	23,4	Cas similaire chez un frère
9	19	7	129 (> -6DS)	22,6	Maladie coeliaque SITP chez un cousin
10	34	4,5	141	23	Cou court, légèrement palmé Tâches café au lait + naevi Céphalées Caryotype 46 XY
11	39	6	128	20,2	Cou court, légèrement palmé Brièveté du 4 ^e métatarsien Naevi Céphalées

SITP: Syndrome d'interruption de la tige pituitaire

Tableau XXXIII. a : Caractéristiques paracliniques de la selle turcique vide congénitale chez les filles

Obs n°	Déficit en GH	Déficit en cortisol	Déficit en TSH	Déficit en PRL	DI	Taille hypophyse (mm)	Diagnostic
1*	+	+	TSH ↑	-	+	< 2	IAH + DI Dysmorphie
2	+	-	+	-	-	3	IAHD familiale
3	+	-	±	-	-	4	IAHD familiale
4	+	-	+	+	-	< 2	IAHD familiale

* TSH=8,51 mUI/l + Ac anti-TPO < 10 UI/ml + Echographie thyroïdienne normale

IAHD : Insuffisance antéhypophysaire dissociée, DI: Diabète insipide, ± signifie déficit partiel.

Tableau XXXIII. b : Caractéristiques paracliniques de la selle turcique vide congénitale chez les garçons

Obs n°	Déficit en GH	Déficit en cortisol	Déficit en TSH	Déficit en PRL	DI	Taille hypophyse (mm)	Diagnostic
5	+	+	+	-	-	3	IAH
6	+	±	-	-	-	4	IAHD familiale
7	+	±	-	-	-	2 – 3	IAHD
8	+	-	+	+	-	2	IAHD familiale
9	+	±	-	-	-	< 2	IAHD + MC
10	+	+	+	+	-	3	IAH familiale
11	+	±	+	+	-	2 – 3	IAH familiale

IAHD : Insuffisance antéhypophysaire dissociée, MC: Maladie cœliaque, ± signifie déficit partiel.

Groupe 2. Anomalies de la ligne médiane

Ce groupe renferme 5 patients (4 garçons et une fille), constituant 8 % des hypogonadismes centraux organiques et 4 % de l'ensemble de la série.

Les principales caractéristiques cliniques et paracliniques de ce syndrome sont indiquées sur le tableau XXXIV.

Groupe 3. Autres

Le groupe des IAH congénitales renferme 4 autres cas masculins, leur profil clinique et paraclinique est présenté dans le tableau XXXV, il s'agit d'un :

- Syndrome associant IAH et déformation osseuse (patient n° 1)
- Syndrome associant IAH et rigidité cervicale (patient n° 2)
- Syndrome associant IAH dissociée, Hydrocéphalie, kyste arachnoïdien, et kyste de la poche de Rathke (patient n° 3)

Les figures 22.a,b,c,d,e,f montrent une formation kystique arachnoïdienne de 21 mm de grand axe, refoulant, en haut, le plancher du 3^{ème} ventricule, et latéralement et en dehors, les bandelettes optiques et une autre lésion kystique intra sellaire en faveur de la poche de Rathke (Fig.22.d et 22.e).

Le patient a été confié au neurochirurgien.

- Syndrome associant IAH dissociée et ataxie cérébelleuse (patient n° 4)

Groupe 4. Insuffisances antéhypophysaires «idiopathiques»

Nous présentons, dans le tableau XXXVI, les caractéristiques et paracliniques de 2 cas d'IAH dissociée, classée idiopathique, chez une fille et un garçon.

Tableau XXXIV : Caractéristiques cliniques et paracliniques des cas d'anomalies de la ligne médiane

Obs n°	Age (an)	Taille (cm)	RAo (an)	Stade de Tanner	Déficits hormonaux	IRM hypophysaire	Anomalies associées
1/G*	14,5	122 (> -5DS)	5,5	1	Gn/GH	Hypophyse < 2 mm Tige pituitaire absente Posthypophyse ectopique	Cryptorchidie Mdie cœliaque BMI = 13,5 kg/m ² (1- 5° percentile) Palais ogival, Thorax excavatum
2/G	15	139 (-4DS)	3	1	Gn/GH	Hypophyse 3 mm Tige pituitaire en place Posthypophyse N	-
3/G	18	155 (< -3DS)	3	1	Gn/GH/Th/Co	Hypophyse 3 mm Tige pituitaire en place Posthypophyse ectopique	Cryptorchidie Surpoids Macro-lithiase vésiculaire
4/G	19	160 (> -2DS)	4,5	3	Gn/DI	Hypophyse N Tige pituitaire grêle Posthypophyse absente	Anémie ferriprive (Hb à 5 g/dl) MDA BMI à 15 kg/m ² (1-5° percentiles)
5/F	15	116 (> -5DS)	4,5	1	Gn/GH/Th/Co	Hypophyse 4 mm Tige pituitaire absente Posthypophyse ectopique	MDA BMI à 15 kg/m ² (< 5° percentile)

* le patient a un cousin de 3^{ème} degré présentant une IHA/STV (n°9, Tableau XXXI.b et XXXII.b)

Co : Corticotrope, DI : Diabète insipide, GH : somatotrope, Gn : gonadotrope, Hb : Hémoglobine, MDA : Malnutrition par défaut d'apport, Mdie : Maladie, N : Normal, Th : Thyrotrope,

Tableau XXXV : Caractéristiques cliniques et paracliniques des insuffisances antéhypophysaires masculines relevant d'autres étiologies

Obs (n°)	1	2	3	4
Age (an)	14,5	16	17	19
Antécédent	RCIU Bébé collodion	-	-	Consanguinité parentale
Taille (cm)	140 (> -2DS)	131 (> -4DS)	156 (-3DS)	154 (> -3DS)
BMI (kg/m ²)	17	18	16	16
RAo (an)	3	6,5	3,5	7,5
Stade/Tanner	1	1	1	1
OGE	MP Cryptorchidie Testicules 1 ml	MP Cryptorchidie Testicules < 1 ml	Testicules 1,56 ml	Testicules 2,6 ml
Testostérone (ng/ml)	Base 0,11 hCG long 1	< 0,1	0,13	0,53
FSH/LH (mUI/ml)	< 0,1/< 0,1	0,6/< 0,1	2,45/0,33	0,71/0,24
Axe somatotrope	Déficit	Déficit	Déficit	Déficit
Axe corticotrope	N	Déficit	N	Déficit partiel
Axe thyroïdote	N	Déficit	N	N
Anomalies associées	Cou large, palmé Cyphoscoliose Hyperlaxité articulaire Asymétrie/visage Palais ogival	Cou court Rigidité du cou, rachis et MS Implantation basse des cheveux	Céphalées CV/Rétrécissement bilatéral des isoptères	Dysarthrie Hypotonie Dysmétrie Adidococinésie Tremblement mixte
Imagerie hypophysaire	RAS	TDM: μadénome IRM: μadénome nécrosé	IRM kyste arachnoïdien de 21 mm + kyste de la poche de Rathke hypophysaire	TDM hypophysaire TDM/fosse postérieure sans anomalies

CCC: cassure de la Courbe de Croissance, CV: Champ visuel, MS: Membres Supérieurs, MP: Micropénis.

Tableau XXXVI : Caractéristiques cliniques et paracliniques des 2 cas d'insuffisance antéhypophysaire idiopathique

Obs (n°)	1	2
Sexe	M	F
Age (an)	21	20
Taille (cm)	154 (> -3DS)	139 (> -4DS)
BMI kg/m ²	16	17
RAo (an)	6	7,5
Stade/Tanner	1	1
OGE	Testicules 1 ml	N
Testostérone ng/ml	0,47	-
Œstradiol pg/ml	-	13
FSH/LH mUI/ml	0,4/< 0,1	3,6/1,72
Axe somatotrope	Pic GH/Hi 9,69 ng/ml	Pic GH/Hi 1,3 ng/ml Pic GH/PD 2,4 ng/ml IGF-1=50 ng/ml
Axe thyroïdienne	TSH 0,64 mUI/l FT-4 9,14 pmol/l	TSH 2,49 mUI/l F-T4 9,53 pmol/l
Axe corticotrope	Cortisol/base 213,19 ng/ml Cortisol/Hi 332,85	Cortisol/base 143 ng/ml Cortisol/So 233 ng/ml SDHEA 16,2 µg/dl
Prolactine ng/ml	10,2	10,4
Imagerie	TDM + IRM hypophysaire et cérébrale normales	TDM hypophysaire normale Echographie : utérus de 11 mm
Anomalies associées	Périmètre crânien à -3 & -4 DS Consanguinité parentale/1 ^{er} degré Petite taille familiale	Séquelles de paralysie faciale Consanguinité parentale/1 ^{er} degré

Normes F-T4 : 9-19 pmol/l, Normes IGF-1 : 111-996 ng/ml, Normes SDHEA : 65-368 µg/dl

Hi: Hypoglycémie insulinaire, PD : Propranolol-Dopamine, So : Synacthène immédiat.

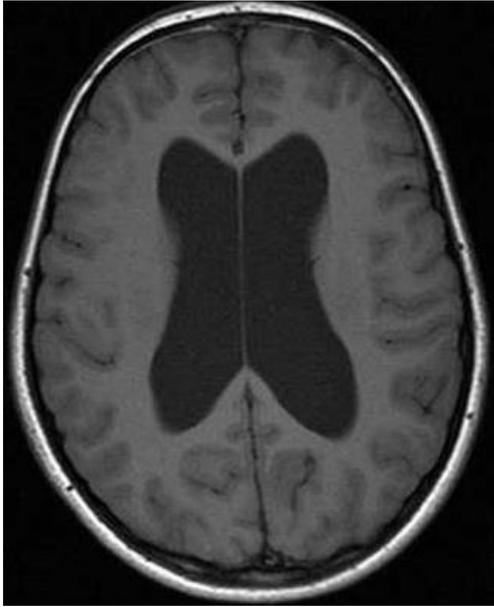


Fig. 22.a IRM. Coupe axiale.
Dilatation des ventricules latéraux.

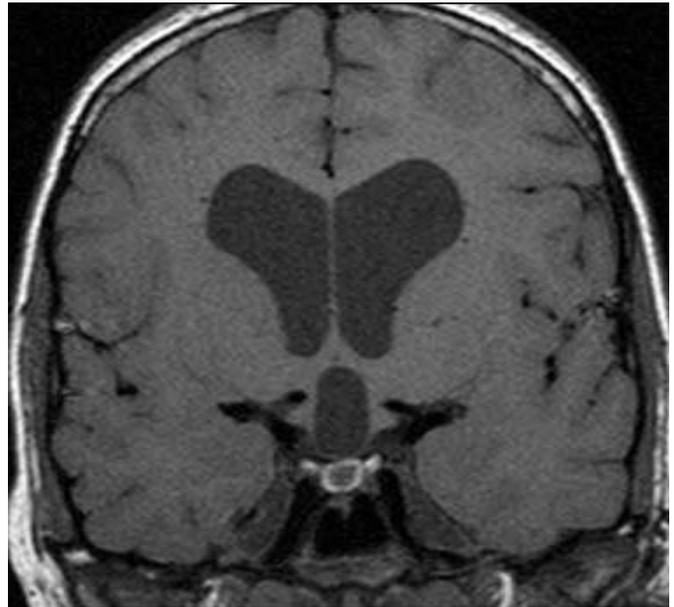


Fig. 22.b IRM. Coupe coronale.
Kyste de la poche de Rathke hypophysaire et kyste arachnoïdien supra sellaie.



Fig. 22.c IRM. Coupe coronale.
Le kyste arachnoïdien apparaît bien au niveau supra-sellaire, de la même intensité que le LCR.

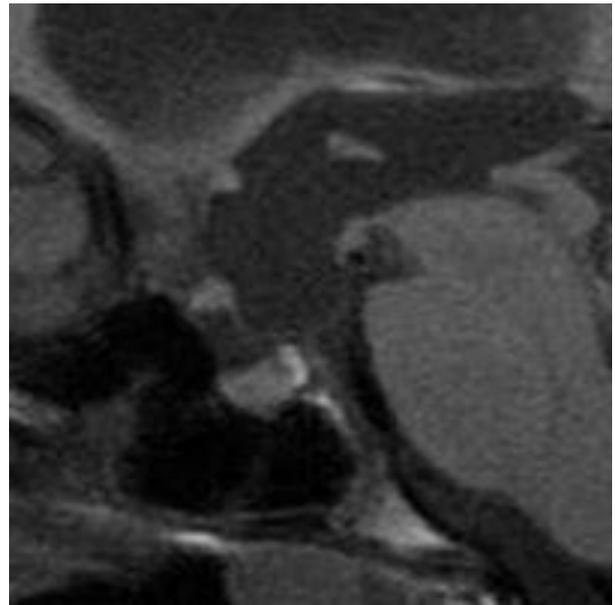


Fig. 22.d IRM. Coupe sagittale.
Kyste de la poche de Rathke.

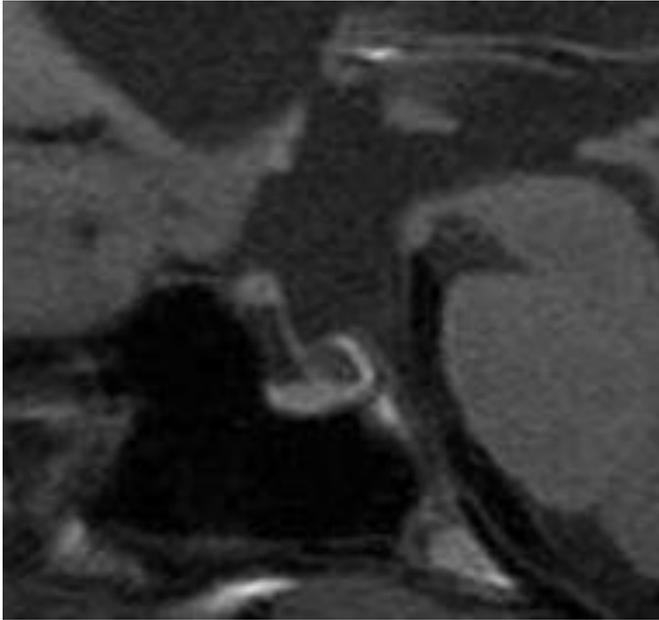


Fig. 22.e IRM. Coupe sagittale.

Kyste de la poche de Rathke situé entre les lobes antérieur et postérieur de la glande hypophyse.

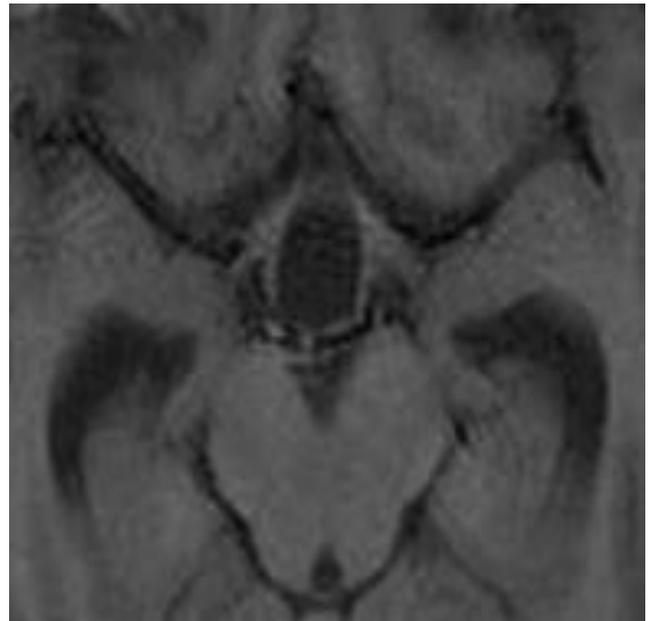


Fig. 22.f IRM. Coupe axiale.

Kyste arachnoïdien qui ne présente pas de niveau liquide, à la différence de l'hémorragie adénomateuse.

7.2.2.2. INSUFFISANCES ANTEHYPOPHYSAIRES ACQUISES

Groupe 1. Craniopharyngiome

Nous rapportons 4 cas de craniopharyngiome, constituant 14 % des IAH, et 7 % des hypogonadismes centraux organiques, 3 cas féminins (30 % des IAH féminine) et 1 seul cas masculin.

Les tableaux XXXVII.a et XXXVII.b indiquent les principales caractéristiques, cliniques, hormonales et évolutives des 4 cas de craniopharyngiome.

Groupe 2. Hypophysite auto-immune

Le tableau XXXVIII présente les caractéristiques cliniques et biologiques de 2 cas d'hypogonadisme secondaire à une hypophysite auto-immune. Cette pathologie constitue 3 % des hypogonadismes centraux organiques.

Autres. IAH dissociée sur selle turcique vide post-traumatique

Le tableau XXIX expose la présentation clinique et paraclinique de l'IAH post-traumatique d'un patient de sexe masculin.

Tableau XXXVII. a : Caractéristiques cliniques et hormonales des 04 cas de Craniopharyngiome au moment de leur 1^{ère} prise en charge en Endocrinologie

Obs n°	Age (an)	RA0 (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	Stade Tanner	DI	DCo	DTSH	DGH	Délai de prise en charge endocrinienne
1/F	17	4	137 (> -4DS)	23	3	-	-	-	+	2 ans post-op 1 ^{er} signes 6 ans auparavant
2/F	16	4	143 (-4DS)	22	1	+	-	-	+	1 ^{er} signes 4 ans auparavant
3*/F	14	6	126 (> -4DS)	19	1	+	+	+	+	1 an post-op 1 ^{er} signes 5 ans auparavant
4/G	16	3	150 (-4DS)	25.8	1	+	+	+	+	2 ans post-op 1 ^{er} signes 10 ans auparavant

* La TSHus était revenue à 5.01 UI/l

DCo : Déficit corticotrope, DTSH : Déficit thyroïdienne, DGH : Déficit en GH, DI : Diabète insipide, Rao: Retard de l'âge osseux, post-op : postopératoire.

Tableau XXXVII. b : Caractéristiques radiologiques et évolutives des 04 cas de Craniopharyngiome

Obs n°	Imagerie initiale	Traitement subit	Complications
1/F	Tumeur intra et supra-sellaire de 35 mm de diamètre, à triple composante	Opérée à 3 reprises Radiothérapie	Récidives Anosmie Diabète insipide Déficit Thyroïdienne Pâleur papillaire droite Régression post-op / HTG
2/F	Tumeur supra-sellaire de 33 mm, à triple composante, refoulant le chiasma optique et arrive jusqu'au plancher du 3 ^{ème} ventricule	Intervention récente Radiothérapie prévue	CV peu altéré
3/F	Tumeur supra sellaire de 33 mm de diamètre, de nature kystique et calcique + hydrocéphalie + hémiplegie droite	Ponction du kyste à reprises Dérivation péritonéale Traitement de courte durée par l'hormone de croissance	Récidives Hydrocéphalie Hémiplégie Epilepsie Cécité gauche HLH droite Décès post-op*
4/G	Tumeur intra et supra-sellaire de 3.6 cm, à triple composante, comprimant le 3 ^{ème} ventricule et les ventricules latéraux + hydrocéphalie (grade II et stade D de la classification de Wilson)	Opéré à 3 reprises Dérivation péritonéale Radiothérapie	Récidives Hydrocéphalie Cécité droite HT gauche Hyperphagie Somnolence

* Décédée dans les suites opératoires immédiates d'une 4^{ème} ponction du kyste (3 ans après la 1^{ère} chirurgicale)

Les 4 patients ont eu une IRM et 3 d'entre eux ont bénéficié d'une TDM cérébrale de 1^{ère} intention.

Craniopharyngiome confirmé histologiquement chez les patients n°1 et 4.

CV: Champ visuel, G: Gauche, HHL: Hémianopsie latérale homonyme, HT: Hémianopsie temporale, post-op: postopératoire.

Tableau XXXVIII : Caractéristiques cliniques et biologiques des 2 cas d'hypogonadisme féminin rattaché à une hypophysite auto-immune

Obs n°	1	2
Age (an)	23	24
Antécédents	AmI sous L-Thyroxine	Maladie de Basedow
A0 (an)	Adulte	Adulte
Taille (cm)	150	170
BMI (kg/m ²)	24	27
Stade de Tanner	5	5 sous EP
Œstradiol pg/ml	8.89	Indéetectable
FSH/LH mUI/l	1,33/0,31	0,45/< 0,1
FT4 (pmol/l)	11,73	15,08
TSH (μUI/ml)	14	Base 0,13 TRH pic à 0,82
Cortisol ng/ml	195,48	184
PRL ng/ml	15,06	Base 14,70 TRH pic à 37,46
Imagerie	TDM : STV Cœlioscopie * - Utérus de Volume réduit - Ovaires normaux sans traces d'ovulation	TDM : hypophyse de 7,8 mm de hauteur TF/Thyroïde 7,1% /24h
Bilan d'auto-immunité	Ac anti-TPO 424 UI/ml	Ac anti-TPO >1000 UI/l
Diagnostic	HHE par Hypophysite + Thyroidite d'Hashimoto	IAHD par Hypophysite + Maladie de Basedow en rémission

* Cœlioscopie pratiquée par le gynécologue qu'il a orientée.

Ac: Anticorps, AmI: Aménorrhée primaire, EP: Œstroprogestatif, TF: Taux de Fixation, IAHD: Insuffisance antéhypophysaire dissociée, HHE: Hypogonadisme hypogonadotrophique électif

Tableau XXXIX : Présentation clinique et paraclinique de l'IAH sur selle turcique vide post-traumatique

Age (an)	15
Antécédents	Traumatisme crânien à 8 ans* Epilepsie post-traumatique sous Dépakine Cassure de la courbe de croissance à 10 ans
Taille (cm)	125 (> -5DS)
BMI (kg/m ²)	17
Age osseux (an)	10
Pilosité sexuelle	Absente
Testicules	En place, volume = 1,56 ml
Axe somatotrope	Pic GH/Hi = 2,3 ng/ml IGF-1 = 73,4 ng/ml (Normal = 111-996)
Axe corticotrope	Cortisol base = 171,5 ng/ml Pic cortisol/Hi = 409 ng/ml
Axe thyroïdienne	TSH = 2,44 mUI/l F-T4 = 12 pmol/l
Testostérone ng/ml	0,43
LH/FSH mUI/ml	1,32/1,82
TDM + IRM hypophysaires	STV Hauteur/hypophyse < 3 mm
Evolution sous GH	Gain de 10 cm en 1 an Régression des crises épileptiques Absence d'installation de signes pubertaires

*Chute d'une hauteur de 1 étage avec perte de connaissance ayant conduit à son hospitalisation.

7.3. Hypogonadismes hypogonadotrophiques fonctionnels

Ce groupe renferme 24 cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel (HHF) ou retard de maturation (RM) secondaire à une maladie et 7 cas de retard constitutionnel de la croissance (RCC). La répartition étiologique des hypogonadismes fonctionnels est présentée sur la figure 23.

Le groupe d'HHF secondaire constitue 19 % de l'ensemble des patients de la série, il comptabilise 15 garçons et 9 filles avec un sexe ratio de 1.66 ($p < 0,01$). Les maladies endocriniennes représentent près de 42 % des cas. Les maladies nutritionnelles sont présentes dans une proportion de 50 % des cas d'HHF secondaire.

Nous avons pu suivre les patients pendant une durée moyenne de $4.24 \pm 2,5$ ans (1-10 ans). La réponse de la croissance pubertaire au traitement de la maladie causale est observée chez 81% des cas. Les patients sont au stade 5 de Tanner dans 35 % des cas, au stade 4 de Tanner dans 24 % des cas, au stade 3 de Tanner dans 16 % des cas et au stade 2 de Tanner dans 6 % des cas. Nous avons perdu de vue 6 patients (19 % des cas).

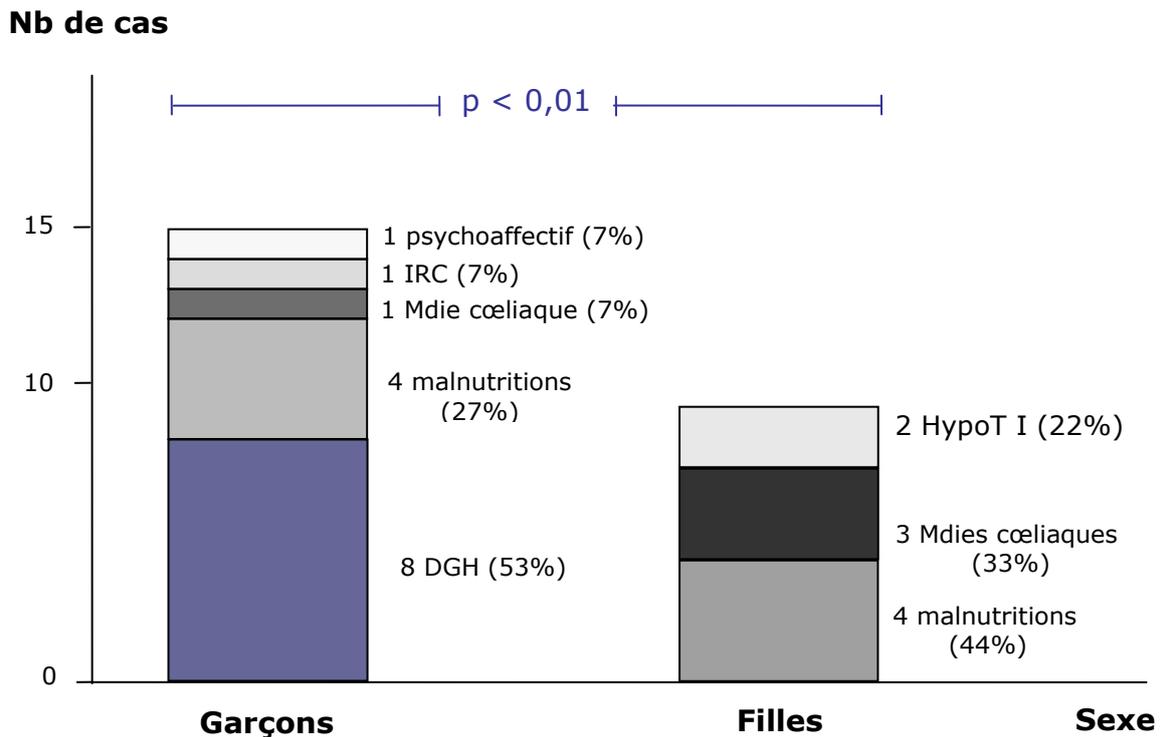


Fig. 23 Répartition étiologique des retards de maturation secondaires (hypogonadismes fonctionnels) en fonction du sexe.

DGH: Déficit en GH, IRC: Insuffisance rénale chronique, Mdie: Maladie, HypoT I: hypothyroïdie primaire.

7.3.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques fonctionnels secondaires à une Endocrinopathie

7.3.1.1. Déficit en Hormone de Croissance (GH)

Le déficit isolé en GH a touché 8 patients masculins, il constitue 33 % de l'ensemble des HHF secondaires et 53 % de l'ensemble des HHF secondaires masculins. Les tableaux XL.a et XL.b exposent, respectivement, les caractéristiques cliniques, hormonales et évolutives du déficit en GH.

7.3.1.2. Hypothyroïdies primaires

Le tableau XLI décrit le profil clinique et paraclinique caractérisant 2 cas féminins d'hypothyroïdie primaire, constituant 8 % des HHF secondaires.

Tableau XL. a : Caractéristiques cliniques et paracliniques des 8 déficits en GH isolés masculins

Obs (n°)	Age (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	RAo (an)	Stade de Tanner	V3 testicule (ml)	Anomalies associées
1	14,5	126 (> -4DS)	16,8	5	1	Crypt	- RCIU + RDPM - Micropénis - TDM : STV
2	15	140 (> -3DS)	17,9	2,5	1	1,95	- RCIU + SF + RDPM - Epilepsie + Dépakinémie N - IRM+TDM hypophysaires normales
3	15	140 (> -3DS)	15,4	4	1	2,6	- IRM normale - BI normale
4	15	136 (-4DS)	14,9	6	1	3,9	- B-Thalassémie mineure sous folate - BI normale - TDM normale
5	15	142 (-3DS)	15,5	3	2	4,5	- IRM normale - Ac anti-trang + BI: RAS - ATCD de TRT court par la GH
6	16	141 (-4DS)	16	4,5	1	1,56	- IRM normale
7	16	146 (> -3DS)	15,5	3,5	1	3	- TDM normale - BI normale
8	18	148 (> -4DS)	16	6	2	4	- RCIU + SF - Microcéphalie - Palais ogival - ATCD : TRT court /GH - TDM: Signes discrets de crâniosténose - BI normale

Patients n° 1, 3-8 ont un déficit pondéral (BMI < 5° percentile). Les n° 3,5,8 étaient mis sous régime sans gluten. ATCD : Antécédents, BI : Biopsie intestinale, Crypt : Cryptorchidie, RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin, RDPM : Retard de Développement Psychomoteur, SF : Souffrance Fœtale, TRT : Traitement, V3 : Volume.

Tableau XL. b : Caractéristiques hormonales et évolutives des 8 déficits en GH isolés masculins

Obs (n°)	Testo (ng/ml)	FSH/LH (mUI/l)	Pic de GH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	TRT subit	Evolution sous TRT
1*	Ind	< 0,1	0,48	-	GH TRT mal suivi	T. 156 cm/10ans T. prédite 163 cm Stade 5/Tanner
2	0,16 Pic/hCG 6,24	1,31/1,15	0,13	86	GH Androgènes	T. 162 cm/4 ans T. prédite 159 cm Stade 4/Tanner
3*	0,21	2,4/1,15	0,64	72,1	GH Androgènes	T. 163 cm/4 ans T. prédite 159 cm Stade 4/Tanner
4	Ind	0,65/0,13	0,23	37,8	GH	T. 173 cm/4 ans T. prédite 173 cm Stade 5/Tanner
5*	2,32 Pic/hCG 15	0,8/0,9	0,72	107	GH Androgènes	T. 166 cm/5 ans T prédite 171 cm Stade 4/Tanner
6	0,76	2,42/1,4	0,31	182	GH Androgènes	T. 160 cm/3 ans T prédite 169 cm Stade 3/Tanner
7**	0,47	0,58/0,82 Pic/LH 11,32 Pic/FSH 1,60	3,7	215	GH	T. 153 cm/1an T prédite 170 cm Stade 3/Tanner
8	3,15	2,86/1,41	0,72	107	GH	T. 162 cm/ 4 ans T prédite 159 cm Stade 5/Tanner

*Test de stimulation de la GH de contrôle positif pour les patients 3 et5, négatif pour le patient 1

** Il a bénéficié d'un test au LHRH

IGF-1 bas par rapport à l'âge osseux pour les patients n° 2, 3, 4, 5 et 8 (taux normal = 111-996 ng/ml).

Les axes corticotrope et thyroïdienne sont normaux, à l'état basal, pour tous les patients.

GH : Hormone de croissance, Ind : Indéetectable, TRT : Traitement.

Tableau XLI : Caractéristiques cliniques et paracliniques de l'HHF lié à une Hypothyroïdie primaire chez 2 filles

Obs n°	1	2
Age (an)	18	15
Antécédents	-	Diabète sucré type 1 HbA1c 8 % (A l'âge de 8 ans)
RA0 (an)	7.5	2
Taille (cm)	137 (> -5DS)	150 (-2DS)
BMI (kg/m ²)	29.2	22.2
Stade de Tanner	S1 à gauche S2 à droite	S 4
FT4 (pmol/l)	2,6	0,56
TSH (µUI/ml)	190	49
Cortisol ng/ml	101,3	190
PRL ng/ml	57,31	11,2
Imagerie	EG: Thyroïde atrophique TDM: macro-adénome hypophysaire de 20 mm en clos	EG: goitre hypoéchogène
Bilan auto-immun	Ac anti-TPO < 10 UI/ml	Ac anti-TPO > 1000 UI/ml HLA Classe I A2 A19 B12 B- Classe II DR4 DR11 DQ7 DQ8 DR52
Evolution sous traitement	2 ans de suivi sous L-Thyroxine 66 kg/146 cm Stade 3 de Tanner PRL : 9,69 TSH : 2,12 TDM à 1 an : Pas d'Adénome T prédite 157 cm	8 ans de suivi sous L-Thyroxine + Insuline 56 kg/154 cm TSH : 1,86 Ménarches ++ T cible + prédite : 155 cm
Diagnostic	Thyroïdite atrophique Adénome thyroïdien fonctionnel	Thyroïdite d'Hashimoto Diabète sucré type 1

Ac : Anticorps, EG : Echographie, RAo : Retard de l'âge osseux, T : Taille.

7.3.2. Hypogonadismes hypogonadotrophiques fonctionnels secondaires à une maladie générale

7.3.2.1. Causes nutritionnelles

Parmi les 125 patients de notre série, 37 sujets (30 % des cas) présentent un BMI faible pour la taille et pour l'âge, dont 34 avec retard statural associé (27 % des cas de la série et 92 % des sujets à BMI faible).

La carence nutritionnelle par défaut d'apport est diagnostiquée chez 20 patients, soit 16 % de la série.

La carence nutritionnelle est reconnue comme la cause du retard pubertaire chez 12 patients dont 7 filles et 5 garçons, elle constitue 10 % des cas de la série et 50 % des cas de RM secondaires. Les cas sont exposés sur les tableaux XLII.a et XLII.b.

Les 12 cas de malnutrition se répartissent en :

- maladies cœliaques, 4 cas (17 % des HHF secondaires),
- malnutritions par défaut d'apport, 6 cas (25 % des HHF secondaires) dont 3 avec anémie carencielle,
- anémies ferriprives par défaut d'apport, 2 cas (8 % des HHF secondaires).

La figure. 24.a et 24.b montrent la présentation radiologique d'une maladie de Chiari type I et d'une syringomyélie cervico-dorsale découverte chez la patiente n° 7.

7.3.2.2. Autres

Nous comptons également, parmi le groupe des HHF secondaire, 2 cas masculins dont les caractéristiques cliniques et paracliniques sont résumées dans le tableau XLIII. Il s'agit de :

- Une Insuffisance rénale chronique : Renal-Coloboma Syndrome (n°1)
- Un Nanisme psychoaffectif (n°2).

Tableau XLII. a : Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des cas de malnutrition chez les filles.

Obs n°	Diagnostic	Age civil (an)	RAo (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	Associations	Evolution sous TRT
1	Mdie. cœliaque	17	4,5	141 (-4DS)	16,7	DS type 1 mal contrôlé (A l'âge de 7 ans)	Perdue de vue
2	M.die cœliaque	15	6	123 (> -6DS)	16,6	-	1 an de suivi T : 132 cm S2/Tanner
3	Mdie. cœliaque	15	4	136 (> -4DS)	17,4	-	8 ans de suivi T finale 156 cm T prédite 154 cm Bien réglée
4	MDA	17	6,5	140 (-4DS)	15,5	Giardia intestinalis Anémie* sévère	Perdue de vue
5	MDA	14	6,5	133 (-4DS)	12,5	Giardia intestinalis Anémie** sévère	Perdue de vue
6	MDA	16	5,5	141 (-4DS)	15	-	1 an S2/Tanner Perdue de vue
7	MDA par Anorexie	14	4	131 (-4DS)	14,2	M. Chiari I Syringomélie Epilepsie	Adressée à la neurochirurgie Perdue de vue

La maladie cœliaque a été recherchée par Biopsie Intestinale (BI) pour toutes les malades.

Les patientes 4 & 5 sont victimes de maltraitance.

Syndrome de malabsorption chez la n° 1, 2, 4 & 5

Toutes les malades ont un déficit pondéral sauf la n° 3

* Hb 7g/dl + fer sérique 28 µg/100ml + CST 8 %. ** Hb 8 g/dl + fer sérique 6 µg/100ml + CST 1,76 %

CST : Coefficient de saturation de la transferrine, DS: Diabète sucré, MDA: Malnutrition par Défaut d'Apport, Mdie : Maladie, T : Taille, TRT : Traitement.

Tableau XLII. b : Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des cas de malnutrition chez les garçons.

Obs n°	Diagnostic	Age civil (an)	RAo (an)	Taille (cm)	BMI (kg/m ²)	Associations	Evolution sous TRT
8	Anémie chronique	16	4	145 (-4DS)	19	-	4 ans de suivi/TRT T: 165 cm T prédite 172 cm S4/Tanner
9	Anémie chronique	16,5	4	150 (> -3DS)	18,2	-	3 ans de suivi/TRT T: 166 cm T prédite 180 cm S4/Tanner
10	Mdie cœliaque	17	2,5	137 (> -6DS)	17	-	9 ans de suivi/TRT T finale 166 cm T prédite 175 cm T cible 172 cm BMI : 19 S5/Tanner
11	MDA	16	5	151 (-3DS)	15,8	β-Thalassémie mineure BI normale	Perdue de vue
12	MDA Anémie chronique	18	5,5	150 (-4DS)	15,6	Dandy Walker variant* RCIU + SF RDPM Hb 10,3 g/dl Fer sérique 0,2 mg/l Ferritine 109 ng/ml Électrophorèse/Hb N BI normale IGF-1 < 25 ng/ml Testo/hCG négatif	5 ans de suivi/TRT T : 167 cm BMI 17 T prédite 174 cm T cible 162 cm S5 /Tanner IGF-1:421 ng/ml Pic de Testo/hCG 10 ng/ml

Anémie chronique depuis au moins 3 ans, symptomatique, ferriprive par défaut d'apport avec un Hb : 9-10 g/dl

Les patients n° 10, 11,12 présentent un déficit pondéral

Maladie cœliaque : Atrophie villositaire subtotale/BI + Ac anti-Endomysium et anti-gliadine positifs (> 1/10 et 163,7 UR/ml respectivement)

*Dandy Walker variant : Hydrocéphalie tri-ventriculaire communicante non active + Agénésie partielle du vermis + Méga-grande citerne communiquant avec le 4^{ème} ventricule

Hb : Hémoglobine, MDA: Malnutrition par Défaut d'Apport, Mdie: Maladie, S: Stade, T: Taille, Testo: Testostérone, TRT: Traitement.

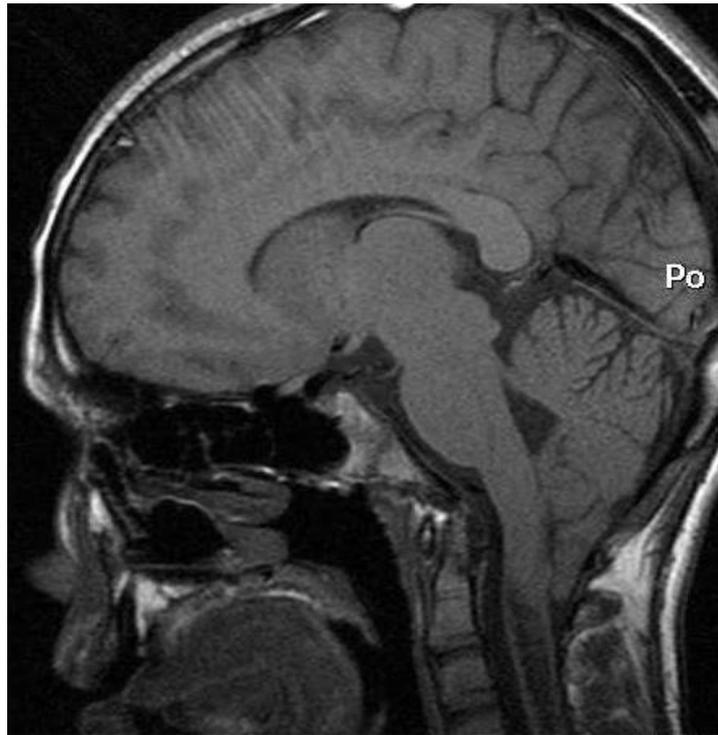


Fig. 24.a IRM. Anomalie de Chiari type I. Engagement vers le bas des amygdales cérébelleuses à travers le trou occipital, comblant la grande citerne.



Fig. 24.b. IRM. Syringomyélie cervico-dorsale C2-D8. Cavité intra-médullaire cervico-dorsale fine et aplatie, amincit le canal médullaire, du même signal que le LCR.

Tableau XLIII : Caractéristiques cliniques et paracliniques des cas d'HHF masculin secondaire à d'autres causes générales

Obs (n°)	1	2
Age (an)	15	16
Antécédents	Consanguinité familiale Maladie cœliaque sous régime Cas similaire chez un cousin	Epilepsie sous traitement Choc psychoaffectif et émotionnel (Décès du père) Vie conflictuelle avec sa famille Syndrome de la mère autoritaire
Taille (cm)	126 (> -4DS)	141 (-4DS)
BMI kg/m ²	15 (< 5° centile)	18 (10° centile)
RAo (an)	6,5	3
OGE	Testicules 2,86 ml	Testicules 1,98 ml
Stade/Tanner	1	1
Associations	Visage arrondi + Nez empâté Hypertélorisme clinique Fente labio-vélo-palatine unilatérale droite Colobome irien et papillaire Membrane pupillaire embryonnaire persistante Agénésie rénale droite Dilatation des voies pyélo-calicielles et urétérale gauches Reflux vésico-urétéral gauche actif stade IV de Mollard	Périmètre crânien à -2 DS TDM + IRM hypophysaires et cérébrale sans anomalies
Axe somatotrope	Pic de GH/clonidine : 18.1 ng/ml IGF1 = 261 ng/ml	Pic de GH/Hi : 10,7 ng/ml
Bilan général	Clairance de créatinine : 44.49 ml/min FNS : 11,4 g/dl d'hémoglobine Fer sérique : 0.55 mg/l Infections urinaires à répétition	Dépakinémie normale
Evolution	Confié au chirurgien urologue Antibiothérapie au long cours Calcithérapie + vitamine D Suivi 1 an : Stade 1 de Tanner Perdue de vue	Psychothérapie individuelle et familiale Androgènes à faible doses transitoire Suivi de 3 ans : Taille 160 cm Stade 4 de Tanner Taille prédite : 160 cm
Diagnostic	Renal-Coloboma Syndrome	Nanisme psychoaffectif

Test/LHRH du patient n°2 : pic de LH à 8.1 mUI/ml, pic de FSH à 1.3 mUI/ml.

7.3.3. Retard constitutionnel de la croissance

Nous rapportons 7 cas de RCC, il s'agit d'une fille et de 6 garçons. Le groupe constitue près de 6 % de l'ensemble des patients de la série et près de 22 % des hypogonadismes fonctionnels.

7.3.3.1 RCC de la fille

Elle est âgée de 14 ans, mesure 136 cm située à -4 DS, le poids est faible pour la taille (BMI de 14.7 kg/m²). Elle est au stade 1 de Tanner, son âge osseux est de 10,5 ans.

Elle a gagné 7 cm de taille après 1 an de traitement par de faibles doses d'œstrogènes.

Les ménarches se sont installées 2 ans après l'arrêt du traitement. La taille définitive est de 160 cm (gain total de 24 cm en 5 ans de suivi) tout en gardant un poids faible pour la taille. Sa taille cible est de 159 cm et sa taille prédite à partir de son âge osseux est de 152 cm.

7.3.3.2 RCC des garçons

Le tableau XLIV résume les caractéristiques cliniques et évolutives du RCC masculin.

L'exploration hypophysaire de base est revenue normale. La réponse à la stimulation de la GH est positive dès le 1^{er} test chez 4 patients dont avec un pic à 8 ng/ml et après un 2^{ème} test combiné (Glucagon-Propranolol) chez 2 autres (n°3 et 4) avec un pic de GH de 32 et 20.7 ng/ml respectivement. L'IGF-1 pratiqué chez 3 patients (n° 1, 3 et 5) est revenu normal (254, 170, et 348 ng/ml).

Nous avons comparés les données cliniques et paracliniques du groupe RCC avec les 12 cas du groupe HHE isolé, la différence est retrouvée statistiquement significative pour les paramètres suivants :

- L'âge civil : 15 ans ± 1 pour le RCC vs 22 ans ± 4.8 pour le HHE (p < 0,05),
- La taille : 142.2 ± 5.9 cm pour le RCC vs 165.83 ± 15 cm pour le HHE (p < 0,001),
- Le niveau pubertaire, il est atteint chez 2 patients sur 6 du groupe RCC contre 11 cas du groupe HHE (p < 0,01).

Tableau XLIV : Caractéristiques cliniques et évolutives des patients avec Retard constitutionnel de la croissance masculin

Obs n°	1	2	3 *	4	5	6
Age (an)	14,5	14,5	14,5	14,5	16	17
Antécédents	Enurésie I Cryptorchidie	RP chez le père	Maladie cœliaque	Petite taille familiale	-	-
RA0 (an)	3	4	2,5	2,5	2,5	4
Taille (cm)	139 (-3DS)	148 (-2DS)	136 (-3DS)	139 (-3DS)	149 (< -4DS)	157,5 (< -3DS)
BMI (kg/m ²)	18	17,12	16,3	16,6	18	18
V3 testiculaire (ml)	2,86	3,12	3,64	1,56	4	4,9
Testostérone (ng/ml)	0,28	0,29	0,3	0,18	2,9	2,5
Taille cible ¹ (cm)	172	177	167	171	166	173
Taille prédite ² (cm)	167	180,8	163	167	165	178
TRT/Testo (6 à 12 mois)	+	+	-	+	-	-
Evolution après un an de suivi	39kg 145 cm Stade 2 (Tanner)	42 kg 153 cm Stade 2 (Tanner)	29kg 140 cm Stade 2 (Tanner)	36,5 kg 147 cm Stade 2 (Tanner)	50 kg 152 cm Stade 3 (Tanner)	45 kg 161 cm Stade 3 (Tanner)
Evolution après 5 ans de suivi	168 cm Stade 4 (Tanner)	175 cm Stade 5 (Tanner)	155 cm Stade 5 (Tanner)	168 cm Stade 5 (Tanner)	-	-

(1): calculée à partir de la taille des parents, (2): calculée à partir des tables de Bailey et Pineau.

* Biopsie intestinale de contrôle normale

Ao: Age osseux, Enurésie I: Enurésie primaire, TRT: traitement, Testo: Testostérone.

7.4. AMENORRHEES PRIMAIRES

Le groupe des aménorrhées primaires renferme 5 cas sans ambiguïté sexuelle, constituant 4 % de la série et un cas d'ambiguïté sexuelle par hyperplasie congénitale des surrénale.

7.4.1. Aménorrhées primaires sans ambiguïté sexuelle

L'enquête étiologique de 5 patientes a aboutit au diagnostic de 2 aménorrhées répondant aux œstroprogestatifs et de 3 aménorrhées sans réponse au même test hormonal. Les présentations, clinique, hormonale et morphologique sont exposées dans le tableau XLV.

7.4.1.1. Aménorrhées primaires avec test aux œstroprogestatifs positif

Le bilan hormonal gonadotrope a permis de révéler :

- Un hypogonadisme hypogonadotrophique sur selle turcique vide rattaché à une hypophysite auto-immune et associé à une thyroïdite d'Hashimoto. Le profil clinique et biologique est présenté dans le tableau XXXVIII (patiente n°1, page 173) du groupe 2 des IAH.
- Une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle sur obésité morbide (n° 4 du tableau XLV). Après quelques séances d'éducation nutritionnelle et sociale, la patiente a perdu 7 kg en 6 mois, et a retrouvé des cycles réguliers sous progestatifs du 16 au 25 jour du cycle.

7.4.1.2. Aménorrhées primaires avec test aux œstroprogestatifs négatif

Le bilan hormonal gonadotrope des 3 autres patientes correspondant au stade 5 de Tanner. Leur profil clinique et paracliniques est résumé dans le tableau XLV. Il s'agit :

- de deux cas de synéchie utérine infectieuse (n° 2 et 3), et
- d'un cas de syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hausen (MRKH).

7.4.2. Aménorrhée primaire avec ambiguïté sexuelle

Il s'agit d'un seul cas d'ambiguïté sexuelle 46 XX par hyperplasie congénitale des surrénale (HCS) par bloc enzymatique en 21 hydroxylase dont la présentation clinique et paraclinique est résumé dans le tableau XLVI.

Tableau XLV : Caractéristiques clinique et paracliniques des 4 cas d'Aménorrhée primaire sans ambiguïté des organes génitaux

Obs n°	1	2	3	4
Age (an)	26	18	18	18
Antécédents	–	Opérée pour infection uro-génitale sévère à l'âge de 7 ans	3 cas familiaux de TBC	Macrosomie Choc psychoaffectif Conflit familial
Taille (cm)	155	164	160	162
BMI (kg/m ²)	20	24,4	23,4	43
Œstradiol (pg/ml)	49	142,2	55,5	65,48
FSH (mUI/l)	6,5	1,5	4,7	5,1
LH (mUI/l)	3,6	1,4	3,86	3,5
FT4 (pmol/l)	–	13	–	10,5
TSH (μUI/ml)	2,95	1,13	0,88	5 et 6,73
Cortisol (ng/ml)	–	–	–	Base 98,4 Freinage min 4,7
PRL (ng/ml)	10,2	9,35	13,66	13,55
Ovaires	N	N	N	P
Utérus	Hypoplasique Canal vaginal rétréci	Hypoplasique Remaniement/Endomètre Synéchie utérine + Obstruction tubaire ²	Hypoplasique	52x19 mm
Anomalies associées	AGR dte, Rein G augmenté de taille ¹	Rein G atrophique Rein Dt augmenté de taille Fonction rénale G très altérée ³ Cl créatinine 82 ml/min	Pas de TBC évolutive	Boulimie Stéatose/Foie Thyroïde légèrement hypo-échogène IRM normale FO normal
Diagnostic	MRKH	Synéchie utérine infectieuse	Synéchie utérine tuberculeuse	Am I hypothalamique fonctionnelle + Hypothyroïdie primaire fruste ?

(1) Echographie + UIV, (2) Hystérosalpingographie, (3) Scintigraphie rénale

AGR dte : Agénésie rénale droite, Cl : Clairance, G : Gauche, FO : Fond d'œil, P : Présent mais la taille non précisée, N : Normal, TBC : Tuberculose, UIV : Urographie intra-veineuse.

Tableau XLVI : Présentation clinique et paracliniques de la patiente avec HCS par bloc en 21 Hydroxylase

Age (an)	17
Sexe civil/Sexe d'élevage	Féminin/Masculin
Antécédents	Syndrome de perte de sel à la naissance Arrêt de l'hydrocortisone depuis plusieurs années Consanguinité parentale au 1 ^{er} degré 1 cas similaire chez un frère décédé
Comportement social & vestimentaire	Masculin
Présentation clinique	Taille 157 cm (-1DS) Aspect trapu Hypotension artérielle Mélanodermie + Virilisme OGE au stade 3 de Prader
Cortisol (µg/dl)	4,43
ACTH (pg/ml)	124 et 208 (N < 46)
17OHP (ng/ml)	129,86 (N= 0,16-1,1)
SDHEA (µg/ml)	243,5 (N= 2,3-11)
Oestradiol (pg/ml)	Undetectable
Testosterone (ng/ml)	4,71 (N = 0,04-0,4)
LH / FSH (mUI/l)	< 0,10 / < 0,10
HLA	Classe I : A19 (30) – A B27 - B37 Classe II : DR3 - DR DQ2 - DQ DR52
Caryotype	46 XX
Echographie abdominale	Hypertrophie surrénalienne bilatérale (27x18 mm) Cavité vaginale de 26 mm de long Ebauche utérine (languette) Ovaires non visualisés
Evolution	Prise en charge chirurgicale refusée par les parents La patiente et la mère revendiquent le sexe masculin Perdue de vue

7.5. HYPOGONADISMES ASSOCIES A DES PATHOLOGIES PARTICULIERES

Nous avons retrouvé, à l'interrogatoire ou lors des explorations, 54 pathologies associées à la cause principale du retard pubertaire.

Le tableau XLVII regroupe les pathologies associées aux causes du retard pubertaire des patients de notre série.

Nous signalons, par ailleurs, la présence d'énurésie primaire chez 6 patients, présentant :

- 2 syndromes d'interruption de la tige,
- un cas de retard constitutionnel de la croissance,
- une anorexie associée à une syringomyélie, maladie de Chiari de type I et épilepsie,
- un déficit en GH sur selle turcique vide,
- une malnutrition associée à un Dandy Walker variant.

Tableau XLVII : Principales pathologies associées aux causes du RP de la série

PATHOLOGIE	Cas	PATHOLOGIE	Cas
Maladie cœliaque ¹	7	Diabète sucré ²	3
Thyroïdite d'Hashimoto ³	2	Traumatisme crânien	6
Basedow	2	Epilepsie évolutive	5
Hypothyroïdie fruste	1	Paralysie faciale	2
Béta-Thalassémie mineure sous Folate	2	3 Malformations	1 Mdie de Chiari + SML 1 CIV 1 Embryo-fœtopathie rubéolique
Syndrome de Danky walker variant	1	Malnutrition/défaut d'apport ⁴	20

(1) en rapport avec 2 IAH/STV + 1 SITP + 1 syndrome associant HHE, Rétinite pigmentaire, Surdité + 1 IRC/syndrome polymalformatif + 1 HHE + 1RCC.

(2) en rapport avec 1 syndrome de Turner 45X0 + 1 hypothyroïdie par thyroïdite de Hashimoto + une maladie cœliaque

(3) En euthyroïdie biologique, (4) jugée sur l'enquête alimentaire et le BMI.

CIV : Communication interventriculaire, Mdie : Maladie, SML : Syringomyélie

7.6. DESORDRES DE DEVELOPPEMENT SEXUEL (DSD)

Les anomalies de développement et de la différenciation sexuelle sont représentées par 30 patients de la série dont la répartition figure sur le tableau XLVIII. Le caryotype a été réalisé chez 24 d'entre eux.

L'hypogonadisme périphérique est retrouvé dans 90 % des patients et la dysgénésie gonadique dans 63 % des cas.

Tableau XLVIII : Catégorisation des DSD basée sur le consensus de Chicago 2006

Catégories des DSD	Nb	%
Anomalies du chromosome sexuel		
45,X Syndrome de Turner et ses variants	11	37
Phénotype turnérien sans caryotype	2	7
46, XX DSD		
A. Excès en Androgènes		
HCS par Déficit en 21-Hydroxylase	1	3
B. Désordres de développement ovarien		
Dysgénésie gonadique pure	1	3
Dysgénésie gonadique + phénotype turnérien*	1	3
Dysgénésie gonadique + Syndrome de Bardet Biedl	2	7
C. Aplasie/Hypoplasie des canaux de Muller		
	1	3
46, XY DSD		
A. Désordres de développement testiculaire		
Dysgénésie Gonadique	2	7
Syndrome de régression testiculaire	5	17
B. Désordres de synthèse ou d'action des androgènes		
Déficit des récepteurs de LH (Hypoplasie des cellules de Leydig)	1	3
Déficit de l'action des androgènes		
Insensibilité complète aux androgènes (syndrome de Morris)	1	3
Insensibilité partielle aux androgènes	2	7
TOTAL	30	100

* Intérêt de la biologie moléculaire

8. BILAN DE RETENTISSEMENT

8.1. Retentissement psychosocial

Nous avons pu évaluer le comportement psychosocial de 104 patients (52 élevés comme filles et 52 élevés comme garçons).

Les problèmes psychosociaux sont observés chez 40 malades (38,5%), âgés de 18 ± 4.5 ans (versus 18 ± 4.5 ans pour les patients à priori sans problèmes).

On compte, parmi ces patients, 20 garçons et 20 filles, âgés respectivement de 17.4 ± 5 ans et de 18 ± 3.87 ans.

Ils tolèrent très mal la différence avec leur pairs, ils se sous estiment, renfermés sur eux même, paraissent timides et ont peu de relations sociales. Ils s'opposent aux règles familiales, certains d'entre eux refusent la scolarisation et décident de quitter l'école de leur propre chef. Nous n'avons pas trouvé d'influence de l'âge ou du sexe sur la présence de ces problèmes. Il n'y a également pas de différence significative entre les différents groupes étiologiques.

Les malades sont souvent hyper-protégés par leurs parents, qui sont aussi angoissés que leurs enfants.

Pour ceux qui sont âgés de plus de 20 ans, 6 sujets manquent de maturité, et n'arrivent pas à prendre de décisions pour leur avenir. Une patiente a été contrainte de se marier, malgré son hypogonadisme périphérique pour divorcer au bout de quelques mois.

Ces problèmes psychosociaux ont nécessité une prise en charge spécialisée chez 12 patients :

- Parmi eux, 2 patients sont de petits délinquants avec tentative de fugue et idées suicidaires chez une patiente,
- Parmi eux, 10 patients ont présenté des signes alarmants de détresse psychologique avec un cas de tentative de suicide chez une patiente avec syndrome de Turner.

8.2. Retentissement éducationnel et vie professionnelle

Au moment de leur prise en charge :

- ✓ Les patients scolarisés sont au nombre de 70 dont 5 à l'école primaire,
- ✓ Les patients renvoyés de l'école sont au nombre de 42, 67 % d'entre eux ont été renvoyés au-delà de l'âge normal de la puberté (13 ans pour les filles et 14 pour les garçons), contre 33 % renvoyés avant l'âge pubertaire, la différence est significative ($p < 0,05$), mais sans différence entre les deux sexes,
- ✓ Les patients analphabètes sont 13 cas (10 filles et 3 garçons) dont 2 retardés mentaux francs.

Parmi les 70 sujets, encore scolarisés au moment de leur prise en charge, 42 trouvent des difficultés scolaires, soit 60 % d'entre eux (37.5 % de l'ensemble des 112 sujets instruits), sans différence entre les 2 sexes.

Les patients dont l'âge est ≥ 18 ans au moment de leur prise en charge et qui n'étudient plus sont au nombre de 29. Parmi eux, 20 sont des chômeurs et 9 seulement travaillent (un petit

commerçant, 2 ouvriers, 1 fellah, 1 menuisier, 1 technicienne en informatique, 1 aide-comptable, 1 vendeur et 1 serveur dans un café).

Durant leur suivi, 19 patients sont venus s'ajouter à la liste des renvoyés de l'école, ramenant le taux à 61 cas dont 47 renvoyés en âge normal de la puberté (77 %), cela constitue près de 54 % des 112 sujets initialement instruits. Parmi eux, 4 ont suivi une formation professionnelle.

Seuls 17 sujets ont pu accéder à l'université durant la période de suivi des patients.

Les patients qui ont eu des difficultés scolaires sont répartis en 25 IAH (93 % du groupe), 23 RM (74 % du groupe), 19 HHE (76 % du groupe), 14 HH (56 % du groupe) et 2 aménorrhées primaires (50 % du groupe). On compte parmi le groupe des HH, 7 cas de syndrome de Turner dont le problème s'est aggravé au lycée avec difficultés à maîtriser principalement les matières scientifiques.

La différence est retrouvée statistiquement significative entre le groupe HH et le groupe IAH ($p < 0,01$).

Le tableau XLIX compare les résultats scolaires des patients des 2 sexes en fonction de la pathologie responsable du RP, pouvant influencer ou non la scolarisation.

Ainsi nous avons cerné parmi les 112 sujets instruits :

- Les pathologies qui peuvent interférer avec une bonne scolarisation, les 65 patients qui en sont atteints rencontrent des difficultés scolaires dans 83 % des cas,
- Les pathologies qui n'influencent pas la vie scolaire sont au nombre de 47, les patients qui en sont atteints sont en difficulté scolaire dans 64 % des cas.

La comparaison entre ces deux catégories a révélé une différence significative ($p < 0,05$).

8.3. Pronostic statural

Chez les 59 filles, la taille prédite est :

- < 150 cm dans 46 % des cas (141.46 ± 1.73 cm),
- entre 150 et 160 cm dans 29 % des cas (154.4 ± 2.3 cm),
- ≥ 160 cm dans 25 % des cas (165.4 ± 4.2 cm).

Les filles qui auront une taille moins de 160 cm constituent 75 % des cas, cela concerne 18 HH, 9 RM, 9 IAH, 5 HHE et 3 aménorrhées primaires.

Les patientes qui auront une taille ≥ 160 cm représentent 25 % des cas les cas sont réparties en 8 HHE, 3 aménorrhées primaires, 2 HH, 1 RM, et 1 IAH.

Seul le groupe HHE féminin est différent des groupes HH ($p < 0.01$), RM et IAH ($p < 0,05$).

Chez les 60 garçons (en dehors des pseudohermaphrodismes masculins), la taille prédite définitive est :

- ≤ 160 cm dans 18 % des cas (154.8 ± 5.3 cm),
- entre 160 et 169 cm dans 33 % des cas (164.62 ± 2.82 cm),
- ≥ 170 cm dans 48 % des cas (177.4 ± 6.7 cm).

Tableau XLIX : Retentissement du retard pubertaire sur la scolarisation des 112 patients instruits des 2 sexes

Difficultés scolaires (DS)	F (nb)	G (nb)	Influence des causes du RP sur Scolarisation ^a (nb)	
			Influence	Pas d'influence
DS +	41	43	54	30
DS -	14	14	11	17
Total	55	57	65	47
p	NS		< 0,05	

(a) : causes dont le retentissement physique ou mental peut interférer avec la vie scolaire.
NS : Non Significative

Les garçons qui auront une taille < 170 cm représentent 51 %, répartis en 1 HH, 8 HHE, 11 RM et 11 IAH.

Les garçons qui auront une taille \geq 170 cm sont répartis en 3 HH, 10 RM, 9 HHE, et 7 IAH.

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 catégories.

La différence est significative entre les filles et les garçons dont la taille définitive sera < la moyenne normale ($p < 0,01$). Dans la catégorie des hypogonadismes périphérique, 90 % des filles auront une taille < la moyenne normale qui est de 163 cm et 20 % des garçons auront une taille inférieure à la moyenne normale qui est de 177 cm ($p < 0,001$).

Parmi les 125 patients, 23 ont déjà atteint leur taille définitive au moment de leur prise en charge. Il s'agit de 11 filles et de 12 garçons dont 6 PHM. La taille est < 160 cm chez 6 filles dont deux nanismes, elle est < 170 cm chez seulement 2 garçons dont un nanisme.

Enfin et quelque soit l'âge et le sexe, le pronostic statural est \leq 149 cm chez 28 patients (22 % de la série) dont 11 \leq 140 cm (9 % de la série).

VII. DISCUSSION

1. MODE DE RECRUTEMENT DES PATIENTS

L'orientation des malades est, en partie, motivée par l'existence de malformations ou d'ambiguïtés sexuelles. On déplore le faible nombre des malades (1 seule fille) orientés par le service de l'hygiène scolaire, qui a pour mission de dépister les problèmes de santé au près des élèves scolarisés.

Le recrutement des 5 patients, à un âge chronologique avancé, par le biais d'une expertise médicale reste anecdotique.

2. POPULATION ETUDIEE

Le CHU de Constantine reçoit des malades venant des autres villes de l'Est algérien où il y a pas ou peu de médecins spécialistes en Endocrinologie. La pratique des explorations hormonales y fait également défaut.

L'âge de nos patients est remarquablement avancé, dépassant les 18 ans chez 40 d'entre eux (32 %), 11 % sont de « vieux garçons et de vieilles filles » dont l'âge dépasse les 25 ans.

Les parents consultent plus précocement quand leur enfant est dysmorphique, malformé ou retardé mental. De plus, ils perdent beaucoup de temps entre les différents médecins qui n'arrivent pas à mettre une étiquette sur la pathologie en question.

Dans la majorité des cas les patients consultent plus tôt quand ils présentent un retard statural ou une petite taille, quelque soit le sexe ou la tranche d'âge. Une taille normale ou grande rassure le patient, son entourage et même le médecin traitant.

Ces anomalies dans la prise en charge des problèmes liés à la croissance et de la maturation pubertaire, ont compromis le pronostic de santé et psychosocial des patients. Une insuffisance dans la formation de nos médecins concernant la croissance pourrait expliquer en partie cette situation.

Le même problème est rapporté par Bhakhri & al, l'âge moyen des garçons est de 17.12 ± 3.42 ans (14-27 ans) et celui des filles de 16 ± 2 ans (14-22 ans), 3 garçons et 2 filles sont âgés de plus de 20 ans, soit 12 % de l'ensemble contre 38 % pour notre série (333).

Cette situation est exceptionnelle dans les pays développés, l'âge des patients est souvent ≤ 18 ans, même dans les séries les plus anciennes, datant des années 70 et 80 (135,169,334).

Le retard de prise en charge des enfants et des adolescents avec retard staturo-pondérale algériens est signalé par l'équipe de Fedala (184), le délai moyen entre la constatation du RS et la 1^{ère} consultation est de $4,17 \pm 3,29$ ans, il est de $4,9 \pm 3,5$ ans pour les garçons et de $3,1 \pm 2,7$ ans pour les filles avec une différence significative ($p < 0,005$).

Nous pensons qu'un système de dépistage précoce et efficace des troubles de la croissance devrait être mis en place, basé essentiellement sur une bonne communication entre les structures sanitaires et éducationnelles. L'effort devrait être axé, dans un premier temps, au niveau des unités de dépistage et de suivi en santé scolaire. Cela devrait conduire à mieux développer la formation médicale continue.

3. REPARTITION ETIOLOGIQUE GENERALE

Les travaux qui ont étudié les étiologies du retard pubertaire en général, sont peu nombreux. On trouve essentiellement dans la littérature les études qui traitent les différentes formes étiologiques.

La répartition étiologique du RP diffère selon la spécialité et la vocation du centre de recrutement. Les consultations d'endocrinologie pédiatrique ont plus de chance de recruter différentes formes étiologiques du RP, particulièrement les cas de retard de maturation. Alors que la proportion des RP vrais (organiques), augmentent considérablement dans les services non pédiatriques, comme le cas de notre service.

Notre série n'est pas très large, fort probablement par défaut de recrutement de malades avec retard de croissance constitutionnel (RCC).

Le RCC constitue la cause principale du RP dans les pays développés. Si l'on soustrait les cas de RCC parmi les séries étudiées et que nous avons comparées avec la notre, on se retrouve avec 110 cas pour la série de Sedlmeyer & al (334), 84 cas pour la série de Carel & Chaussain (169), 63 malades pour Pétrus & al (135) et 36 cas pour Bhakhri & al (333) contre 118 patients pour notre série. Nos résultats sont donc parfaitement comparables avec ceux de la littérature.

Il semble que le sexe soit un bon élément d'orientation étiologique. Selon notre étude lorsqu'une fille se présente pour un RP, il y a plus de chances de retrouver un hypogonadisme périphérique ($p < 0.01$), alors que la probabilité de diagnostiquer un hypogonadisme central organique ou fonctionnel est plus grande quand il s'agit d'un garçon ($p < 0.05$ et 0.01 , respectivement).

Nous trouvons le même résultat dans les travaux de Pétrus & al (135), et de Carel & Chaussain (169). Sedlmeyer & Palmert ont constaté une nette prédominance masculine dans les RCC et les hypogonadismes fonctionnels (334).

La répartition étiologique, en fonction du sexe, peut être influencée par la nature des activités du centre de recrutement et des objectifs des études réalisées.

Les RP d'origine organique (permanent) constituent moins des 3/4 de notre série, se rapprochant de celle de Carel & Chaussain (169), les auteurs n'ont pas expliqués l'absence de cas de retard de maturation (RM) parmi leurs malades. Par contre notre taux de RM est très proche de la série américaine (19 % contre 19,4 %), mais les causes sont plus diversifiées dans la série américaine (334).

La série indienne présente plus de maladies générales (64 % de l'ensemble), probablement en rapport avec la situation socioéconomique de la région étudiée avec prédominance des maladies nutritionnelles (333).

Pourquoi cette différence dans la répartition causale du RP et pourquoi le taux du RP fonctionnel, en particulier le RCC, est faible dans notre série ?

Nous pouvons émettre les hypothèses suivantes :

- Les critères de diagnostic du RP ne sont pas connus ou respectés par les médecins traitants, de telle sorte qu'ils ne sont orientés que les cas de RP franc, à partir d'un âge chronologique

certain. Dans de telles situations, les enfants concernés par le RP simple auront développé spontanément leur puberté, mais avec un décalage par rapport à leur contemporains. Ils échappent donc au dépistage des anomalies de la croissance pubertaire. L'orientation des cas de RCC de notre série à partir de l'âge de 14 ans, s'est faite après sensibilisation de certains de nos confrères sur l'intérêt de prendre précocement les RP.

- Le retard de la croissance staturo-pondérale et pubertaire est un fait attendu, un résultat inévitable devant toute maladie chronique.

Ce retard est considéré comme une fatalité : « Oui, mais c'est normal ! », ont répondu les médecins traitant que nous avons entretenus en abordant le problème de la croissance des enfants atteint de pathologies chroniques.

4. CARACTERISTIQUES ANAMNESTIQUES ETIOLOGIQUES

4.1. Antécédents familiaux

Le manque d'information pour tous les patients ne nous a pas permis d'optimiser nos résultats.

La proportion de la consanguinité dans notre série (35 %) se rapproche des données nationales, elle est de 38.8 % selon l'enquête menée par la fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche (FOREM) en 2007 qu'on peut consulter sur son site officiel. Elle est significativement présente chez les patients qui ont des cas similaires dans la famille (60 % des cas).

De toute évidence, La présence de consanguinité ou de cas similaires familiaux, particulièrement dans la fratrie, oriente vers une cause génétique ou héréditaire du retard pubertaire.

Nous n'avons pas pu étudier le retard pubertaire chez les parents de tous nos patients, les parents sont soit décédés, absents ou ayant oublié l'âge de leur puberté.

Plusieurs travaux ont signalé l'existence de RP parental parmi leurs patients, mais sans tirer de conclusion. C'est ainsi que Pétrus & al ont retrouvé la notion de RP chez les parents de 7 patients, il était 3 fois paternel et 4 fois maternel dont 2 en rapport avec un syndrome de Turner. Carel & Chaussain n'ont signalé que 38 cas de RP parental dans le groupe des 68 hypogonadismes centraux. Pour la plupart des auteurs, le retard pubertaire parental n'a de valeur d'orientation que pour les RP simples.

Sedlmeyer & al sont les premiers à avancer l'hypothèse de la prédisposition génétique dans l'hypogonadisme fonctionnel. Le taux du retard pubertaire familial est presque le double dans le RCC et les RM par rapport aux autres groupes étiologiques, avec 36 % de tendance au retard pubertaire et 24 % de RP diagnostiqué. La prédisposition génétique dans le RM est distincte de l'histoire de la maladie chronique en cause. Dans notre série, 19 % des RP d'origine fonctionnelle ont une histoire familiale positive, rejoignant les résultats de Sedlmeyer. Pour confirmer si une prédisposition génétique fait augmenter le risque de développer un hypogonadisme fonctionnel, d'autres études sont nécessaires.

4.2. Antécédents personnels

L'étude des antécédents périnataux a été basée sur l'interrogatoire des parents, complétée par les données du carnet de santé, s'il est disponible ou informatif. Nous avons recherché essentiellement le retard de la croissance intra-utérine (RCIU) et la souffrance fœtale (SF). Le RCIU a pu être vérifié chez seulement 51 malades par manque d'information. La SF reste non évaluée chez 22 patients.

Les conditions de vie périnatale peuvent avoir des conséquences, à des degrés variables de gravité, sur la santé ultérieure des individus. Léonhardt. M & al ont démontré qu'un retard de développement périnatal chez l'animal, induit par une restriction alimentaire chez la mère pendant le troisième trimestre de gestation et la lactation, provoque un retard pubertaire dans les deux sexes (335).

Une anamnèse détaillée, à la recherche d'anomalies périnatales ou de pathologies antérieures, économise souvent des explorations inutiles. C'est ainsi que nous sommes arrivés à rattacher un déficit en GH, chez un épileptique, à une souffrance fœtale lors d'un accouchement dystocique par forceps. Nous avons fortement suspecté un syndrome de Prader Willi, en traçant l'histoire de la maladie depuis la grossesse, chez 2 patients présentant un hypogonadisme central associé à une obésité et un retard mental.

L'existence d'un retard mental a une grande valeur d'orientation, puisqu'il permet de cerner la recherche étiologique. Malheureusement, seuls les cas de retard mental franc sont signalés ici (3 cas + 2 probables). Il n'existe pas, à l'échelle de la wilaya de Constantine, les moyens matériels nécessaires pour le calcul du quotient intellectuel. Les retards mentaux légers et modérés risquent donc d'échapper au diagnostic.

Selon une étude américaine, la prévalence du retard mental est de 2 à 3 %, touchant 1.2 millions d'adolescents; il peut s'associer à certaines anomalies telles que la trisomie 21, le syndrome de Willi Prader, ou le syndrome de l'X fragile, comme il peut être idiopathique (31).

4.3. Courbe de croissance

La seule source d'information sur la « cassure » de la courbe de croissance était l'interrogatoire des parents, aucune courbe de croissance n'a été retrouvée sur les carnets de santé. La cassure de la courbe de croissance reste donc une notion rapportée par les parents de nos patients.

L'étude de la courbe de croissance aide au diagnostic étiologique, une vitesse de croissance ralentie depuis la naissance plaide en faveur d'un RCC, alors qu'une cassure de la courbe de croissance, à un moment donné de la vie, signe un problème de santé. Dans notre série la différence est très significative entre les pathologies qui compromettent la croissance (maladies chroniques et insuffisance antéhypophysaire), et les hypogonadismes électifs qui ne sont habituellement pas associés au problème de retard statural ($p < 0,001$).

On trouve donc tout l'intérêt de reporter périodiquement le poids et la taille sur la courbe de croissance qui figure sur le carnet de santé, lors des consultations de l'hygiène scolaire ou du

médecin traitant. C'est le seul moyen qui permet de se rendre compte d'une éventuelle cassure de la courbe.

4.4. Evaluation du carnet de santé

L'informativité du carnet de santé de nos malades est jugée médiocre. A la naissance, le score d'Apgar est enregistré dans 64 % des cas, le poids est mentionné dans 73 % des cas, la taille dans 21 % des cas et le périmètre crânien dans 18 % des cas.

Le développement psychomoteur est totalement négligé, les mesures ultérieures des paramètres anthropométriques sont enregistrées pour 33 % des patients, essentiellement lors des 2 premières années de la vie.

Nous n'avons pas pu tracer la courbe de croissance, de façon objective, pour aucun de nos patients. L'interrogatoire des parents reste une source précieuse pour la récolte des informations.

L'équipe de Fedala a fait la même constatation, les paramètres auxologiques à la naissance ont été documentés dans 1/3 des cas pour la taille (33 %) et dans 2/3 des cas pour le poids (66 %) (184).

Nous sommes loin des résultats d'une étude française sur l'informativité du carnet de santé qui dévoile, tout de même, l'existence de nombreuses lacunes dans l'enregistrement des éléments de suivi des enfants : le score d'Apgar est inscrit dans 96 % des cas, l'âge de la position assise et de la marche sont enregistrés respectivement pour 91 % et 81 % des enfants. La courbe statur pondérale est tracée dans plus de 60 % des cas pour les nourrissons et dans 22 % des cas pour les enfants plus grands (336).

5. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ETIOLOGIQUES

5.1. Histoire de la croissance

L'évaluation de la croissance commence dès la naissance. Dans notre étude, nous n'avons pas pu évaluer cet aspect de la croissance pour tous les malades.

Le RCIU de nos patients a été retrouvé fortement associé au retard statural et aux causes congénitales et génétiques du retard pubertaire.

En Algérie, le RCIU est responsable du retard statural chez l'enfant et l'adolescent dans 3 % des cas (184).

Un retard de croissance qui débute en intra-utérin fait suspecter une infection, une origine placentaire, un syndrome génétique ou une anomalie chromosomique comme le syndrome de Turner. En effet la croissance intra-utérine dépend essentiellement des facteurs maternels et génétiques, la GH et les hormones thyroïdiennes n'ont pas un grand rôle, seuls les IGF-1 et 2 et la testostérone participent à la croissance prénatale chez le garçon (82).

Chez les patients avec antécédents de RCIU, le retard statural est retrouvé dans 10 à 15 % des cas (337). Le mécanisme du retard statural est mal connu, l'axe de GH-IGF-1 joue sûrement un rôle étiopathogénique, des anomalies du gène de l'IGF-1 entre l'exon 2 et 3 ont été

signalées (337). Les bénéfices du traitement par la GH constituent une preuve du rôle de l'axe GH-IGF-1.

Dans notre série, près de 85 % des patients avec microcéphalie présentent un syndrome génétique ou congénital, liée à une pathologie centrale dans 9 cas sur 13.

Elle est par ailleurs rattachée à une cause infectieuse chez le patient avec embryo-fœtopathie rubéolique (n°13 du Tableau VII.b, page 111). La microcéphalie du patient de la série, présentant un déficit en GH (n°11 du Tableau VII), semble isolée et non syndromique.

L'évaluation du périmètre crânien est indissociable de celle du poids et de la taille, son anomalie évoque un trouble du développement du système nerveux central. En effet, une microcéphalie fait partie d'un syndrome malformatif, congénital ou génétique. Elle peut être liée soit à une anomalie chromosomique autosomique, soit à un désordre tératogène, ou alors à une anomalie génique unique (désordre métabolique ou microcéphalie autosomique récessive) (82).

5.2. Données anthropométrique

Nous n'avons pas pu exprimer et comparer nos résultats en déviation standard ou en centiles à cause de l'inhomogénéité dans l'âge des patients, la comparaison de nos résultats ne peut être que qualitative.

Le choix des données du NCHS/CDC 2000 comme références pour l'interprétation de nos mesures anthropométriques est basé sur 2 arguments principaux :

- Les données sont validées par l'OMS, la population américaine est représentative de la population mondiale. L'évaluation anthropométrique durant l'adolescence est gênée par les importants changements qui surviennent dans la composition corporelle. Le comité d'experts de l'OMS recommande l'utilisation de la population de référence du NCHS, référence internationale de la croissance staturo-pondérale (19).
- Selon une enquête (sujet de thèse) menée sur 3 années scolaires (1996/1997, 1999/2000, 2001/2002) concernant le total de 36399 élèves de 6 à 16 ans, l'analyse des données anthropométriques (poids et taille) trouve des similitudes avec celle du NCHS/CDC 2000 (338). Le but de l'étude est de connaître l'état nutritionnel des élèves de la commune d'El Khroub,

Les données de notre série s'accordent avec les travaux publiés dans la littérature pour établir que le poids, la taille et le BMI sont des marqueurs performants de la maturation somatique. Le retard statural, intimement lié au retard pubertaire (70 % de l'ensemble de nos patients) est fréquemment associé au retard de maturation (RM), à l'insuffisance antéhypophysaire (IAH) et à l'hypogonadisme périphérique (HH). Le retard statural le plus sévère est retrouvé dans les groupes RM et IAH. Le retard statural est 3 fois plus profond dans le groupe RM par rapport au groupe HHE.

Hintz. RL pense qu'un retard de croissance dont le score est de -3DS et au-delà évoque fortement une pathologie sévère, alors qu'un score entre -2DS et -3DS est plus rassurant et peut nécessiter initialement une simple surveillance clinique de la vitesse de croissance, si aucune anomalie n'a été retrouvée à l'examen clinique (83).

Le poids est fréquemment normal dans l'hypogonadisme central électif (HHE) et dans le groupe HH, alors que le déficit pondéral est retrouvé plus fréquemment dans les groupes RM et IAH qui multiplie le risque relatif de la maigreur par 3 fois. Ces résultats expliquent pourquoi le retard statural est souvent associé au déficit pondéral chez nos patients.

Dans notre série, les garçons ont un BMI plus faible que les filles, cela peut s'expliquer de 2 manières :

- les garçons sont plus maigres que les filles dans la population générale,
- les causes du retard pubertaire qui s'associent au BMI faible sont plus fréquentes chez les garçons.

Le déficit pondéral dans le RM et IAH est fort probablement lié au problème de malnutrition, particulièrement élevée dans notre série.

Dans les maladies nutritionnelles, la perte pondérale précède le déficit statural, tandis que dans les maladies endocriniennes (syndrome de Cushing ou hypothyroïdie), on assiste à une prise de poids au même temps que la taille diminue (2,83,181). Par ailleurs, si la taille est plus affectée que le poids, on doit suspecter un déficit en GH surtout si le retard de croissance est harmonieux, ce déficit peut être isolé ou entrant dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire (82).

Plusieurs auteurs ont souligné le lien directe entre le poids et la maturation pubertaire, ils sont allés jusqu'à définir un seuil en de ça du quel les adolescents risquent de présenter un retard pubertaire. Boas & al ont démontré que les adolescents atteints de mucoviscidose ont plus de chance d'avoir un RP quand le poids est < 10^e percentile, la taille < 2^e percentile, le BMI < 25^e percentile et une fonction pulmonaire < 60^e percentile. L'association de ces éléments constitue un facteur prédictif important du RP avec une sensibilité de 70 %, une spécificité de 92 % et une VPP de 93 % (136).

L'équipe de Sedlmeyer (334) a trouvé également une différence très significative entre le retard de maturation par maladies chroniques et les hypogonadismes centraux et périphériques et cela pour le poids, la taille et le BMI ($p < 0,001$; $< 0,004$; $< 0,0007$ respectivement). Ces paramètres sont retrouvés plus faibles dans les RM.

Dans la série de Pétrus & al, et contrairement à notre série, quand la taille est normale, il s'agit de RM pour les 2/3 des cas et d'anomalies organiques pour le 1/3 restant, alors que le retard statural évoque soit un syndrome de Turner, soit un RM masculin ou un déficit en GH. Cette différence dans les résultats du RM est probablement due à l'absence des causes nutritionnelles et des situations de maigreur dans la série de Pétrus.

Dans les travaux de Carel & Chaussain (169), la différence est très significative entre la taille des HHE et celle du RM idiopathique ($160 \pm 1,5$ cm contre $151,3 \pm 1,9$ pour les garçons; $p < 0,005$ et $157 \pm 0,8$ cm vs $144,5 \pm 1,9$ cm pour les filles; $p < 0,01$ respectivement).

L'étude de l'envergure et du morphotype est aussi riche en informations pour aider au diagnostic étiologique. Dans notre étude, les données ont plus de valeur quand le patient est au stade 1 de Tanner, particulièrement pour l'envergure. Nous avons exclu de cette évaluation les patients traités par les hormones sexuelles, ils étaient au nombre de 9.

Une croissance harmonieuse est fréquemment retrouvée dans les groupes RM et IAH, alors que la macroskélie évoque fortement un HHE.

Dans notre série le morphotype infantile est intimement lié au retard de la croissance staturo-pondérale. On le trouve souvent dans les cas de RM et d'IAH, qui sont généralement de petite taille et maigres. Il est 2 fois plus fréquent dans le groupe RM que dans le groupe HHE.

Le morphotype gynoïde n'est pas automatiquement synonyme d'une imprégnation ostrogénique, il est plus fréquemment retrouvé dans le groupe HHE (sujets à poids normal ou en surpoids) et dans le groupe des hypogonadismes périphériques (sujets souvent de petite taille). Il constitue un élément clinique de diagnostic différentiel entre HHE et RM.

Dans la série de Pétrus & al (135), le morphotype gynoïde est également retrouvé parmi les sujets obèses, cependant la macroskélie n'est pas un élément d'orientation.

Un retard pubertaire chez un enfant de morphotype infantile, normoskèle, présentant un retard statural associé à une cassure de la courbe de croissance et à un déficit pondéral, a toutes les chances d'être en rapport avec un retard de maturation.

L'hypogonadisme hypogonadotrophique électif est habituellement associé à une taille normale ou grande, une macroskélie et un poids normal ou en excès.

Les données concernant le groupe des IAH sont intermédiaires entre les RM et les HHE.

Albanese A & al ont également trouvé qu'une taille normale ou grande par rapport à l'âge ou par rapport à la taille cible plaide en faveur d'un HHE surtout s'il est associé à un micropénis et une cryptorchidie (17).

Si les morphotypes, infantile et gynoïde, n'ont qu'une valeur d'orientation globale vers un groupe étiologique, le morphotype androïde est retrouvé dans notre série souvent associé à un état d'imprégnation androgénique. Il s'agit essentiellement d'hyperplasie congénitale des surrénales et des cas d'insensibilité périphérique aux androgènes.

5.3. Adrénarchie

Elle a été étudiée chez 117 patients de notre série, elle a été difficile à évaluer chez les malades traités par les hormones sexuelles et chez la patiente avec hyperplasie congénitale des surrénales.

Dans notre série, l'absence d'adrénarchie et celle de la gonadarchie sont associées chez 62 % des patients, l'adrénarchie est présente non suivie par une gonadarchie chez 38 % des malades.

Chez le sujet en bonne santé, l'adrénarchie apparaît en premier lieu, suivie par la gonadarchie, ces deux phénomènes sont indépendants. Cependant dans certaines situations pathologiques affectant les gonades et les surrénales, on note une dissociation complète ou partielle entre adrénarchie et gonadarchie.

Selon Martin D & al, une adrénarchie ou une pubarchie précoce est un signe de dysfonctionnement ovarien, il semble exister un certain feedback négatif sur les surrénales exercé par les ovaires, par le biais d'un facteur qui a une action suppressive directe ou indirecte sur l'adrénarchie (76).

Cette dissociation entre gonadarche et pubarche a été signalé par certains auteurs qui sont arrivés à la conclusion que l'adrénarche s'installe en dépit de l'absence de gonadarche dans les cas de dysgénésies gonadiques et les hypogonadismes centraux, alors qu'une gonadarche sans adrénarche est rencontrée dans l'insuffisance surrénale ou la puberté précoce (76).

Dans notre série, il semble que l'adrénarche clinique est un indicateur de maturation globale, son absence signe un réel problème de santé et de croissance générale tel qu'une maladie chronique ou un déficit antéhypophysaire multiple touchant essentiellement l'axe somatotrope et l'axe thyroïdienne. En effet, l'absence d'adrénarche a été retrouvée sensiblement fréquente parmi les patients avec retard statural et les patients en déficit pondéral, le risque relatif est 2,78 dans ce cas par rapport aux sujets à croissance staturo-pondérale normale.

La proportion des patients sans adrénarche est significativement plus importante dans les groupes RM et IAH. Cela est lié fort probablement à la diminution du SDHEA par déficit corticotrope fonctionnels (insuffisance surrénale deutéropathique) ou organique.

Par ailleurs, la présence d'adrénarche est plus fréquente chez les patients avec croissance normale, c'est le cas probablement pour les cas hypogonadisme central électif de notre série.

Palmert MR & al ont également retrouvé une corrélation modérée entre les taux de SDHEA et la taille ou la vitesse de croissance, alors qu'il n'y a pas de corrélation entre SDHEA et le poids, le BMI ou la surface corporelle (99).

Le lien entre adrénarche et gonadarche demeure obscur, les androgènes surrénaliens diminuent le taux du SHBG plasmatique, prouvant le rôle de l'adrénarche dans le tempo du processus pubertaire, en augmentant le taux de la testostérone libre circulante. Par ailleurs, l'installation d'une puberté précoce, chez les patients présentant une hyperplasie congénitale des surrénales et insuffisamment traités, avec persistance d'une sécrétion élevée d'androgènes surrénaliens, suggère que l'adrénarche a un effet activateur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique à la puberté (88,339).

5.4. Développement pubertaire

Stade pubertaire

Parmi les 125 patients, 7 % ont vu leur développement pubertaire provoqué par un traitement hormonal (œstroprogestatifs pour les filles, testostérone ± hCG pour les garçons) sans exploration préalable. Cette attitude, aux effets spectaculaires, n'a fait que repousser le problème avec même des difficultés d'interprétation de certaines données cliniques et risque de sous-estimation des résultats.

Le traitement était transitoire et bien avant leur prise en charge à notre niveau. Ces attitudes rendent compte de la méconnaissance du problème de la croissance pubertaire parmi nos confrères médecins; l'absence de retard statural les a, fort probablement, rassuré.

Plusieurs études font de la mesure du volume testiculaire une étape essentielle de l'examen. Des testicules atrophiques ou de petite taille évoquent fortement une cause organique du retard pubertaire.

Les résultats de notre série concordent avec ceux de la littérature, un volume testiculaire faible ou la présence de testicules hypotrophiques signent une atteinte organique. Nous avons également noté que l'IAH est liée au volume testiculaire le plus faible. Le volume testiculaire dans les hypogonadismes centraux organiques est de 1.68 ± 0.87 ml, contre $2,82 \pm 0.73$ ml pour les hypogonadismes fonctionnels (RM), la différence est hautement significative ($p < 0,0001$).

Le taux très faible du groupe des patients avec RCC ne nous a pas permis de le comparer avec les autres groupes.

Pétrus & al trouvent qu'un volume de 2,34 ml permet presque certainement d'éliminer une atteinte organique (135). Pour Carel & Chaussain (139), la différence est significative entre le volume des testicules des patients avec hypogonadisme hypogonadotrophique organique et celui des patients avec RCC (1.77 ± 0.26 ml vs 7.66 ± 1.47 ml, $p < 0,01$). Dans les travaux de Raverot & al, le volume testiculaire est plus petit dans les groupe kallmann et DAX-1 que dans le groupe des HHE isolés; le volume est respectivement de 2.8 ± 1 ml et 3 ml vs 3.7 ± 0.8 ml, $p < 0,05$ (340).

Le volume des testicules est essentiellement en rapport avec la croissance des tubes séminifères sous l'action de FSH. Durant les 3 premiers mois de la vie, gonadotrophines, testostérone et inhibine augmentent. L'inhibine est 2 fois plus élevée que celle de l'adulte et reste élevée durant la 1^{ère} année post natale; cela indique une augmentation du nombre des cellules de Sertoli. Ces dernières vont connaître une autre phase de croissance à la puberté où les spermatogonies vont subir une maturation avec début de la 1^{ère} méiose (130). La période de quiescence des testicules durant l'enfance n'est donc pas totale, les mêmes résultats sont retrouvés chez l'animal (341).

Micropénis ou Microphallus et Anomalies de la migration testiculaire

La présence de cryptorchidie et de micropénis est un bon signe d'organicité de l'hypogonadisme masculin. Dans notre série, la cryptorchidie est en faveur d'une origine organique (89 % des cas), représentant 38 % des hypogonadismes centraux organiques. Le risque relatif est de 1,65.

Le micropénis est retrouvé chez 25 % des garçons sans ambiguïté sexuelle, formant 36 % des hypogonadismes organiques. La cause est donc presque toujours organique avec un risque relatif de 7,5.

Nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature, Carel et Chaussain (169) signalent la cryptorchidie dans 68 % des cas et le micropénis dans 32 % des cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Plotton & al ont trouvé 19 % de cryptorchidie parmi les patients avec hypogonadisme central idiopathique (342), alors que Pétrus & al ont trouvé 8 % de cryptorchidie organique (135).

Il existe une forte liaison entre cryptorchidie et poids faible à la naissance. Cela suggère le rôle de l'environnement intra-utérin dans la différenciation et la fonction sexuelle. comme dans les situations d'exposition du fœtus masculin aux œstrogènes avec effets délétères sur la spermatogenèse et sur le poids des testicules, prouvés chez l'animal (44,128,130). L'exposition

aux estrogènes pendant la vie prénatale est un facteur incriminé dans la cryptorchidie, l'expression du gène de l'InsL3 par les cellules de Leydig du rat est inhibée par le diethyl stilbestrol (*in45*).

Ces constatations s'expliquent par le fait que La croissance pénienne et la descente testiculaire vers le scrotum sont deux processus androgéno-dépendant qui se produisent pendant la vie fœtale. Un défaut de production ou d'action des androgènes entraîne un cryptorchidisme et un micropénis. Cette situation se voit dans les anomalies du développement testiculaire, les déficits de synthèse de la testostérone ou de la DHT (déficits enzymatiques), les insensibilités aux androgènes, les défauts de stimulation hypophysaire (déficit en gonadotrophines) ainsi que toutes les causes d'hypogonadisme congénitaux ou entrant dans le cadre de syndromes génétiques.

D'autres facteurs, de nature anatomique (gubernaculum, épидидyme, pression intra-abdominal), hormonale (InsL3, AMH), peptidique (EGF, Calcitonin gene-related peptide), et environnementale (phytoestrogènes, pesticides) peuvent interagir, responsables d'anomalies de migration des testicules (*343*).

Nos résultats préliminaires, sur la fertilité des patients avec cryptorchidie, prouvent le rôle délétère de cette dernière sur la fertilité. Prise en charge tardivement, la cryptorchidie est également lié à un haut risque de développer un cancer testiculaire. Le risque relatif est 40 fois plus élevé par rapport à la population générale. Chez les patients avec cryptorchidie le risque relatif de développer un cancer est multiplié par 2,75 à 8, ce risque est plus élevé si la cryptorchidie est bilatérale, associée à d'autres anomalies génito-urinaires ou prise en charge au-delà de 10 ans (*343*).

Selon une étude lyonnaise (*340*), la cryptorchidie est un facteur de mauvais pronostic pour la fertilité : parmi les patients avec hypogonadisme central, seuls 50 % d'entre eux répondent au protocole d'induction de la spermatogenèse. Cette réponse est seulement retrouvée chez les patients avec hypogonadisme isolé sans anosmie. Aucun patient présentant un syndrome de Kallmann n'a répondu au traitement, à cause fort probablement de la cryptorchidie ($p < 0,04$). En effet, la cryptorchidie s'associe à un certain degré de mauvais développement des tubes séminifères qui ne contiennent que des cellules de Sertoli avec arrêt de la spermatogenèse, des micro-calcifications et parfois quelques tubes séminifères indifférenciés.

Les mécanismes de l'infertilité liée au cryptorchidisme sont multiples (*46,343*) :

1. Hyperthermie gonadique induite par la position abdominale prolongée,
2. Anomalies congénitales des voies séminales de mécanisme mal élucidé,
3. Anomalies spermatiques intrinsèques par exagération de phénomènes pro-apoptotiques au niveau des cellules spermatiques qui présentent des fragmentations pathologiques de l'ADN,
4. Autres lésions histologiques testiculaires avec diminution progressive du nombre de cellules germinales et notamment de spermatogonies et phénomène de dégénérescence des cellules de Sertoli. Au max on pourrait avoir le syndrome de « cellules de Sertoli seules.

5. Auto-immunisation anti-spermatozoïdes avec présence d'anticorps anti-spermatozoïdes dans le liquide séminale, qui pourraient provenir de l'exposition des spermatozoïdes au système immunitaire faisant suite à une rupture de la barrière hémato-testiculaire au cours de l'orchidopexie.
6. Lésions iatrogènes des testicules et des voies séminales, il s'agit d'ischémie par dissection des vaisseaux testiculaires lors de l'orchidopexie.

La découverte, à la naissance ou pendant les premiers mois de la vie, de cryptorchidie et de micropénis doit faire évoquer un déficit gonadotrope isolé ou associé à d'autres déficits hormonaux antéhypophysaires, des explorations hormonales s'imposent. De tels patients peuvent bénéficier d'un traitement transitoire par la testostérone (par voie rectale) qui permet un développement des organes génitaux (63). La 1^{ère} année de la vie du garçon offre une opportunité de diagnostiquer un déficit gonadotrope. En effet, pendant les 3 premiers mois de la vie, on assiste à une augmentation physiologique de la sécrétion de la testostérone, de l'inhibine et des gonadotrophines, les taux commencent à diminuer à partir du 6^{ème} mois pour atteindre les niveaux les plus bas, tels qu'ils sont retrouvés en pré pubertaire, à partir de 1 an (63-65). Cette fenêtre permet donc de faire le diagnostic différentiel entre RCC et hypogonadisme hypogonadotrophique, et de prévoir un traitement hormonal par les androgènes à l'âge normal de la puberté chez les patients atteints (64).

Malheureusement, tous nos patients ont échappé à ce moment crucial du dépistage précoce, la prise en charge de la cryptorchidie ou l'ectopie testiculaire est trop tardive avec un grand risque de stérilité et de néoplasie.

5.5. Syndrome dysmorphique et malformatif

Nous avons rencontré beaucoup de difficultés, principalement d'ordre sémiologique, dans la prise en charge des syndromes génétiques. Il nous a fallu des recherches personnelles pour donner un nom à certains signes. La principale difficulté a consisté à identifier les syndromes rares ou peu connus. En Algérie, il n'existe pas de compétences en matière de génétique médicale. Cette discipline, bien développée ailleurs, n'est pas encore proposée à nos étudiants en médecine, elle facilitera sûrement la tâche aux médecins praticiens qui prennent en charge des problèmes de santé d'ordre génétique.

Un syndrome dysmorphique et/ou malformatif ne fait que renforcer l'hypothèse d'une cause organique et génétique du retard de croissance, l'association des signes a une valeur d'orientation diagnostique.

En effet, les anomalies congénitales résultent essentiellement de mutations mendéliennes, d'anomalies chromosomiques et de mutations non mendéliennes dans 30 % des cas (345). La connaissance et l'identification des gènes responsables de malformations permettent de poser un diagnostic étiologique précis, d'établir un pronostic et un traitement adapté, ainsi que de planifier un traitement préventif grâce au conseil génétique, au dépistage anténatal ou précoce.

Les dysmorphies retrouvées dans notre série sont des anomalies mineures accompagnant souvent un syndrome malformatif. Certaines sont spécifiques, orientant vers un syndrome

particulier, comme dans le syndrome de Turner. Elles peuvent être de simples variantes structurales, sans conséquences d'ordre fonctionnel ou esthétique (19 % des retards de maturation de notre série présentent des dysmorphies discrètes). Selon Hoyme HE, elles sont rencontrées dans moins de 4 % de la population générale (82).

Les malformations congénitales constituent un problème de santé non négligeable, elles concernent 3 à 4 % des naissances aux USA avec 150.000 cas par an (345). Les malformations congénitales et les maladies génétiques sont responsables de mortalité et de morbidité, élevées au cours de l'enfance; la cause est souvent inconnue ou mal connue. Le projet du génome humain tend à cerner les gènes en rapport avec les syndromes malformatifs (218).

Malgré leur caractère congénital, les malformations de nos patients n'ont pas bénéficié d'un suivi ou d'un traitement adéquat. Les conséquences du retard de diagnostic de la LCH de la patiente turnérienne sont lourdes, elle présente un raccourcissement du membre inférieur gauche avec boiterie et hyperlordose en dessus de tout traitement chirurgical à court et à moyen terme.

5.6. Anomalies neurologiques

La céphalée chez l'enfant et l'adolescent est souvent pathologique, à ne jamais négliger, son exploration doit être systématique. Sa prévalence est estimée à 17.4/1000 dans la population d'enfants âgés de 10 à 17 ans (31). Le diagnostic de migraine est un diagnostic d'élimination, parmi nos 36 patients se plaignant de céphalées, nous avons pu rattacher le symptôme directement à une cause organique dans 47 % des cas. Il s'agit de selle turcique vide, d'hydrocéphalie, de craniopharyngiome, d'hypophysite, d'épilepsie et de syringomyélie avec une maladie de Chiari. Le diagnostic de migraine n'a été retenu que pour 1 patient âgé de 14 ans.

L'épilepsie est certes plus fréquente chez l'enfant, elle concerne 0,5 à 1 % des enfants de moins de 16 ans (346). Cependant, l'épilepsie est un signe peu spécifique indiquant seulement un dysfonctionnement cérébral sans valeur d'orientation vers un diagnostic précis.

Certaines anomalies neurologiques notées chez nos patients ont été d'une grande aide d'orientation diagnostic, c'est le cas du syndrome cérébelleux, de la rétinite pigmentaire, des troubles sensoriels. L'examen neurologique est l'une des principales étapes de l'examen d'un malade se présentant pour retard de croissance. Les causes congénitales ou génétiques du retard sont souvent associées à des anomalies neurologiques, d'où l'intérêt de pratiquer un examen minutieux à la recherche d'un moindre indice.

6. CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES ETIOLOGIQUES

Toutes les explorations para-cliniques ont été réalisées dans le cadre de l'évaluation médicale, principalement, dans un but de porter un diagnostic étiologique du retard pubertaire.

Étudier la sensibilité, la spécificité ou les performances d'un test biologique, n'est pas le but de ce travail.

Comme dans la pratique médicale courante, l'interprétation des résultats biologiques s'est faite selon les normes établies par le laboratoire fournisseur des réactifs, il nous a été impossible de réaliser des groupes témoins pour chaque paramètre biologique.

6.1. Age osseux

L'évaluation de la maturation osseuse est approximative puisque la correspondance n'est pas toujours parfaite à cause de l'asynchronisme dans le développement des différents os en particulier les os du carpe avec ceux des doigts. Seuls les écarts très importants ont une signification diagnostique.

Ce travail a bien prouvé, à l'instar des études publiées, l'existence d'une corrélation transitoire et temporaire entre la maturation osseuse et le début pubertaire. C'est ainsi que la malnutrition, les maladies chroniques et le RCC sont responsables du retard de l'âge osseux, alors que la puberté précoce et l'obésité accélèrent la maturation osseuse.

L'avance ou le retard de l'âge osseux conditionne donc l'avance ou le retard de la puberté. Cependant le mécanisme de cette corrélation reste inconnu.

Flor-Cisneros A & al sont les seuls à avancer l'hypothèse d'un autre type de relation entre la maturation osseuse et sexuelle. En effet, chez les garçons avec RCC, il semble exister une relation synchrone entre ces 2 types de maturation : la puberté entraîne la maturation osseuse, par le biais des hormones sexuelles, dans un sens, et la maturation osseuse entraîne la maturation sexuelle dans un autre sens. Cette relation bidirectionnelle n'a pas été retrouvée avec le poids, la taille ou le BMI (109). Le mécanisme par lequel la maturation squelettique entraîne une maturation pubertaire est encore inconnu, il semble qu'il existe une substance sécrétée par l'os immature responsable du freinage du pulse du GnRH. Avec l'avancement de l'âge, ce facteur diminue, d'où levé de cette inhibition.

Le retard de l'âge osseux (RAo) est retrouvé parmi toutes les catégories étiologiques de notre série, cela est dû au retard pubertaire lui-même et, éventuellement, à sa cause.

Rechercher si le niveau pubertaire de l'âge osseux est atteint ou non nous semble plus intéressant pour l'enquête étiologique, alors que préciser l'âge osseux aide à établir un pronostic statural.

Le retard de l'âge osseux de nos patients est parmi les plus profonds signalés dans la littérature ($4,41 \pm 1,8$ ans pour les filles et $4,41 \pm 1,62$ ans pour les garçons), nous n'avons pas trouvé de différence significative dans le RAo entre les filles et les garçons, sauf pour le groupe HHE où le retard des garçons est moins profond que les filles. Par ailleurs, les filles atteignent leur niveau pubertaire de l'Ao plus que les garçons.

Dans la série de Sedlmyer, le RAo chez les filles est plus important que celui des garçons (2.7 ± 1.16 ans vs 1.9 ± 1.2 ans respectivement, $p < 0,0001$).

Chez les garçons de notre série, ceux qui présentent une IAH ont un RAo plus profond que ceux de l'HHE et le RM, mais cette différence n'est pas retrouvée lorsqu'on compare hypogonadisme fonctionnel et hypogonadisme organique. Sedlmyer & al ont noté que les garçons, à un âge chronologique comparable, avec retard constitutionnel de la croissance et hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel ont un retard de l'âge osseux plus

important que les garçons avec hypogonadisme organique permanent (1.9 ± 1.1 pour le RCC, 2.4 ± 1 pour le HHH contre 1 ± 1.3 pour les Hypogonadismes permanent avec $p < 0,01$).

Nos résultats confirment bien le fait que l'âge osseux et particulièrement son degré de maturation, représenté ici par l'atteinte ou non de son niveau pubertaire, est un bon indicateur de la maturation générale. Il est retrouvé plus en retard dans les hypogonadismes fonctionnels secondaires et les insuffisances antéhypophysaires. Ces deux entités étiologiques compromettent la croissance générale par le biais des facteurs nutritionnels et/ou hormonaux (hormone de croissance et hormones thyroïdiennes particulièrement).

Quand le niveau pubertaire de l'âge osseux est atteint, il est plus probable qu'on soit devant un hypogonadisme périphérique ou un HHE, d'autres auteurs ont retrouvé le même résultat (135,169,180,334).

L'exemple de la fratrie de 3 présentant une IAH congénitale sur selle turcique vide (n° 4, 10 & 11-Tableau XXXII.a & XXXII.b, page 162 & 163) est très instructif. L'âge chronologique des 2 frères dépasse les 30 ans ; leur âge osseux est entre 13 et 14.5 ans avec un nanisme profond. C'est le frère le plus âgé (39 ans) qui présente la taille la plus petite (128 cm) et le retard osseux le plus profond (6 ans). Cette situation évoque le rôle que jouent les hormones antéhypophysaires dans le processus de développement et de la maturation.

Nous n'avons pas trouvé de lien entre l'âge osseux et la croissance pondérale. Cependant, il faut signaler, que la proportion des sujets obèses est faible. Sedlmeyer & al ont démontré que, dans le groupe du RCC, les sujets obèses ont un retard de la maturation osseuse moins important et leur taille est moins affectée par rapport aux sujets non obèses (retard de l'A0 de 1.4 ± 1.1 an vs 2.1 ± 1.1 an ; $p < 0,005$ et taille en DS de $- 1.1 \pm 1.1$ vs $- 2.1 \pm 0.9$; $p < 0,00001$). Les sujets avec RCC sont habituellement maigres, les auteurs avancent les hypothèses suivantes qui tentent d'expliquer la présence d'obésité dans ce groupe :

- la fréquence de l'obésité augmente dans la population générale,
- rôle de la leptine,
- autre mécanisme, non encore connu, différent de celui du RCC classique.

Dans notre série, quand les signes d'adrénarchie sont présents il y a une forte chance que le niveau pubertaire ait atteint un certain degré de maturation (87 % ont atteint leur niveau pubertaire de l'A0, $p < 0,001$). Cela reconforte l'hypothèse que l'adrénarchie est un bon indicateur de la maturation.

L'évaluation de la maturation osseuse sur la radiographie du poignet par l'atlas de Greulich & Pyle ou par l'atlas de Sempé & Pavia, continue à garder de nos jours un intérêt en pratique clinique. Elle est fiable car repose sur 22 indicateurs de la maturation osseuse. Cependant, sa détermination est souvent difficile surtout au niveau du carpe et demande de l'expérience et du temps.

En utilisant les atlas, on se situera au mieux à 6 mois près, le plus souvent à 12 mois, voir à 18 mois près (347) ; seuls les écarts importants ont donc une signification. Pour palier à ce problème de lecture et d'interprétation, certains auteurs ont proposé la méthode numérique, plus rapide et beaucoup plus précise. La nouvelle méthode, utilisant le logiciel MATUROS

développée par l'équipe de Bouchard et Sempé, semble très prometteuse dans un avenir proche, elle est basée sur l'analyse de 33 indicateurs de la maturation squelettique du poignet et de la main sur 3 étapes principales :

- Appairer les images radiographiques étudiées à celles de référence reproduites,
- Mémoriser la similitude la plus plausible en utilisant la lettre repère indiquée, ces lettres traduisent les différentes phases de l'ossification, aux quelles correspond une valeur numérique particulière,
- Saisir l'information décryptée en additionnant les valeurs numériques (à chaque degré maturatif correspond une «note» de maturation adaptée).

Le total général est de zéro, par définition au début (naissance) et de 100, par convention quand la maturation est complètement achevée. L'interprétation des mêmes clichés par la méthode classique des atlas radiographiques et celle de MATUROS, a retrouvé des écarts considérables surtout en période péri pubertaire, où l'écart atteint 1 an (348).

Actuellement d'autres logiciels de détermination automatisée de l'âge osseux ont vu le jour, plus rapides, plus sophistiqués et qui ne requièrent pas de personnel dévoué à cette tâche. C'est l'exemple du BoneExpert (Visiana, Denmark). Le système analyse 13 os (radius, cubitus et les os du 1^{er}, 3^{ème} et 5^{ème} rayon), il ne prend pas en considération les os du carpe (349). Ces logiciels ont permis la standardisation de la lecture et l'internalisation des recherches. Cependant l'automatisation de l'évaluation de l'âge osseux n'élimine pas complètement celle du radiologue car d'autres signes peuvent être notés, sur la radiographie, tels que la dysplasie ou le raccourcissement du 4^{ème} métacarpien retrouvés dans le syndrome de Turner.

Pour d'autres auteurs, l'estimation de la maturation osseuse par la radiographie du coude sur l'atlas de Sauvegrain & al ou sur logiciel MATUROS, est plus facile et plus fiable en période péri pubertaire, à condition de l'utiliser entre l'âge de 9 ans 6 mois et 13 ans chez la fille et entre l'âge de 11 et 15 ans chez le garçon. En de ça de ces âges, la méthode perd de sa précision (grande dispersion dans l'âge) et au-delà de ces âges, le coude est soudé et ne variera plus (347). La maturation squelettique au niveau du coude peut être comparée à la maturation sexuelle.

6.2. Dysimmunité

La recherche d'un terrain auto-immun doit être systématique, la découverte d'antécédents personnels de maladies auto-immunes nous a permis de rattacher le retard pubertaire à une origine auto-immune chez 4 de nos patients. On note une prédominance féminine avec 58 % des cas.

Le diagnostic d'un syndrome génétique ou congénital n'élimine pas la possibilité d'une maladie auto-immune associée, elle a été retrouvée dans une proportion de 44 % parmi nos malades.

L'association de maladies auto-immunes à certains syndromes génétiques est connue depuis de longues dates, les bases physiopathologiques et génétiques de cette association sont mal

élucidées. Grâce à l'étude du génome humain et une meilleure connaissance du système immunitaire, on a pu établir le lien entre maladies auto-immunes (MAI) et chromosome X, certains gènes du chromosome Y joueraient un rôle protecteur. Cela explique la fréquence élevée des MAI chez les femmes.

En effet, il existe des gènes liés à l'X responsables du déclenchement et du maintien de l'agression auto-immune, le meilleur exemple en est le syndrome de Turner lié à la perte d'un chromosome X ou d'une délétion de l'X. Ces deux conditions sont souvent associées à des MAI, la perte progressive de l'X ou d'une partie de l'X a pour conséquence une haplo-insuffisance de certains gènes liés à l'X et un effet néfaste sur l'homéostasie du système immunitaire. Les cellules immunitaires, en particulier les cellules T et B, qui ne tolèrent plus les auto-antigènes codés par un seul chromosome X, vont déclencher une réponse auto-immune contre les tissus cibles (350).

6.3. Albumine plasmatique

L'albumine est le marqueur nutritionnel le plus anciennement utilisé, sa diminution signe une dénutrition chronique à condition d'éliminer d'abord un syndrome inflammatoire, une insuffisance hépatique ou une fuite rénale ou digestive.

Son dosage chez nos patients n'a pas été d'une grande aide pour le diagnostic de malnutrition. Nos résultats confirment ce qui a été avancé dans la littérature, que l'albumine est un marqueur médiocre de la malnutrition, en particulier chronique, elle est plutôt un marqueur de morbi-mortalité et non de dénutrition (351). Les experts préconisent le recours au bilan biologique de la malnutrition en 2^{ème} intention, après avoir rendu très probable une cause nutritionnelle. D'autres paramètres biologiques sont proposés, plus sensibles et plus spécifiques que l'albumine.

Il s'agit, essentiellement, de la préalbumine (TBPA), du Rétinol Binding Protéin (RBP), de la transthyrétine (TTR), et de l'apolipoprotéine A1 et A4 (352).

On se base sur le principe qu'un défaut d'apport en acides aminés entraîne une diminution de la synthèse hépatique. Cependant plusieurs facteurs peuvent compliquer l'interprétation : l'hémodilution, le syndrome inflammatoire et les carences en sels minéraux et en oligo-éléments.

Par ailleurs, l'IGF1 est un très bon marqueur de la dénutrition en particulier protidique mieux que la TBPA et le RBP. En effet, la malnutrition protéino-calorique s'accompagne d'un retard de croissance et d'un effondrement du taux de l'IGF1 (163,352).

6.4. Hormones sexuelles périphériques

Leur dosage chez nos patients n'a pas été d'une grande aide pour le diagnostic étiologique du retard pubertaire, il n'a fait que confirmer l'état d'hypogonadisme clinique.

Les résultats du dosage sont retrouvés généralement incompatibles avec l'âge chronologique mais compatibles avec les normes en fonction du sexe et du stade de Tanner.

En dehors des cas d'ambiguïté sexuelle (particulièrement par insensibilité aux androgènes et par bloc enzymatique), le dosage des hormones sexuelles ne serait pas utile pour l'enquête

étiologique du retard pubertaire, du moins avec les techniques de dosage utilisées actuellement.

La dispersion dans les valeurs de l'œstradiol est très importante parmi les différentes catégories étiologiques de notre série, cela a fait perdre toute valeur d'orientation de son dosage.

Cette dispersion a été signalée par l'afssaps dans un rapport de 2006, publié en ligne, concernant 29 dispositifs médicaux, dont 16 techniques automatisées. En effet, la technique de dosage, par Immulite DPC, perd de son exactitude pour les taux d'E2 < 10 pg/ml, elle est plus performante dans la tranche 13-25 pg/ml. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les dosages radio-immunologiques, cependant la nécessité d'une telle performance n'est intéressante que pour le diagnostic et le suivi de la puberté précoce. Concernant le retard pubertaire, une telle exigence serait intéressante pour le diagnostic étiologique et non pour le diagnostic positif.

Pétrus & al (135) ont trouvé une différence significative entre RM et les autres groupes étiologiques et cela pour l'œstradiol et la testostérone, dosés par méthode radio immunologique. Les taux sont plus élevés dans le groupe RM représenté essentiellement par le RCC ($p < 0,02$ pour la testostérone, $p < 0,05$ pour l'œstradiol).

Carel & Chausain (169) n'ont trouvé une différence significative que pour la testostérone entre HHE et RCC (0.18 ± 0.02 ng/ml vs 2.05 ± 0.62 ng/ml; $p < 0,001$).

Dans la série de Sedlmeyer (334), peu de patients ont bénéficié d'un dosage des hormones sexuelles qui n'a pas été donc analysé.

C'est, fort probablement, à cause du faible taux de RCC que nous n'avons pas pu démontrer cette différence entre RM et les autres catégories étiologiques. On signale tout de même que le taux de testostérone chez nos RCC est toujours > 1 ng/ml.

Il semble donc qu'un taux d'hormones sexuelles approprié pour le stade de développement évoque un retard pubertaire simple. Certains auteurs ont démontré qu'un taux de testostérone plasmatique matinale ≥ 2 ng/ml précède de plusieurs mois l'apparition de signes pubertaires (1). Cela est difficile à mettre en œuvre en pratique médicale courante. Ce fait a été noté chez 2 patients de notre série avec RCC et dont le taux de testostérone était > 2 ng/ml.

Nous recommandons la pratique du dosage des hormones sexuelles en 2^{ème} intention pour différencier entre RCC et hypogonadisme central et dans les cas d'hermaphrodisme. D'autres techniques de dosage, super sensibles, pourraient donner une valeur d'orientation diagnostique aux hormones sexuelles. Selon Taieb J & al, aucune des 10 méthodes de dosage immunologique n'a été performante pour les taux de testostérone < 1.7 nmol/L (0.49 ng/ml), retrouvés essentiellement chez l'enfant et la femme (353).

Le dosage de l'inhibine B, réalisé dans un laboratoire à l'étranger, chez 2 de nos patients avec HHE isolé a réconforté le diagnostic d'anorchidie chez l'un et d'hypotrophie testiculaire avec stérilité chez l'autre.

Inhibine et AMH sont de bons marqueurs du développement et de la fonction des cellules de Sertoli (164). L'AMH est surtout utile dans les cas d'ambiguïté sexuelle où on arrive à

distinguer entre les anomalies de la différenciation sexuelle masculine par anomalies du déterminisme testiculaire et celles en rapport avec un défaut de sécrétion ou d'action de la testostérone (62,173,354). Rey RA & al ont trouvé qu'un taux d'AMH > 75 pmol/l chez les patients 46 XX, indique la présence d'un parenchyme testiculaire fonctionnel (354).

Pour Young J (353), la sensibilité de l'inhibine B est faible pour le diagnostic de l'hypogonadisme central (HC), mais son dosage témoigne de la profondeur du déficit (atteinte fonctionnelle des cellules de Sertoli). De plus, le taux de l'AMH est retrouvé à des niveaux pré-pubères dans les HC, cependant son utilisation en pratique médicale courante est délicate à cause de la complexité de la régulation de l'AMH.

6.5. Gonadotrophines

La pratique du dosage des gonadotrophines est utile dans l'exploration du retard pubertaire, elle permet, en premier lieu, de distinguer les hypogonadismes centraux des hypogonadismes périphériques. La différence est très significative entre ces deux groupes dans notre série, particulièrement pour FSH ($p < 0,0001$ pour les garçons et $< 0,01$ pour les filles). Toutes les études sont arrivées à la même conclusion et quelque soit la méthode de dosage.

Les mécanismes par lesquels les taux de gonadotrophines sont retrouvés non élevés dans le syndrome de Noonan seront discutés ultérieurement.

Nous avons constaté que le dosage de FSH est plus informatif que LH, 3 patientes ont eu des valeurs de LH vers la limite supérieure de la normale alors que FSH est revenu franchement élevée.

Nos résultats concordent avec ceux de Pétrus & al qui ont trouvé une différence significative entre hypogonadisme central et périphérique ($p < 0,01$).

Dans les travaux de Carel & Chaussain, la différence dans les valeurs des gonadotrophines est retrouvé significative entre RM par RCC et HHE quelque soit le sexe (garçons : $p < 0,01$ pour LH ; $p < 0,001$ pour FSH ; filles : $p < 0,01$ pour LH ; $p < 0,02$ pour FSH).

Dans notre série, la différence est très significative, dans la comparaison des gonadotrophines, entre le groupe des aménorrhées primaires et les groupes d'hypogonadismes centraux. Seul le taux de FSH du groupe RM ne diffère pas de celui des aménorrhées primaires, il apparait nettement détectable.

Raverot & al ont trouvé un taux de FSH plasmatique significativement plus bas dans le groupe Kallmann que dans le groupe des HHE isolés avec 0.5 ± 0.8 vs 1.1 ± 1.5 mUI/l ; $p < 0,05$ (340).

Le dosage des gonadotrophines de base dans le retard pubertaire est souvent suffisant pour distinguer l'hypogonadisme périphérique de l'hypogonadisme central organique ou fonctionnel. L'interprétation des résultats hormonaux est indissociable de celle des données cliniques et para cliniques. Selon Resende E et al (356), le dosage de base des gonadotrophines par chimie-luminescence est suffisant chez le garçon, il permet de distinguer entre pré-puberté et puberté. Alors que chez la fille il existe un chevauchement dans les valeurs entre ces deux situations, et le recours au test de stimulation à la LHRH est souvent nécessaire.

6.6. Tests de stimulation de l'axe gonadotrope

Test au LHRH

La pratique de ce test a été très limitée par manque du produit sur le marché national. L'effectif faible des tests au LHRH pratiqués chez nos patients ne nous permet pas de tirer de conclusions sur des bases statistiques, mais les résultats obtenus évoquent bien les limites du test dans l'exploration de l'axe gonadotrope, signalées par d'autres auteurs (163,253,330,355,357).

En effet un test négatif n'est pas toujours synonyme de déficit hypophysaire. L'absence de stimulation par le GnRH endogène pendant une période prolongée (le cas des déficits congénitaux) peut être responsable d'une réponse négative, des stimulations itératives par la pompe au LHRH sont proposées pour « réveiller la glande hypophyse ». Contrairement à cette situation, un test positif ou explosif n'évoque pas systématiquement une intégrité de l'axe car il suffit d'une faible quantité de cellules gonadotropes pour que le test soit positif.

L'expérience de Billaud & al illustre bien les limites du test au LHRH comme facteur pronostic de la fonction gonadotrope. En effet, chez les 9 adolescents avec adénome à prolactine, le test au LHRH n'a réussi à prédire l'évolution de la puberté, après un bon contrôle thérapeutique de la maladie, que 5 fois/9, soit dans 55 % des cas (253).

Distinguer entre une atteinte hypothalamique et hypophysaire, par le test au LHRH, n'est pas toujours utile car d'autres explorations, non hormonales, permettent d'identifier le niveau de l'atteinte. Le test à la LHRH sert plutôt à évaluer la profondeur du déficit gonadotrope congénital. Ainsi, dans le déficit complet et profond avec testicules < 3 ml, la réponse au test est faible ou nulle, alors que dans le déficit partiel avec volume testiculaire > 6 ml, le test est positif voire explosif sur LH (355).

En pratique médicale courante, le diagnostic du déficit gonadotrope est basé sur les signes cliniques et sur la présence, à l'état basal, d'un taux bas de stéroïde sexuel contrastant avec des taux de gonadotrophines normaux ou bas. Le test au LHRH devrait être limité à certaines conditions où il est d'un apport pour le diagnostic étiologique, comme dans le diagnostic différentiel entre RCC et HHE en particulier partiel (135,169).

Certains auteurs proposent l'utilisation d'analogues de GnRH en injection sous cutanée, plus efficace, plus facile et moins chère que le test conventionnel avec dosage des gonadotrophines à zéro, 04 et 24 heures (357). Par ailleurs, seule une administration pulsatile de GnRH pendant une période supérieure à 10 jours permet dans la majorité des cas de reconnaître le niveau hypothalamique d'une atteinte (355).

Test à l'hCG

Le manque fréquent de l'HCG sur le marché algérien a considérablement réduit le nombre de patients à explorer.

Contrairement au test au GnRH, le test aux gonadotrophines chorioniques (hCG) avec dosage de testostérone, constitue un excellent indicateur de la fonction testiculaire, en particulier leydigienne.

Dans notre série, un test à l'hCG négatif avec gonadotrophines élevés confirment l'atteinte gonadique. Un test positif est toujours en faveur de l'intégrité gonadique. Par contre un test négatif avec gonadotrophines normales ou basses évoque soit une situation de déficit gonadotrope ancien ou une atteinte mixte et dans ce cas le volume testiculaire est souvent < 1 ml. Dans cette situation il est recommandé de répéter les tests dans le temps. Le test long à l'hCG nous semble plus performant.

Dans les travaux de Pétrus & al (135), la réponse de la testostérone à l'hCG n'est pas statistiquement différente entre hypogonadismes périphériques et centraux. Par contre cette différence est retrouvée dans les RM comparés aux retards pubertaires d'origine périphérique ($p < 0,02$) et d'origine centrale ($p < 0,01$) avec recoupements dans certains cas. Dans ce même travail, l'association d'un test au LHRH à un test hCG dans les cas douteux a permis de réduire le pourcentage d'erreurs.

Carel & Chaussain (169) ont étudié la réponse au test à l'hCG parmi les malades en hypogonadisme central électif et dans le groupe des RCC, la différence est très significative entre ces deux classes étiologiques (pic de 1.65 ± 0.19 ng/ml vs 8.2 ± 1.73 ng/ml respectivement; $p < 0,001$). La réponse des RCC au LHRH et à l'hCG évoque fortement un retard ou un décalage de la maturation pubertaire.

La performance de la combinaison entre test au LHRH et test à l'hCG dans le diagnostic différentiel entre RCC et HHE, a été récemment rapportée par l'équipe de Segal, dans une étude menée chez 43 garçons répartis en 29 RCC et 14 HHE. Ils ont eu tous un test au LHRH suivi par un test à l'hCG court de 3 jours, certains ont eu un test à l'hCG prolongé de 9 jours. Les auteurs ont conclu que le test prolongé est plus performant que le court, et que la combinaison des 2 tests (LHRH et hCG) augmente la sensibilité et la spécificité à 100 % pour le diagnostic différentiel entre RCC et HHE (10).

Les cures répétées d'hCG, après un 1^{er} test négatif, chez les patients en hypogonadisme central de notre série, ont permis de suspecter fortement une atteinte mixte (centrale et périphérique). Ces patients n'ont pas eu une augmentation du volume testiculaire ni d'augmentation significative de la testostérone, et pour certains d'entre eux une azoospermie a été constatée.

Cet état de fait a été mieux étudié par Sykiotis & al chez 90 patients présentant un HHE isolé et traités par infusion sous-cutanée pulsatile de GnRH pendant plus de 12 mois, grâce à une pompe portable. Ils ont pu sélectionner 23 mauvais répondeurs répartis en 3 groupes : 1^{er} Groupe de 10 patients dont 4 syndromes de Kallmann avec triple atteinte hypothalamo-hypophyso-gonadique qui s'est traduit par la non augmentation des gonadotrophines, et de la testostérone ainsi que par une azoospermie. 2^{ème} Groupe de 8 patients dont 7 syndromes de Kallmann avec atteinte mixte hypothalamique et testiculaire, se traduisant par une normalisation de la testostérone et l'obtention d'une spermatogénèse mais au prix d'une augmentation supra-physiologique des gonadotrophines suggérant une résistance testiculaire associée. 3^{ème} Groupe de 5 patients dont 2 syndromes de Kallmann qui ont bien répondu au traitement avec normalisation des gonadotrophines, de la testostérone et de l'inhibine B ainsi

que du volume testiculaire, mais avec une azoospermie, suggérant une atteinte des dernières étapes de la spermatogénèse. Le tableau le plus sévère est retrouvé au niveau du groupe 2 qui compte le plus de syndrome de Kallmann, avec impubérisme (7/8), micropénis (3/8) et cryptorchidie (5/8) (358).

6.7. Sulfate de Déhydroépiandrostérone (SDHEA)

Dans notre série, le SDHEA est retrouvé bas dans l'IAH avec déficit corticotrope, cela peut s'expliquer par le fait que l'ACTH, basse dans cette situation, ne stimule plus la surrénale. L'insuffisance antéhypophysaire qui s'accompagne d'une diminution du SDHEA et des stéroïdes sexuels, constitue un modèle parfait pour étudier le métabolisme, les effets biologiques et thérapeutiques de la DHA et sa forme sulfatée (359).

Son rôle dans le processus pubertaire est très probable, les taux de SDHEA sont retrouvés positivement corrélés avec l'âge chronologique et la maturation osseuse dans les 2 sexes. Cette corrélation le rend utile comme indicateur possible de maturation squelettique et facilite l'évaluation de la croissance pendant l'adolescence (360).

L'intérêt de leur dosage en pratique médicale est limité, car peu utile pour le diagnostic des pathologies surrénaliennes et gonadiques. Dans notre étude, l'adrénarchie clinique nous semble suffisante pour déclarer la puberté surrénalienne sans passer par le dosage du SDHEA.

Cependant, Il est intéressant de doser le DHA et le SDHEA dans 3 situations pathologiques dont 2 en rapport avec le retard pubertaire. En cas de blocs enzymatiques tels que le déficit en 3β HSD, en cas de puberté précoce et dans le syndrome de Turner :

- dans les blocs enzymatiques, le taux est élevé dans les déficits en 3β HSD, alors qu'il est bas dans déficits en 20,22 desmolase, en 17α hydroxylase et en 17,20 lyase ; responsables d'insuffisance surrénale,
- dans les pubertés précoces, on assiste à une dissociation entre le SDHEA et la pubarche clinique qui précède l'augmentation du SDHEA,
- dans le syndrome de Turner avec insuffisance ovarienne, existe également une dissociation entre pubarche et SDHEA mais de façon inverse par rapport à la puberté précoce. Certains auteurs (76) préconisent même le dosage du SDHEA chez les filles turnériennes entre l'âge de 6 à 8 ans. Son augmentation précoce est un bon élément prédictif de la fonction ovarienne ultérieure, prévoyant ainsi l'existence d'une insuffisance ovarienne sévère. La sensibilité du test augmente en associant le dosage de la FSH. Cette augmentation est transitoire dans le temps, puisqu'elle n'est pas retrouvée chez les patientes adultes. Les filles turnériennes qui ont la pubarche la plus tardive et la fonction ovarienne la plus altérée, vont devoir augmenter les concentrations de leur SDHEA à des niveaux plus importants pour rendre la conversion périphérique (cutanée) plus efficace, d'où la précocité de leur adrénarchie (76).

6.8. Axe corticotrope

L'exploration dynamique corticotrope de nos patients montre une zone de chevauchement, se situant aux alentours de 12 $\mu\text{g/dl}$ (120 ng/ml), entre le groupe avec déficit partiel et le groupe

sans déficit. Au-delà de ce seuil le risque d'insuffisance surrénalienne commence à être faible. Hagg & al ont trouvé une valeur seuil, proche de la notre, de 11 µg/dl, pour Stewart & al cette valeur est de 14 µg/dl (in361).

Le test à l'hypoglycémie insulinique (Hi) reste le test de référence pour l'exploration de l'axe corticotrope, car il évalue l'intégrité de tout l'axe corticotrope. Cependant, il n'est pas dénué de risque de part l'hypoglycémie qu'il entraîne, sa pratique doit se faire en milieu hospitalier.

Le test à la métopyrone, très sensible, souvent proposé en cas de contre indications à l'Hi, expose au risque d'insuffisance surrénalienne (IS) aigue.

Le test au synacthène immédiat 250 µg (S0), qui a une grande sensibilité dans le diagnostic des insuffisances surrénale lentes, est proposé depuis plus de 10 ans dans l'exploration de l'axe corticotrope, il est de réalisation simple en ambulatoire, peu coûteux et sans grand risque pour le patient. Le principe d'utiliser le test au So pour le diagnostic du déficit corticotrope repose sur le fait que les surrénales, devenues atrophiques par déficit chronique en ACTH, sont incapables de répondre à l'ACTH exogène (329).

Le faible nombre de tests dynamiques de notre série ne permet pas de porter des conclusions, le manque de synacthène sur le marché national en est la cause. Il semble que les valeurs seuils pour le diagnostic du déficit corticotrope ne soient pas différentes que celles rapportées dans la littérature

Classiquement, la réponse du cortisol plasmatique à l'ACTH exogène est jugée sur la valeur maximale de la cortisolémie qui doit dépasser les 18 µg/dl à la 60^{ème} minute et avec un taux d'accroissement qui doit dépasser 7 µg/dl (329,361-363). La comparaison des résultats du test au S0 avec celui du test à l'Hi dévoile des limites du test au S0, tel qu'il est proposé actuellement dans l'insuffisance corticotrope. En effet il manque de sensibilité dans le déficit corticotrope partiel, il peut méconnaître une insuffisance corticotrope chronique ou asymptomatique et enfin, il est incapable de diagnostiquer un déficit corticotrope d'installation récente (256,329,362,364).

C'est ainsi que 30 % des insuffisances corticotropes confirmées à l'Hi, ne le sont pas au S0, Hurel & al ont réduit à 10 % le pourcentage des cas discordants en augmentant la valeur seuil supérieure à 21,6 µg/dl (368). On explique cette discordance entre ces 2 tests par le fait que la dose d'ACTH utilisée est supra physiologique, l'utilisation de doses plus faibles (1 ou 5 µg en IV) pourrait augmenter la sensibilité du test (256,329,362,365-367). Cette technique n'a pas été réalisée chez nos patients.

Dans une méta-analyse réunissant 13 études et incluant 679 sujets, le test à l'ACTH 1µg est nettement supérieur au test classique 250 µg, mais il se heurte à des problèmes techniques de préparations des dilutions (367).

Hurel & al trouvent que la valeur du cortisol à 30 minutes du test au synacthène > 21 µg/dl (600 nmol/l) est mieux prédictive de l'intégrité de l'axe corticotrope que celle de la 60^{ème} minute, cette corrélation positive entre les valeurs maximales de la 30^{ème} minute du test S0 et sous insuline, permet de proposer le test S0 comme substitut du test Hi (368).

Hawkins RC n'arrive pas à la même conclusion, la valeur du cortisol à 60' est plus prédictive de l'intégrité surrénalienne. La réalisation de 9571 dosages de cortisol de base, 30' et 60' après injection du S0 chez 2174 patients pour suspicion d'insuffisance surrénalienne, a démontré que la spécificité et la valeur prédictive positive à 60' est de 98,9 % et 97,2 % respectivement, contre 84,7 % et 72,1 % à 30'. Les valeurs augmentent si on associe les résultats à zéro et 60' avec une spécificité de 99,7 % et une VPP de 99,4 % contre 85,1 % et 72,6 % pour les valeurs à zéro et 30' (328).

En conclusion, les tests à l'Hi et à la métopyrone demeurent encore des tests de référence dans l'exploration de l'axe corticotrope. Le test à l'ACTH exogène est irremplaçable pour le diagnostic de l'IS primitive, mais il est également intéressant dans le diagnostic des déficits corticotropes congénitaux et anciens, surtout lorsque le déficit est total. L'utilisation de doses plus faibles d'ACTH augmente la sensibilité du test.

Le test au CRH, en cours d'évaluation dans le diagnostic des IS, est prometteur Il permet de distinguer entre les niveaux d'IS (surrénalien, hypophysaire et hypothalamique). Néanmoins, la distinction entre origine hypothalamique et hypophysaire n'est pas toujours nécessaire.

6.9. Axe somatotrope

Les tests dynamiques de stimulation de la GH ont été réalisés essentiellement chez les patients présentant un retard statural secondaire à un hypogonadisme central. Nous avons diagnostiqué 16 déficits totaux dont 8 cas isolés et 11 déficits partiels.

Le diagnostic du déficit somatotrope dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire, est porté chez 16 patients sur la base d'un seul test de stimulation négatif associé à des signes cliniques et paracliniques très évocateurs. De plus, la réponse staturale au traitement par la GH, conduit chez 11 d'entre eux à des doses habituelles, est considérée comme un bon élément de preuve pour le diagnostic du déficit en GH.

Le diagnostic du déficit somatotrope est difficile à poser chez l'enfant et l'adolescent, l'axe somatotrope est complexe de part les nombreux facteurs qui l'influencent, la spécificité de sa régulation hormonale et de part l'existence d'interaction entre les facteurs de croissance et les facteurs métaboliques et nutritionnels. Il est donc certain que les tests hormonaux de stimulation ne sont pas suffisants pour le diagnostic positif (30,96,369-374).

Chaque test, a son propre pouvoir de sécréter la GH et la reproductibilité est faible chez le même sujet. Selon Tilmann & al, ces tests sont responsables de faux positifs et de faux négatifs, 25% des enfants traités par l'hormone de croissance et évalués à la fin de la croissance, ont eu des tests de stimulation positifs (374). Il est donc nécessaire d'établir des critères cliniques et biologiques pour le diagnostic du déficit en GH, qu'il faudra actualiser en fonction des techniques de dosages hormonaux (standards utilisés et reconnus par la communauté scientifique, en particulier l'OMS) et en fonction d'éventuels nouveaux paramètres de diagnostic, validées par les experts. Un pic de GH > 10 µg/l (ng/ml), dosé par des techniques utilisant d'anciens standards, est recommandé afin d'écartier un déficit somatotrope. Des travaux récents menés, par Wagner & al, suggèrent une nouvelle valeur-seuil de 7 µg/L de GH en deçà du quelle le diagnostic de déficit en GH est posé, ce seuil ne

doit pas dépasser les 8 µg/L (371). Ces auteurs ont comparé plusieurs trousse de dosage utilisant le nouveau standard WHO 2. IS 98/574, le cut-off de l'Immulite 2000 était de 7,77 µg/L. Cependant, la plupart des endocrinologues pédiatriques continuent à utiliser les anciens critères.

Dans notre série l'analyse des données cliniques, para cliniques et évolutives sont des éléments forts de diagnostic positif du déficit somatotrope, à associer toujours aux résultats des tests hormonaux, cela contribue à minimiser le risque d'erreurs. Dans le groupe des patients, chez qui nous avons pratiqué un seul test de stimulation, ce dernier s'est avéré suffisant pour porter le diagnostic de déficit total en GH lorsque d'autres éléments cliniques et paracliniques sont pris en considération.

Selon les recommandations de la "GH Research Society" un seul test de stimulation suffit pour poser le diagnostic de déficit en GH devant les situations suivantes : Antécédents de pathologies ou d'irradiation du système nerveux central, de maladies génétiques connues pour donner un DGH ou devant un déficit hypophysaire multiple (370).

Cette conduite ne remet pas en question le critère qu'il faut 2 tests négatifs pour pouvoir poser le diagnostic du déficit en GH isolé. Dans notre série, la pratique de 2 tests chez 19 patients a conduit à écarter, à la suite du 2^{ème} test combiné, le déficit somatotrope chez 3 patients (2 RCC et 1 malnutrition).

Rose SR a rapporté, parmi les 180 enfants avec retard statural idiopathique sans déficit en GH et sans hypothyroïdie primaire, 30 cas de déficit isolé en TSH (183). Le déficit isolé en TSH n'est donc pas rare, plusieurs auteurs soulèvent l'intérêt d'une exploration complète avec F-T3, TSH, test à la TRH et le dosage de la TSH plasmatique nocturne (375). Cette attitude permettrait d'expliquer certains retards staturaux sans déficit en GH observés parmi nos malades.

Dans notre travail nous avons confirmé la supériorité du test de stimulation combiné, plusieurs auteurs recommandent cette conduite (96,330).

La réponse de la GH au test combiné glucagon/propranolol est retrouvée plus ample et plus importante que lors du test simple à l'insuline avec un pic de GH de $2,8 \pm 3,2$ mUI/l et de $1,7 \pm 2,3$ mUI/l respectivement ($p < 10^{-6}$), selon Fedala & al (184).

La réponse au test au glucagon, réalisé chez 9 patients de notre série, est revenue explosive chez 2 patients et en faveur d'un déficit partiel chez un autre. Le test a été facile à pratiquer en ambulatoire sans risque notable, avec évaluation de deux points seulement, le zéro et le 150 minutes. Strich D & al, dans une étude rétrospective de 222 tests de stimulation de la GH, ont confirmé la supériorité de la réponse de la GH à la 150^{ème} minute sous glucagon par rapport à la 90^{ème} et la 120^{ème} minute (373). En effet, 71.4 % des cas avec déficit en GH confirmé au 2^{ème} test (Arginine ou clonidine), ont eu une réponse de la GH insuffisante sous glucagon à la 150^{ème}, contre 42.4 % des cas si on prenait en considération les points 90 et 120 minute ($p < 0,5$).

L'effectif faible des dosages d'IGF-1 chez nos patients rend difficile une analyse statistiquement significative. Le prix de son dosage a limité sa pratique systématique dans l'exploration du retard de croissance.

Il a été retrouvé bas à chaque fois qu'il y a un déficit congénital en GH. Ces résultats sont rapportés dans la littérature, le dosage de l'IGF-1 plasmatique est un mauvais moyen d'exploration du déficit somatotrope acquis, notamment d'origine tumorale (330,372). Il semble que le dosage de l'IGF-1 a plus de valeur de diagnostic positif du déficit en GH (DGH) après l'âge de 4 ans. Il existe, avant cet âge, un chevauchement dans les résultats entre les taux d'IGF1 des enfants DGH et ceux des sujets sains (184).

Plusieurs travaux ont étudié le rôle du dosage des facteurs de croissance (IGF-1 et IGFBP3) dans le diagnostic du déficit en GH, les résultats évoquent une grande spécificité de leur dosage (aux alentours de 80 % pour l'IGF-1 et 90 % pour l'IGFBP3). Cependant les résultats sur la sensibilité sont très variables pour l'IGF-1 et l'IGFBP3 avec, respectivement, 34 % et 22 % pour Tilmann (374), 69 % et 53 % pour Juul & Skakkebaek et 82 % pour Rosenfeld & al (in372), ce dernier n'a pas étudié l'IGFBP3.

La sensibilité est retrouvée faible dans les travaux de Tilmann fort probablement parce que la fréquence de causes tumorales cérébrales est plus importante.

Enfin, dans le travail de Soliman AT & al, le taux d'IGF-1 est retrouvé significativement plus bas dans le groupe d'enfants avec déficit en GH isolé ou associé à une maladie anémique drépanocytaire, par rapport au groupe d'enfants présentant un RCC (245). Bielenski & al ont trouvé qu'un taux bas d'IGF-1 et d'IGFBP-3 est très suggestif d'un déficit en GH, mais avec une sensibilité de 22,2 % et une spécificité de 90,4 %. Ils concluent que la mesure de l'IGFBP-3 n'est pas un bon marqueur prédictif du déficit en GH et ne peut pas remplacer l'évaluation clinique et les tests de stimulation de la GH (376).

En conclusion, porter le diagnostic du déficit en GH doit se faire par un médecin expérimenté, les tests pharmacologiques doivent être encadrés par les données de l'interrogatoire, l'histoire de la croissance, les éléments cliniques de l'insuffisance somatotrope et les éléments auxologiques. .

6.10. Données de l'échographie pelvienne

La prise de mensurations utérines et la recherche de follicularité ovarienne à l'échographie est d'une aide appréciable pour déterminer si la puberté a réellement débuté. Cela n'a pas été possible pour un bon nombre de nos patientes, des discordances entre le constat clinico-biologique et les mensurations échographiques ont été notées. De plus, l'échographie n'a pas été performante dans l'exploration des dysgénésies.

Chez les patients de sexe masculin l'intérêt de rechercher une structure prostatique et séminale aide à poser le diagnostic étiologique des ambiguïtés sexuelles et des ectopies testiculaires. La prostate est DHT-dépendante, alors que les vésicules séminales dépendent de la testostérone, leur présence signe en général le sexe masculin et évoque la présence de la 5-alpha réductase. Là encore l'échographie pratiquée n'a pas été performante chez tous nos

patients, l'examineur n'arrive pas parfois à discerner entre prostate et utérus et entre ovaire et testicule intra-abdominal.

L'échographie, avec un matériel adapté et entre des mains bien entraînées, constitue un outil essentiel dans la prise en charge des pathologies endocriniennes de l'enfant et de l'adolescent, c'est un examen non invasif et peu coûteux. Les anomalies de la puberté (précocité et retard pubertaire) sont de bonnes indications à sa pratique. La mesure tridimensionnelle, en mode B et en temps réel, de l'ovaire et de l'utérus, comparé à des normes préétablies, permet de différencier entre l'état de puberté installée et l'état impubère chez la fille (75).

Cependant la valeur seuil qui détermine le tout début de la puberté est encore mal définie, en particulier pour l'ovaire, elle est de 3 ml pour Stanhop (377), de 2 ml pour Coll & Orsini (332).

Herter LD & al (74) ont rapporté la preuve de la grande sensibilité et de la grande spécificité de l'échographie pelvienne, dans une étude comparant les filles en pré puberté et en prématurité thélarche avec celles présentant une puberté précoce centrale. L'âge chronologique et l'âge osseux sont retrouvés parfaitement corrélés à la taille et au volume ovarien chez les filles pré pubères ($p < 0,0001$) : une taille utérine de 4 cm correspondant à un volume utérin de 3 ml, ainsi qu'un volume ovarien de 1 ml, constituent des valeurs seuils permettant de distinguer les 2 groupes de filles. Un volume ovarien moyen de 1 ml a une sensibilité et une spécificité de 100 % pour discerner les filles pré pubères des filles avec puberté précoce. Par ailleurs, la présence de 6 follicules ou plus de 10 mm de diamètre signe une puberté précoce.

Afin de pallier à ce problème, certains auteurs proposent la pratique du doppler à codage couleur et du doppler pulsé. Ces deux tests localisent les artères ovariennes et utérines, mesurent l'index de vélocimétrie, et l'index de résistance (rapport entre la vitesse circulatoire maximale en systole et la vitesse résiduelle en fin de diastole) pour arriver à calculer l'index de pulsativité (75). Ces nouvelles méthodes d'exploration, fort prometteuses, sont encore du domaine de la recherche.

6.11. Données de l'imagerie cérébrale : IRM ou TDM, la quelle choisir ?

Depuis quelques années, la TDM a cédé progressivement sa place à l'IRM dans l'exploration hypothalamo-hypophysaire et cérébrale, cet examen est plus sensible et plus spécifique, sans risque d'exposition aux rayonnements, avec possibilité de le répéter plusieurs fois et de le réaliser chez la femme enceinte.

Nos résultats concordent avec les données de la littérature, l'IRM est beaucoup plus performante pour le diagnostic des tumeurs hypophysaires et des anomalies anatomiques telles le syndrome d'interruption de la tige pituitaire, les hypoplasies hypophysaires, les ectopies post hypophysaires, le syndrome de la STV, les agénésies du bulbe olfactif et bien d'autres anomalies comme celles de la bêta-thalassémie majeure (378,379,380,381).

Malheureusement, nous n'avons pas pu la pratiquer plus souvent et chez les patients avec désordres du développement sexuel.

Actuellement, la pratique de l'IRM est de première intention dans la pathologie hypothalamo-hypophysaire, le bilan préopératoire d'une tumeur cérébrale, les malformations cérébrales, la

pathologie du tronc cérébral et toutes les pathologies vasculaires. On garde la TDM en première intention pour les cas de traumatismes crâniens, les accidents vasculaires cérébraux, les abcès cérébraux et pour la surveillance des pathologies déjà connues.

L'IRM a également prouvé sa supériorité dans l'exploration et la prise en charge des ambiguïtés sexuelles, elle permet une étude anatomique de tout l'appareil génital avec une grande capacité de discerner entre un ovaire et un testicule et entre une gonade normale, dysgénésique ou sous forme de bandelettes. Par ailleurs, l'absence de gonades signe fortement une agénésie (382).

7. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES FORMES ETIOLOGIQUES

7.1. HYPOGONADISMES PERIPHERIQUES

Nous rapportons 28 cas d'hypogonadisme périphériques soit 22 % de l'ensemble. On note une prédominance féminine avec 34 % des cas présentant un phénotype féminin (21 cas), contre 40 % des cas aux USA (147). Toutes les malades présentent des taux élevés de gonadotrophines associés à des taux d'œstradiol plasmatique bas, voir indétectable.

Cette prédominance est retrouvée également dans les 4 séries : 19 sur 30 cas pour Sedlmyer, 13 sur 16 pour Carel & Chaussain, 19 sur 29 pour Pétrus et 5 sur 7 pour Bhakhri. La proportion de l'HH dans ces 4 séries est de 13 %, 15 %, 19 % et 17 % respectivement.

Malgré qu'il occupe le premier rang dans les hypogonadismes périphériques masculins, le syndrome de Klinefelter n'est pas représenté dans notre série, l'hypogonadisme est-il exceptionnel dans le syndrome de Klinefelter algérien ?

Nous supposons que la plupart des cas de syndrome de Klinefelter échappent au diagnostic précoce et qu'ils sont pris en charge à l'âge adulte lors de l'exploration d'une infertilité par azoospermie. Le syndrome de Klinefelter est rapporté dans une proportion de 17 % des cas de HH dans la série de Sedlmyer et dans 14 % des cas dans la série de Pétrus. Aucun cas n'est rapporté par Carel & Chaussain ou par Bhakhri.

Une seule patiente avec hypogonadisme iatrogène, secondaire à une chimio-radiothérapie, a été confiée par un oncologue pédiatre. On peut supposer que les hypogonadismes par castration chirurgicale, chimique ou radiothérapique sont directement pris en charge par leurs médecins traitants. Cette cause constitue près de 33 % des HH de Sedlmyer, et 7 % de la série de Pétrus.

Syndrome de Turner

Le diagnostic du syndrome de Turner est facile à évoquer devant une petite taille associé à un syndrome dysmorphique particulier, le caryotype vient le confirmer. Le phénotype turnérien est obligatoire pour le diagnostic de Turner même devant un caryotype 45X0 (383).

Dans notre série les patients avec un phénotype turnérien sont au nombre de 13 dont 11 cas documentés par un caryotype, leur âge moyen est de 17 ± 2.4 ans (14-22 ans).

La dernière patiente de 26 ans (n°4, Tableau XVIII), qui n'a pas bénéficié d'un caryotype, ne présente pas de stigmates turnérien, elle pourrait répondre au diagnostic de dysgénésie gonadique pure 46 XX ou d'une délétion sur l'X. En effet une délétion distale du bras long en position Xq24, présente généralement une aménorrhée primaire ou secondaire sans retard statural ni autres signes de Turner, le diagnostic d'insuffisance ovarienne prématurée est plus approprié dans ce cas (383).

Selon une étude tunisienne (384), l'âge de diagnostic du syndrome de Turner est également tardif, il est de 14 ans en moyenne (1 jour-42 ans), 24 % des cas sont diagnostiqués au-delà de 20 ans. Le diagnostic est plus tardif dans les cas de mosaïcisme avec ou sans anomalies de structures par rapport aux cas de monosomie (p 0,01).

Le syndrome de Turner constitue 68 % des HH féminins de notre série, contre 26 % pour Sedlmyer, 74 % pour Pétrus et 80 % pour Bhakhri qui ne compte que 4 cas parmi le groupe d'HH féminin et 3 seulement sont documentés par un caryotype.

Depuis la démocratisation du caryotype et l'introduction de la biologie moléculaire dans l'exploration du syndrome de Turner, on s'est rendu compte que la diversité de son phénotype est très grande, il peut se résumer à la seule petite taille qui reste le signe le plus constant.

Dans le de syndrome de Turner, 55 % des cas ont un caryotype 45 X0 (72 % pour notre série), 25 % des cas 46 XX avec anomalies structurales de l'un des X, 15 % des cas une mosaïque et entre 2 et 5 % des cas un caryotype 46 XY (290,292). La situation de l'isochromosome X constitue 12 à 20 % des cas (18 % pour notre série), les patientes ont un chromosome X normal et un isochromosome X dérivé du bras long, ce dernier est formé par la fusion centromérique de 2 copies du bras long de l'X ou Xq.

L'équipe tunisienne (384) a également noté la fréquence élevée de monosomie 45 X0 parmi leur patientes avec 58.5 % des cas, le mosaïcisme sans anomalies structurales constitue 24 % des cas et le mosaïcisme avec anomalies structurales constitue 17.3 % des cas [46 Xi (xq)/45 et 46 Xi (Xp)/46XX].

Le retard statural et la petite taille sévère est quasi-constante dans notre série avec antécédents de RCIU dans 61.5 % des cas et notion de lymphœdème pour au moins 3 patientes (23 % des cas). On a incriminé une hyperpression tissulaire, exercée par le lymphœdème, dans la genèse du RCIU (384).

Le retard de croissance staturale et la petite taille dans le syndrome de Turner est fort probablement en rapport avec une haplo-insuffisance (perte d'un allèle) du gène SHOX (Short-Stature Homeobox-containing gene). Cette anomalie est observée au niveau de la région pseudo autosomique du bras court de l'X et de l'Y, responsable de la petite taille et de certaines anomalies osseuses, comme dans la dyschondrostéose de Leri-Weill (OMIM 127300) (290,291, 384-386).

Le lymphœdème est en rapport avec une haplo-insuffisance des gènes lymphogéniques responsables d'agénésie ou d'hypoplasie des vaisseaux lymphatiques (291).

L'exploration de l'axe somatotrope réalisé chez 5 patientes, est revenue en faveur d'un déficit partiel chez 4 d'entre elles dont une avec un taux d'IGF-1 bas. Le test est revenu franchement

positif chez une patiente. Le dosage de l'IGF-1, réalisé chez 4 patientes est revenu bas chez 2 d'entre elles.

Cette variabilité dans la réponse aux tests est rapportée dans la littérature. En effet dans le syndrome de Turner, le taux d'IGF-1 est surtout retrouvé bas entre l'âge de 9 et 12 ans avec diminution significative de la sécrétion de la GH des 24 heures et du pic de GH en amplitude et en fréquence. Les patientes répondent au traitement par la GH, quelque soit la réponse de la GH aux tests de stimulation, cela rend inutile la pratique de ces tests dans le syndrome de Turner.

Sur le plan pubertaire, 3 patientes de notre série présentent une puberté arrêtée, au stade 2 et 3 de Tanner, représentant 27 % des cas de Turner confirmé et 23 % des cas de phénotype turnérien. Il s'agit d'un cas 45X0 et 2 cas d'anomalies de structure (1 iso-chromosome X et un anneau de l'X).

Parmi les patientes impubères, 3 présentent un développement de la pilosité pubienne. L'œstradiol est retrouvé détectable chez 5 patientes dont 3 au stade 1 de Tanner.

L'installation d'une puberté spontanée est rapportée par plusieurs études (2,258,289). En effet, le développement pubertaire dans le syndrome de Turner peut être observé, à des degrés variables, dans 20 à 30 % des cas, des ménarches et des cycles menstruels sont retrouvés dans 15 % et 5 % respectivement. Une grossesse spontanée peut être observée dans moins de 0.5 % des cas, 3 % selon une étude italienne. Selon Cunniff C, des ménarches spontanées sont observées dans 10 % des cas lorsque le caryotype est 45 X0 et dans plus de 30 % si la formule chromosomique est une mosaïque (290).

Cabrol S & al, ont démontré que, parmi les 160 patientes présentant un syndrome de Turner, 20 patientes (soit 12.5 %), âgées de plus de 15 ans, sont pubères dont 5 en aménorrhée primaire (292). En général la plupart des patientes qui présentent des signes pubertaires vont voire leur processus pubertaire s'arrêter.

Il semble qu'il existe une corrélation significative entre caryotype spécifique et le maintien d'une fonction ovarienne, la puberté spontanée est retrouvée chez 6 % des patientes 45X0 contre 54 % des patientes avec caryotype variable ($p < 0,001$), la puberté s'est arrêtée chez 100 % des cas 45X0 et 36 % des cas à caryotype variable (167).

Cette corrélation phénotype-génotype a été également rapportée par l'équipe tunisienne (384), dans les monosomie, le retard pubertaire est plus fréquent (75 % des cas) et l'atteinte ovarienne plus sévère (ovaires non décelables ou bandelettes ovariennes) par rapport aux mosaïques (respectivement, $p 0,05$ et $0,04$).

Plusieurs études ont démontré que, malgré l'absence de signes pubertaires dans le syndrome de Turner, les ovaires peuvent parfois présenter une activité hormonale, indiquée par la sécrétion de l'inhibine A et/ou B. Dans une étude unique longitudinale de 70 cas de syndrome de Turner suivi de 0 à 16 ans, les auteurs (167) ont démontré que les taux d'hormones de la reproduction sont hautement dépendants du caryotype et de l'âge chronologique. Les gonadotrophines sont augmentées sur deux périodes, de 0 à 5 ans et au delà de 10 ans, ils sont dans les valeurs normales à la mi-enfance (5-10 ans). Leur dosage à cette période de la vie est

donc un mauvais élément de diagnostic du syndrome de Turner. Selon la même étude, les taux de l'inhibine B sont toujours indétectables chez les patientes 45X0, ces patientes n'ont pas eu de puberté spontanée dans 94 % des cas. Les taux d'inhibine B sont détectables chez le groupe à caryotype variable dans 38 % des cas, particulièrement chez les 45X/46XX, ces patientes ont eu une puberté spontanée dans 54 % des cas. La mesure multiple de l'inhibine B durant l'enfance est un élément hautement prédictif de la fonction ovarienne, des taux indétectables prévoient une insuffisance ovarienne.

Le fait de trouver un œstradiol détectable chez 5 de nos patientes peut être en rapport avec les limites de son dosage ou peut s'expliquer par un mécanisme d'aromatation périphérique des androgènes. En effet, l'aromatase cytochrome P450 catalyse l'aromatation de la testostérone en œstradiol et l'androsténédione en œstrone sous contrôle de FSH (167).

La recherche de malformations et d'anomalies osseuses est systématique dans le syndrome de Turner. Nous avons pu déceler, en plus du raccourcissement du 4^{ème} métacarpien, une malformation des voies urinaires, une luxation congénitale de la hanche compliquée, des anomalies orthodontiques ainsi qu'un ptosis avec strabisme bilatéral. Aucune malformation cardio-vasculaire n'a été retrouvée chez les 6 patientes explorées systématiquement.

Le syndrome malformatif peut s'associer au Turner (258,290,291,383), il s'agit essentiellement de malformations rénales dans 1/3 des cas en moyenne (33-60 %) et d'anomalies cardiovasculaires (20-30 %). La dilatation aortique peut apparaître au décours de l'évolution de la maladie, et qu'il faudra la dépister tous les 5 à 10 ans par la pratique d'une échocardiographie. Une fois la dilatation confirmée, une IRM périodique est nécessaire pour préciser le degré de dilatation, cet anévrysme expose au risque de rupture surtout lors d'une grossesse (291). Les anomalies oculaires, englobant troubles visuels, épicanthus, strabisme et ptosis, se rencontrent dans 10 à 35 % des cas (291,383).

L'explication des otites chroniques chez nos 2 patientes est purement anatomique, dans le syndrome de Turner, existe des anomalies structurales osseuses qui font que l'os temporal forme un angle aigu avec la trompe d'eustache, une collection liquidienne se forme dans l'oreille moyenne avec, secondairement, une infection (290).

Selon Halac.I, une otite moyenne récidivante associée à une petite taille doit faire rechercher un syndrome de Turner (289). Ces anomalies osseuses et ces otites récurrentes sont responsables d'hypoacousie dans 25 à 50 % des cas (258,290,291).

Les anomalies osseuses de la tête dans le syndrome de Turner sont également liées à une haplo-insuffisance de SHOX. SHOX est localisé au niveau du 1^{er} et 2^{ème} arc pharyngé dès la 6^{ème} SA, ces arcs se développent en maxillaire supérieur, mandibule, osselets de l'oreille moyenne, mais également en muscles responsables de l'ouverture de la trompe d'Eustache, de la mastication, des bruits d'amortissement, de la modulation de la tension du plai mou et de l'expression du visage (291). Cliniquement, cela se traduit par un palais haut, des oreilles proéminentes, des otites moyennes chroniques, hypersensibilité aux bruits, des difficultés à sucer, à souffler, à manger et à articuler.

La recherche systématique de certaines maladies auto-immunes dans notre protocole a retrouvé un diabète sucré type 1, associé à une thrombopénie et une hypertriglycéridémie majeure chez une malade ainsi qu'une thyroïdite d'Hashimoto en euthyroïdie chez 2 autres patientes. La dysimmunité est retrouvée dans 31 % des cas de notre série contre 39 % des cas parmi les 49 patientes de la série tunisienne (384).

Le syndrome de Turner s'associe, de façon significative, à des maladies auto-immunes et métaboliques. Les données récentes sont en faveur du rôle de certains gènes liés à l'X dans le déclenchement et la progression des maladies auto-immunes en cas de perte d'un X ou de micro ou macro-délétion sur l'X (350). Grossi & al ont rapporté un cas unique d'un syndrome de Turner associé à un réarrangement complexe fait d'une délétion partielle du chromosome 2q et une duplication du chromosome 10q (trisomie), la patiente présente plusieurs maladies auto-immunes avec thyroïdite d'Hashimoto, maladie cœliaque, diabète sucré type 1, maladie d'Addison préclinique, Alopécie et déficit neurosensoriel. Le gène 2q37.3 ou PDCD1 (Programmed Cell Death 1) code pour un récepteur de surface de la superfamille B7 impliqué dans l'immuno-modulation, le gène 10p15.1 code pour l'IL2RA (Interleukin 2 Receptor Alpha), ces deux protéines sont impliquées dans la régulation de lymphocytes T durant la période de l'immunité et la tolérance (387).

Selon certaines études, la maladie cœliaque est plus fréquente chez les turnériennes par rapport à la population générale avec 6,4 % des cas (contre 0,55 % dans la population générale italienne), 60 % d'entre elles présentent un tableau clinique atypique ou infra clinique (in289,388). La maladie cœliaque est retrouvée plus fréquente dans les cas avec un isochromosome Xq, 52 % des syndromes de Turner avec maladies inflammatoires intestinales sont Xq positif, cela implique que le bras long de l'X est associée aux maladies auto-immunes (in289,350).

D'autres maladies auto-immunes sont également fréquentes, retrouvées dans 36 % des malades atteintes de maladie cœliaque (2,3 % de l'ensemble) dans les travaux de Bonamico M & al (388). Les pathologies thyroïdiennes auto-immunes viennent en tête, avec 20 à 30 % des cas et présence d'anticorps antithyroïdiens dans 50 à 60 % des cas. Le risque de présenter une pathologie thyroïdienne auto-immune augmente avec l'âge, entre la 1^{ère} et la 3^{ème} décennie, d'où l'intérêt de pratiquer un bilan hormonal thyroïdien tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 5 ans (258,291,387,389).

L'incidence du diabète sucré, de la dyslipidémie, et des complications cardiovasculaires est également élevée chez les turnériennes, le risque relatif de diabète sucré type 1 est de 4.38, il est de 11.56 pour le diabète sucré type 2 (in 289). Le diabète sucré est retrouvé dans 5 % de tous les cas de syndrome de Turner et 25 à 60 % des cas ont une intolérance au glucose (290). L'hypoestrogénie chronique participe à faire augmenter le cholestérol souvent associé à une hypertriglycéridémie secondaire à l'insulinorésistance.

En fin, l'induction de la puberté est tardive chez les patientes de notre série de part leur âge avancée dans près de 62 % des cas. Cela ne sera pas sans risque sur leur vie psychosociale et sexuelle.

En effet la prise en charge des patientes turnériennes est principalement focalisée sur l'amélioration de la taille, l'induction de la puberté est souvent retardée, cela risque de retentir ultérieurement sur l'estime de soi avec des problèmes dans la vie sexuelle (390,391).

Dysgénésies gonadiques 46 XX

Nous rapportons ici 2 cas de dysgénésie 46 XX, constituant 10 % des cas de HH féminin et 7% de l'ensemble des HH. Carel & Chaussin en rapportent 10 cas (77 % des cas de HH féminin), Pétrus en rapporte 3 cas (16 % des cas de HH féminin) et un seul cas pour Bhakhri.

La patiente n°1 (Tableau XVI) présente un retard statural sévère et quelques stigmates turnériens mais avec un caryotype 46 XX. Nous n'avons pas trouvé d'autres maladies expliquant le retard statural, le test à l'Hi sur la GH a montré seulement un déficit partiel (pic à 8,5 ng/ml) sans anomalies à la TDM hypophysaire.

Il pourrait s'agir d'un syndrome de Turner avec une mosaïque, échappée au caryotype standard pratiqué, ou d'une anomalie de structure, qu'un caryotype standard ne peut pas mettre en évidence.

En effet, 25 % des syndromes de Turner sont 46 XX mais avec une altération dans la structure de l'un des chromosomes X, telles qu'une délétion, une duplication ou une isochromie de l'X (386). On trouve tout l'intérêt de pratiquer, chez cette patiente, la FISH.

La patiente n°2 (Tableau XVI) a présentée une puberté arrêtée avec un test positif aux œstrogénostatifs. Cliniquement, elle a une grande taille et elle n'a pas de signes en faveur d'un Turner ni autre syndrome dysmorphique ou malformatif.

Ce tableau est très évocateur d'une dysgénésie gonadique pure 46 XX, il s'agit d'un hypogonadisme hypergonadotrophique associé à une taille normale ou grande sans syndrome malformatif ou dysmorphique. La dysgénésie gonadique pure peut être liée à une délétion interstitielle du chromosome X en q21.3-q27 comme dans la ménopause précoce (169).

Dysgénésies ou agénésies gonadiques 46 XY

Le phénotype des dysgénésies gonadiques 46 XY est complexe et très variable. La maladie peut être asymptomatique responsable de la latence de diagnostic, le phénotype est souvent partiellement ou complètement féminin, et les patientes se présentent souvent pour aménorrhée primaire.

Nous rapportons ici 2 cas de femmes XY, soit 7 % de l'ensemble des HH. Le même nombre de cas est rapporté par Sedlmyer, Carel & Chaussin et par Pétrus, constituant, respectivement, 7 %, 12 % et 7 % de l'ensemble des HH.

Leur phénotype est différents, celui de la patiente n°2 (Tableau XX, page 144) est parfaitement féminin sans présence d'organes génitaux internes masculins et présence possible d'utérus. Cette forme de réversion sexuelle sans ambiguïté des OGE est exceptionnelle. Quelques cas seulement sont publiés dans le monde, l'anomalie semble remonter à une étape précédant la détermination sexuelle.

Il s'agit d'une anomalie de la différenciation sexuelle, portant sur le chromosome Y avec délétions ou mutations ponctuelles du gène SRY dans 15 à 20 % des cas, ou sur le chromosome X avec duplication de la région Xp21.3-p21.2 contenant le locus DSS ou Dosage Sensitive Sexe reversal (DAX-1), comme il peut s'agir d'un chromosome autosomique non encore identifié (36,42,264,265,393). En effet, on a soulevé l'hypothèse d'autres facteurs génétiques responsables de réversion sexuelle avec dysgénésie isolée tels que les mutations des gènes CBX2 en 17q25, MAMLD1 en Xq21 et WNT4 en 1p31-p35.

Par contre les cas de dysgénésie associée à des malformations et de dysmorphie sont liés aux mutations des gènes DMRT1 et/ou DMRT2, SF1, WT1, SOX9, DHH et ATRX (39,42,392).

Ottolengui C & al évoque l'hypothèse d'une mutation du gène LHX9 responsable de réversion sexuelle, confirmée chez l'animal murin (264).

Dans l'éventualité de l'existence d'un utérus et de trompes chez cette patiente, évoque à priori, une anomalie du gène SRY, entrant dans le cadre du syndrome de Swyer pure ou par duplication de DAX-1.

Par ailleurs, nous n'avons pas réussi à confirmer ou à infirmer la présence de gonades sous forme de bandelettes chez cette patiente, leur ablation chirurgicale est obligatoire car risque de dégénérescence maligne. De plus, nous n'arrivons pas à expliquer clairement le développement pubertaire presque complet malgré un taux d'œstradiol effondré, on peut supposer qu'elle commence à développer un gonadoblastome qui sécrète de façon inconstante les œstrogènes.

Bagci G & al ont rapporté un cas de syndrome de Swyer familial (2 sœurs et leur tante maternelle), les sœurs présentent un développement mammaire au stade 2 de Tanner sans caractères sexuels secondaires, le caryotype est 46 XY et SRY négatif (393). Contrairement à notre cas, leur taux d'œstradiol est légèrement bas.

Sur les 11 cas de dysgénésies gonadiques pures 46 XY rapportés par Capito & al (266), 7 ont développés des gonadoblastomes dont 3 associés à des dysgerminomes à un âge allant de 4 à 23 ans. Parmi ces cas de gonadoblastome, 2 ont été le mode de recrutement de la maladie dont 1 en aménorrhée primaire par mutation du gène SRY. Trois cas ont été asymptomatiques, diagnostiqués suite à une enquête familiale dont un seulement en rapport avec une mutation du gène SRY. Un seul cas retrouvé suite à une exploration d'une aménorrhée primaire avec hirsutisme et sans mutation décelable. Enfin le dernier cas présente une dysplasie campomélique par mutation du gène SOX9.

Quant à la patiente n°1 avec ambiguïté sexuelle au stade 1 de Prader, la présence probable de prostate et de vésicules séminales à l'échographie, signe une imprégnation androgénique correcte pendant la vie intra-utérine, la dysgénésie gonadique s'est installée plus tard avec absence de sécrétion de la testostérone (test à l'hCG négatif).

La dysgénésie ou l'agénésie gonadique 46 XY avec ambiguïté sexuelle est retrouvée dans les mutations des gènes SRY, DHH, ATRX, WT-1, SOX9 et SF-1 (42,264,265). L'absence de malformations ou d'insuffisance surrénalienne, chez notre patiente, rend improbable une mutation du gène SOX9, DHH, ATRX ou SF1.

Dysgénésies gonadiques et rétinite pigmentaire : Syndrome de Bardet Biedl

Le diagnostic de dysgénésie gonadique a été posé devant un taux élevé de gonadotrophines et la présence de bandelettes de 3 à 4 cm de long à la cœlioscopie pelvienne.

Les syndromes associant RP et rétinite pigmentaire sont nombreux, nos deux sœurs présentent fort probablement un syndrome de Bardet Biedl.

La sœur n°1 présente 4 critères majeurs (rétinite pigmentaire, obésité, hypogonadisme et troubles de l'apprentissage) et 2 critères mineurs (strabisme, atrophie optique avec dégénérescence maculaire). La 2^{ème} sœur présente 3 critères majeurs (rétinite pigmentaire, hypogonadisme et troubles de l'apprentissage) et 2 critères mineurs (atrophie optique et retard de croissance).

Elles ne présentent pas de retard mental franc, mais des troubles de l'apprentissage, les anomalies ophtalmologiques constituent un véritable handicap visuel et un facteur responsable de l'échec scolaire.

L'hypogonadisme est très rare dans le BBS de la fille, elle présente souvent des irrégularités du cycle. L'hypogonadisme peut être central ou lié à des anomalies génitales multiples avec hypoplasie de l'utérus et des trompes de Fallope, ovaires hypoplasiques ou dysgénésiques, atrésie complète ou partielle du vagin et absence d'orifice vaginal et urétral (223,225,226).

JS Green & al (394) ont rapporté 12 cas féminins de BBS, 3 patientes seulement présentent un hypogonadisme dont 1 central (8 %) et 2 par atteinte ovarienne (16,6 %).

A la dysgénésie ovarienne de nos 2 patientes, s'associent une hypoplasie utérine et une hypoplasie des trompes de Fallope. Dans la cohorte de Moore (223), aucun cas d'hypogonadisme n'a été retrouvé chez les 20 patientes porteuses de SBB, mais des anomalies génitales sont rapportées à type d'atrésie vaginale dans 10 % des cas et une hypoplasie des petites lèvres dans 25 % des cas. Dans la série d'Aloulou (227), aucune des 4 filles porteuses de SBB n'a pu être suivie jusqu'à l'âge pubertaire mais aucune anomalie génitale n'a été retrouvée.

Syndrome de Noonan

Le diagnostic de syndrome de Noonan de la patiente L.I est suspectée devant les antécédents périnataux, la dysmorphie proche de celle du syndrome de Turner, les céphalées pseudo migraineuses avec hydrocéphalie et maladie de Chiari, le type de la déformation thoracique, splénomégalie, et surtout devant un caryotype normal 46 XX.

Le syndrome de Noonan a été longtemps confondu avec le syndrome de Turner, de part les similitudes cliniques avec ce syndrome. Cependant, il existe certaines différences cliniques : prédominance masculine, antécédent néonataux, évolutivité de la dysmorphie avec l'âge, possibilité de retard mental à des degrés variables, anomalies cardiovasculaires dominées par la sténose pulmonaire (65%) avec une bonne corrélation entre génotype et phénotype, pectus carinatum supérieur et excavatum inférieur (70 %), aspect trident de la base des cheveux, hépato-splénomégalie, accès pseudo migraineux en rapport avec une anomalie de Chiari et/ou une hydrocéphalie (5 %). Son incidence est de 1 pour 1000 à 2500 naissances (OMIM 163950).

Chez la fille, ce syndrome donne rarement un retard pubertaire, une fertilité normale est même possible.

Son diagnostic positif est désormais possible, il s'agit de mutation du gène PTPN11 dans 40 à 50 % des cas (261,263). Cependant, il existe plusieurs cas sans anomalies décelables du gène PTPN11 ou de ces partenaires, l'analyse de liaison a éliminé l'association de ces cas au locus 12q24, suggérant l'hétérogénéité du syndrome, avec même possibilité de transmission autosomique récessive, à cause de la consanguinité parentale (262,263). Des mutations de gènes KRAS, SHOC2, RAF1, and SOS1 ont été isolées dans les syndromes de Noonan spécifiques (181).

L'étiopathogénie du retard statural est mal expliqué, la sécrétion de GH est retrouvée normale ou élevée, mais rarement basse, les mutations concernant le domaine SHP-2 du gène sont plutôt liées à une résistance à la GH. Cette résistance à la GH, située en post récepteur, peut expliquer le retard statural, l'augmentation de la GH tend donc à compenser cette résistance (262,263). La réponse au traitement par la GH est variable selon les études, surtout appréciable durant les trois premières années du traitement (260).

On n'a pas pu classer ce syndrome avec le groupe des hypogonadismes périphériques car les taux des gonadotrophines sont normaux, Sedlmeyer & al n'ont également pas pu le classer pour la même raison et sans trouver d'explication.

Nous pouvons émettre 2 hypothèses qui tentent d'expliquer la normalité des gonadotrophines chez cette patiente :

1. Déficit gonadotrope secondaire à l'hydrocéphalie, cette éventualité est très plausible, l'hydrocéphalie est une cause connue du retard de la croissance (241,242). La reprise du processus pubertaire après dérivation constituerait une preuve de la responsabilité de l'hydrocéphalie. Malheureusement, la patiente est décédée en postopératoire.
2. Limites du dosage des gonadotrophines par les techniques habituellement utilisées. En effet, certains auteurs proposent, en cas de résultats inattendus, de recourir aux techniques polyclonales de dosage des gonadotrophines. Ces dernières, pour être actives, doivent avoir un PH basique. Hors dans les hypogonadismes, comme en période pré pubertaire, les gonadotrophines sont acides, ils échappent donc aux techniques de dosage classique monoclonal qui ne reconnaissent que les formes basiques (395).

Nous pensons que la cause du retard pubertaire de la patiente LI est un syndrome de Noonan par le biais de l'hydrocéphalie.

Désordres de synthèse des androgènes par Hypoplasie des cellules de Leydig

Cette observation reste sans diagnostic précis, le phénotype ne répond pas à celui du syndrome da male XX, dans ce syndrome les organes génitaux externes sont de type masculin, très rarement une ambiguïté sexuelle, avec gynécomastie, testicules petits et hyalinisation importante des tubes séminifères, les gonadotrophines sont élevés, la testostérone est basse et l'œstradiol est normal ou élevé.

Il pourrait s'agir d'un hermaphrodisme vrai 46 XX, mais l'étude histologique minutieuse n'a pas trouvé de tissu ovarien. De plus, dans ce cas, le morphotype est dans 80 % des cas masculin (36). Mendez JP & al proposent de pratiquer le dosage de l'œstradiol sous stimulation par l'HMG (Human Menopausal Gonadotropins) à la recherche d'un tissu ovarien, ce test est comparable au test à l'hCG dans la recherche d'un tissu leydigien (396).

Un déficit enzymatique en 17 HSR est peu probable à cause de l'absence de virilisme, chez notre patiente, secondaire à l'élévation de la 17 OHP et de la delta-4 Androsténédione.

Nous ne pouvons pas exclure totalement le diagnostic d'insensibilité périphérique aux androgènes, malgré une testostéronémie basse non stimulable sous hCG, la cryptorchidie peut en être la cause.

Les testicules de notre patiente sont normalement formés, les quelques cellules de Leydig retrouvées ne sont pas hyperplasiées et ne synthétisent pas la testostérone (taux de base bas, ne répondant pas à l'hCG). L'absence d'organes génitaux féminins est en faveur d'une sécrétion normale de facteur antimüllérien, d'ailleurs les cellules de Sertoli sont retrouvées hyperplasiées lors de la biopsie testiculaire.

Vue sous cet angle, on peut supposer un défaut de maturation des cellules de Leydig en rapport probablement avec une anomalie du récepteur de LH.

La pratique du caryotype est nécessaire pour un diagnostic étiologique plus précis. Il serait, également, intéressant de rechercher le gène SRY, de doser l'AMH et de rechercher la mutation du gène AR. Certains auteurs (397) incriminent la responsabilité d'un gène dans les cas d'intersexualité difficiles à classer. Le gène en question, isolé initialement chez la souris, est celui de la Testatine, il s'exprime uniquement au niveau testiculaire, lors des 1^{ères} étapes de la différenciation sexuelle, après celle du gène SRY. Il code pour une protéine appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine protéase en 20p11.21 (OMIM 616536) tels que la cathepsine.

Anorchidies

Nous avons cernés 4 cas d'anorchidie dont 2 frères, représentant les seuls cas d'hypogonadisme périphérique masculin sans ambiguïté de la série (Tableau XIX), soit 40 % des cas, aux quels s'ajoute un 5^{ème} cas du patient présentant un HHE avec embryo-fœtopathie rubéolique. L'absence de testicules palpables dès la naissance a échappée à la vigilance du personnel de santé. Sedlmyer & al (334) rapportent 2 cas, soit 18 % des HH masculins.

Un hypogonadisme périphérique 46 XY sans ambiguïté sexuelle et sans parenchyme testiculaire cliniquement, biologiquement et radiologiquement décelable, doit faire évoquer un syndrome d'anorchidie.

L'absence d'ambiguïté sexuelle, d'organes génitaux internes féminins, et la présence de prostate, confirmée chez 2 d'entre eux, plaident en faveur d'un syndrome de régression testiculaire. La présence de micropénis évoque une anomalie de développement testiculaire pendant la vie intra-utérine. L'anomalie est survenue tardivement pendant la vie fœtale, probablement au-delà de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée. Il n'y aurait pas d'anomalies du gène SRY, et la présence de cas familial est en faveur d'une transmission récessive.

Le syndrome de régression testiculaire est très rare, d'étiopathogénie encore très mal connue, Mendonça BB & al (1994) furent les premiers à rapporter 2 cas d'agénésie gonadique chez 2 sœurs de phénotype féminin et avec structures mullériennes hypoplasiques, l'une d'elle est 46 XX-SRY négatif, l'autre est 46 XY sans anomalies du gène SRY. Les auteurs évoquent le rôle d'un gène ou de plusieurs gènes autosomiques dans le développement gonadique chez les deux sexes (398). A partir des cas familiaux avec consanguinité, la transmission est retrouvée autosomique récessive, liée probablement à des gènes impliqués dans le développement précoce des gonades, en amont du gène SRY (OMIM 273250). On n'a pas pu identifier des anomalies de la région du bras court du chromosome 9, du gène LIM Homeobox (LHX9), des gènes WT-1 et SF-1 (264). Par ailleurs, on n'a pas trouvé de liens entre anorchidie et anomalies des gènes SRY, INSL3 et de son récepteur LGR8 (264,399).

Des cas d'agénésie gonadique associée à d'autres anomalies ont été rapportés telles que le retard mental, la petite taille et les malformations internes (hypoplasie de l'artère pulmonaire droite, malformations cardiaques, omphalocèle) ou extragénitales (hypodontie, cou court, inversion mamelonnaire, scoliose dorsolombaire, syndactylie). Kennerknercht I & al attribuent à ce nouveau syndrome l'acronyme PAGOD, pour hypoplasie du Poumon et de l'artère pulmonaire, Agonadisme, Omphalocèle avec anomalies diaphragmatiques, et Dextrocardie (in400). L'existence de ces cas familiaux et l'association à des malformations congénitales suggèrent la possibilité d'autres facteurs génétiques et environnementaux encore non identifiés (264,400).

Un seul patient a bénéficié d'un dosage de l'inhibine B revenue effondrée (n° 12, Tableau XXV). Les dosages de l'inhibine B et de l'AMH sont d'un grand recours pour le diagnostic d'anorchidie en association avec le test à l'hCG, ces tests hormonaux permettent d'épargner le recours à la chirurgie exploratrice et de rassurer les parents ainsi que le personnel soignant sur le sexe de l'enfant dès la naissance (62,164, 354,355,401). Teo A.Q.A & al ont démontré la forte concordance entre les données chirurgicales et histologiques et celles des tests hormonaux, ils concluent que l'exploration chirurgicale n'est pas nécessaire quand les tests hormonaux reviennent en faveur de l'absence de tissu testiculaire, à savoir les cellules de Sertoli et de Leydig (401). En effet et particulièrement au cours de l'année postnatale et en période normale de puberté, des taux élevés de gonadotrophines associés à un taux bas de testostérone ne répondant pas à l'hCG, ainsi qu'à des taux effondrés de l'inhibine B et de l'AMH, sont suffisants pour le diagnostic d'anorchidie ou de syndrome de régression testiculaire.

Syndrome d'insensibilité périphérique aux androgènes

Forme complète

La présence, chez notre patiente n°1 (Tableau XXI, page 145), de la triade: caryotype 46 XY, fonction endocrine normale du testicule (testostérone élevée) et absence d'organes génitaux internes féminins, est très évocatrice du syndrome d'insensibilité périphérique aux androgènes dans sa forme complète ou syndrome de Morris. Ce phénotype parfaitement féminin avec absence d'utérus a fait évoquer au médecin gynécologue traitant un syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser. Ce médecin a omis de palper les orifices inguinaux. Le syndrome

d'IA dans sa forme complète est rare, son incidence est près de 1 sur 60000, représentant 5 % des aménorrhées primaires (147).

Nous n'avons pas pu doser l'AMH et la DHT chez cette patiente.

Le diagnostic et la prise en charge de notre patiente sont très tardifs, l'aménorrhée primaire et la présence des 2 masses en position inguinale n'ont pas attiré l'attention des médecins. Dans les pays développés, l'âge moyen de la gonadectomie est de 8 ans (278).

Dans ce syndrome, l'existence d'une résistance hypothalamique aux androgènes explique l'élévation des gonadotrophines. La conversion périphérique des androgènes en œstrogènes est responsable du développement mammaire et l'absence d'organes génitaux féminins évoque fortement une sécrétion normale de facteur antimüllérien (AMH) par les cellules de Sertoli.

La non réceptivité complète des organes cibles aux androgènes a pour conséquence clinique une absence de développement du système de Wolff, une absence de masculinisation du sinus uro-génital et du tubercule génital, une absence de développement des caractères sexuels secondaires avec un phénotype parfaitement féminin.

La réponse de la testostérone à l'injection de 5000 UI d'hCG est négative ($\Delta < 1$ ng/ml), cela pourrait être lié à la cryptorchidie ou à la modalité du test lui-même. Certains experts préconisent, dans ce cas, un test long avec 6 injections de 1500 UI tous les 2 jours (70,284,402).

Ahmed & al ont cependant démontré qu'un taux faible de testostérone plasmatique à l'état basal ou sous hCG ne doit pas toujours exclure le diagnostic de syndrome d'IA (284). Ng KL & al arrivent à la même conclusion et notent que la réponse de la testostérone à l'hCG varie en fonction de la dose administrée (500 à 5000 UI) et de la durée de la stimulation par l'hCG (1 à 5 jours) (66).

Par ailleurs, l'absence de cellules germinales explique l'augmentation de FSH, retrouvée habituellement normale dans les formes complètes du syndrome d'IA.

Des valeurs élevées de testostérone et d'AMH permettent d'éliminer une dysgénésie gonadique 46 XY (valeurs basses) ou une anomalie de la biosynthèse de la testostérone comme le déficit en 17 β -hydroxstéroïde déshydrogénase (testostérone basse et AMH élevée). Il ne pourrait pas s'agir, chez notre patiente, de mutation du récepteur de LH car chez les patients 46 XY, le phénotype est habituellement masculin avec testostérone, de base et sous hCG, basse et AMH élevée. De plus, on y trouve une aplasie des cellules de Leydig, contrairement à notre patiente.

L'insensibilité complète aux androgènes est souvent en rapport avec des mutations non sens (création d'un codon stop et d'une protéine tronquée) de l'exon 1 du gène codant pour le récepteur des androgènes (AR) avec une bonne corrélation entre le phénotype et le génotype, cette mutation est une substitution, retrouvée dans plus de 80% des cas (70,283). Mongan NP & al (280) ont rapporté un cas rare de mutation de novo chez 2 jumeaux homozygotes présentant un syndrome d'IAC. Il s'agit des mutations Phe856Leu et Ser865Pro au niveau de l'exon 7, seule le remplacement de la sérine par la proline, en position 865, est suffisante pour causer un syndrome d'IAC. Cette mutation empêche la liaison et la transactivation. L'équipe

tunisienne de Belhadj, rapportent une nouvelle mutation très rare, type délétion et non substitution, chez 3 membres d'une même famille mais avec un phénotype variable, il s'agit d'une mutation au niveau de l'exon 1 entraînant la délétion de quatre bases de 1029 à 1032 de l'exon 1 et l'apparition d'un codon stop en position 476, conduisant à une protéine tronquée non fonctionnelle. Contrairement au cas index, les 2 autres présentent 2 testicules atrophiques avec testostérone basse et non stimulable à l'injection de l'hCG (402).

Il existe dans ces cas une grande variation phénotypique, en particulier pour les mutations R840H et R855H, la découverte de telles mutations est peu fréquente, 15.6% (70). Beaucoup de cas d'IA sont sans anomalies génétiques décelables du gène AR.

Forme incomplète

L'association, chez les 2 autres patientes (n°2 et 3 Tableau XXI), de caryotype 46 XY, fonction endocrine normale du testicule (testostérone élevée), absence d'organes génitaux internes féminins, ambiguïté des organes génitaux, est très évocatrice du syndrome d'insensibilité périphérique aux androgènes dans sa forme incomplète. La réponse de la testostérone à l'hCG est faible.

Contrairement à la 1^{ère} patiente présentant un syndrome de Morris, l'insensibilité aux androgènes des 2 patientes est partielle, responsable d'ambiguïté sexuelle avec un degré variable de masculinisation et développement prostatique, démontré chez l'une des patientes. Les testicules sont palpables au niveau des orifices inguinaux, il semble que la position abdominale des testicules soit plus fréquente dans la forme complète de l'insensibilité périphérique aux androgènes (402).

La prise en charge des ces 2 patientes avec insensibilité partielle aux androgènes, est également très tardive, malgré la présence dès la naissance d'une ambiguïté sexuelle avec cryptorchidie. L'intervention pour hernie inguinale de l'une des patientes n'a pas attiré l'attention des médecins traitants.

L'âge moyen de la gonadectomie des patients avec syndrome d'IA partielle et élevés comme filles, est de 21 mois en occident. Les experts préconisent la pratique systématique d'un caryotype chez toute fille présentant une hernie inguinale, l'incidence d'un syndrome d'IA y est de 1 à 12 % et la prévalence de la hernie inguinale dans la population avec syndrome d'IA est de 1 à 2 % (278).

Les experts recommandent une gonadectomie bilatérale dès que le diagnostic d'IA partielle est posé, particulièrement lorsque les gonades sont en position intra-abdominale, le risque de malignité est élevé, dépassant les 60 % (265).

Cette même prise en charge tardive est responsable, chez les 2 patientes, d'un trouble du comportement sexuel, l'imprégnation du système nerveux central pendant la vie fœtale par les androgènes explique en grande partie ce comportement sexuel masculin malgré un sexe d'élevage féminin.

La patiente n°2 a revendiqué un sexe masculin. Cette volonté de changer de sexe a commencé à la puberté, sans doute au moment de l'augmentation de la testostérone.

A l'inverse, le sexe d'élevage et social de la patiente n°3 l'a poussée à prendre une décision pour une intervention chirurgicale dans le sens féminin malgré un comportement vestimentaire et une attitude masculins. On trouve ici toute la complexité de la relation entre les hormones sexuelles et le comportement sexuel. Les hormones sexuelles jouent un rôle dans le phénotype sexuel embryonnaire, la maturation sexuelle lors de la puberté, et dans les différentes formes du comportement sexuel (orientation sexuelle, comportement typique du genre), mais peut-être aussi, dans le comportement agressif, la dominance et le comportement parental (35).

Hypogonadisme périphérique post chimio-radiothérapie

L'histoire de la maladie cancéreuse de la patiente a rendu facile de rattacher l'hypogonadisme aux traitements anticancéreux et particulièrement à la radiothérapie, malgré la transposition des ovaires. Nous sommes devant une vraie ménopause précoce par ovarite post-radique, avec un mauvais pronostic de la fertilité. De plus, les drogues utilisées, en particulier, les agents alkylants, sont réputés d'être gonadotoxiques. Une cryopréservation de l'ovaire aurait été souhaitable pour cette jeune patiente.

L'ovaire est très sensible aux irradiations, on estime qu'une dose de moins de 2 grays est suffisante pour détruire la moitié des ovocytes et qu'une dose de plus de 6 grays est suffisante pour entraîner une insuffisance ovarienne irréversible (302).

On estime que 50 % des filles traitées par chimiothérapie en prépubertaire pour maladie de Hodgkin (c'est le cas de notre patiente) présenteront une élévation des gonadotrophines (301).

Par ailleurs, l'atteinte ovarienne peut être une complication de la transposition elle-même, ayant entraîné une torsion et une ischémie des ovaires.

7.2. HYPOGONADISMES CENTRAUX ORGANIQUES

Le retard pubertaire par hypogonadisme central constitue 47 % de l'ensemble (59 cas) dans notre série. Sedlmyer rapporte 29 cas (12.5 %), Carel & Chaussain rapportent 68 cas (64 %) et Pétrus 19 cas (12.4 %).

Notre série est remarquable par la fréquence élevée des causes congénitales et génétiques, l'hypogonadisme acquis est peu représenté. La pathologie tumorale est, par contre, très bien représentée dans la série de Sedlmyer & al (334), leur service collabore étroitement avec la neurochirurgie et le centre anticancéreux, elle représente 41 % des hypogonadismes centraux contre 8.5 % pour notre série et 10,5 % pour celle de Pétrus.

Deux insuffisances antéhypophysaires restent sans diagnostic, que nous avons classées idiopathiques, d'autres cas d'hypogonadismes sont mal élucidés, par manque de tests génétiques. Il s'agit de 3 syndromes masculins :

- le 1^{er} associe IAH dissociée + déformations osseuses + hyperlaxité articulaire,
- le 2^{ème} associe HHE + surdité + rétinite pigmentaire,
- le 3^{ème} présente IAH dissociée + ataxie cérébelleuse.

L'équipe de Sedlmyer rapporte un cas de retard de développement avec déformations squelettiques mal étiologuées. Cinq cas d'IAH idiopathiques figurent dans la série de Pétrus.

7.2.1. Hypogonadismes centraux électifs

La prédominance masculine, dans les hypogonadismes centraux organiques, particulièrement électifs, est rapportée par tous les auteurs, 57 % des HHE sont masculins dans notre série contre 75 % pour Pétrus (135), 61.5 % pour Sedlmyer (334), et 80 % pour Young (355).

Un aspect eunuchoïde, la présence d'une grande taille, de cryptorchidie et de micropénis évoque fortement un hypogonadisme central électif congénital.

La présence d'obésité, dans les cas d'HHE, est habituelle, particulièrement dans le syndrome de Kallmann, mais sa sévérité et son évolution depuis la petite enfance, doit faire suspecter une mutation du récepteur de la leptine (48).

L'étude de Pitteloud N & al (403), de 78 cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique isolé (HHI) est très instructive : l'utilisation de certains paramètres cliniques, de certains marqueurs biochimiques de la croissance et de la différenciation testiculaire, ainsi que l'histoire familiale d'HHI, permet de distinguer la population qui présente le déficit en GnRH le plus sévère. En effet, la présence (G1: 24 %) ou l'absence (G2: 68 %) de signes pubertaires a une meilleure valeur d'orientation que la présence (38 %) ou l'absence (54 %) d'anosmie. Entre ces 2 sous groupes (G1 et G2), la différence est significative concernant le volume testiculaire, l'incidence de la cryptorchidie et du micropénis, la valeur de l'inhibine B et de l'AMH, la valeurs moyenne des gonadotrophines et la présence d'une sécrétion apulsatile de LH. Dans ce contexte, le syndrome de Kallmann présente le phénotype le plus sévère avec micropénis, testicules petits et cryptorchides, avec des valeurs plus basses des paramètres biochimiques.

Dans les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux électifs, la cause peut être hypothalamique ou hypophysaire. Dans moins de la moitié des cas, les mutations des gènes responsables sont identifiées, il s'agit du gène KAL1 lié à l'X, le SF1, le DAX1, le FSH β , le LH β et le GnRHR.

Récemment de nouvelles mutations ont été mises en évidence dans les cas de syndrome de Kallmann sans mutation du KAL1 (48,175,342), il s'agit du gène KAL2 en 8p11.2-p11.1 (OMIM 136350) codant pour le FGFR1, du gène KAL3 en 20p13 (OMIM 607123) codant pour le PROKR2 ou GPR73L1, du gène KAL4 en 3p21.1 (OMIM 607002) codant pour le PROKR2, du facteur Nelf en 9q34.3 (OMIM 608137) et du gène GPR54.

7.2.1.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques isolés

Cette classe renferme 19 patients (32 % de l'ensemble des hypogonadismes centraux organiques) présentant une insuffisance totale ou partielle des gonadotrophines avec des degrés variables de développement pubertaire sans anosmie.

Le HHE isolé de la série de Sedlmyer & al constitue 10 % des hypogonadismes centraux organiques, il constitue 15 % des cas pour Pétrus & al. Le HHE isolé de notre série constitue 63 % des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux contre 45 % des cas (79/174) pour Young (355).

La proportion des HHE isolés sans anosmie de notre série risque d'être surestimée car nous n'avons pas pratiqué une olfactométrie pour le diagnostic des hyposmies, cela pourrait conduire à dépister d'autres cas de syndrome de Kallmann.

La réponse de la testostérone à l'injection de l'hCG est revenue faible chez un patient (n°8 du Tableau XXVI, page 155), négative chez 3 autres dont 2 sans testicules palpables (n°4, 6 et 12 du Tableau XXVI). Malgré des cures d'hCG de 2 mois, le taux de testostérone n'a pas augmenté. Cela a fait fortement suspecter une atteinte gonadique associée. Les patients n°4 et 12 présentent fort probablement une anorchidie associée.

Dans notre série, 3 malades présentent une discrète dysmorphie dont 1 avec malformation cardiaque (n°3 du Tableau XXIV, n°1 et 10 du Tableau XXV), le diagnostic de syndrome de Kallmann ne peut pas être écarté, même pour le patient avec IRM normale, l'agénésie du bulbe olfactif peut ne pas être visualisée à l'IRM (380). Des tests génétiques sont nécessaires. L'IRM n'a pas été réalisée chez les deux autres.

Dans un travail de Xu N & al, un cas de mutation non-sens (Arg622X) du gène FGFR1 a été rapporté, responsable d'HHI normosmique et sans autres anomalies (404). Il n'y a donc pas de limite franche entre un syndrome de Kallmann et HHE isolé.

Depuis une vingtaine d'année, une classification de l'hypogonadisme central (HCC) congénitale basée sur les données génétiques et pathophysiologiques a été proposée mais difficile en pratique, actuellement l'HCC est divisé en 2 formes (405) :

- a. Une forme secondaire à des anomalies du développement de l'axe gonadotrope (problème d'ontogénèse), particulièrement des neurones de GnRH.
- b. Une forme secondaire à une anomalie fonctionnelle avec un défaut de signal neuroendocrinien responsable d'un déficit en GnRH et/ou en gonadotrophines. On ne lui reconnaît pas, jusqu'à ce jour, d'anomalies de développement ou d'anomalies anatomiques de l'axe gonadotrope.

Plus récemment encore, 2 autres classifications ont vu le jour :

- a. La 1^{ère} est basée sur la réponse à l'administration pulsatile du GnRH : déficit de sécrétion de GnRH hypothalamique ou déficit de sécrétion des gonadotrophines hypophysaire,
- b. La 2^{ème} est basée sur la nature de l'anomalie de la sécrétion spontanée de LH : sécrétion apulsatile, sécrétion réduite en fréquence et en amplitude et enfin sécrétion exclusivement nocturne de LH.

7.2.1.2. Hypogonadismes hypogonadotrophiques syndromiques

Syndrome de Kallmann

Nous rapportons 4 cas de syndrome de Kallmann (KS), constituant 7 % des hypogonadismes centraux organiques (HCO), Sedlmeyer rapporte 4 cas (3 garçons et 1 fille) formant 14 % des HCO de la série (334), Pétrus en rapporte 5 cas masculins, soit 25 % des HCO (135). La prédominance masculine est notée dans les 2 séries.

Contrairement aux données de la littérature, nous n'avons diagnostiqué aucun cas de HHE anosmique parmi les garçons.

En effet dans l'HHE masculin La cause principale est le syndrome de Kallmann, son incidence varie entre 1/7500 à 1/10000 pour les garçons, contre une incidence de 1/50000 à 1/1150.000 pour les filles (2,203,207), suivie de l'anomalie du récepteur du GnRH constituant 40 % des HHE selon certaines études (406).

La présence d'anosmie est un bon élément clinique d'orientation vers le diagnostic étiologique, elle est souvent rapportée dans le syndrome de Kallmann. Dans notre série, sa fréquence est faible (3 anosmies cliniques), surement sous estimée par manque d'olfactométrie, nécessaire pour le diagnostic des hyposmies. En effet on ne dispose pas de matériel nécessaire, ni de spécialistes en la matière au niveau de l'est algérien.

La fréquence de l'anosmie est plus importante dans les études publiées, 49 % dans les travaux de Carel & Chaussain (169), 26 % dans les travaux de Plotton & al avec 33 % pour les garçons et 10 % pour les filles (342), elle est volontiers masculine.

Les cas de KS de notre série, associent des anomalies de la face (1 fente labio-palatine, micrognathisme), des anomalies des membres (brièveté du 4^{ème} métatarsien, syndactylie), hypoplasie rénale unilatérale et discrètes anomalies oculaires.

Des anomalies de la ligne médiane, représentées essentiellement par la fente palatine, des convulsions, un syndrome cérébelleux et syncinésie, sont également décrites dans le syndrome de Kallmann. Par ailleurs, l'agénésie ou l'hypoplasie rénale est retrouvée dans 30 à 50 % des cas, elle est très évocatrice d'une transmission liée à l'X, et 15 à 25 % des patients KAL1 présentent une agénésie rénale bilatérale (41,48,342).

Ces caractéristiques nous ont permis de poser le diagnostic de Kallmann chez la 4^{ème} patiente sans anosmie clinique.

Toutes ces anomalies, y compris l'anosmie, s'expliquent par le fait que les gènes KAL s'expriment au niveau du bulbe olfactif, du cervelet, de la rétine, du rein, du cartilage et du mésenchyme embryonnaire des membres, du thalamus et du cortex cérébral (203,205).

La patiente n°3 (Tableau XXVII, page 156) peut rentrer dans le cadre du syndrome des gènes contigus, permettant ainsi, d'expliquer sa petite taille, cependant un caryotype n'a pas été pratiqué afin d'éliminer une dysgénésie gonadique associée.

Persson JW & al sont les seules à avoir rapporté un cas de syndrome de Kallmann associé à une dysgénésie gonadique 46 XX et petite taille, l'analyse de liaison suggère l'existence d'autres gènes, en dehors du gène KAL1, situés au niveau de l'Xp22.3, impliqués dans le syndrome de Kallmann (407).

Syndrome de Prader Willi

Il constitue 3 % des HCO de la série, contre 7 % (2 cas) pour Sedlmeyer et 20 % (4 cas) pour Pétrus. Le diagnostic positif de syndrome de Prader Willi chez nos 2 patients repose sur 7 critères majeurs et 6 critères mineurs, comptabilisant ainsi 17 points. L'absence de rétinite pigmentaire, au fond d'œil, a fait écarter le diagnostic de Bardet Biedl.

Le syndrome de Prader Willi est caractérisé essentiellement par l'association d'une hypotonie infantile, obésité, petite taille, hypogonadisme, retard mental avec troubles de l'apprentissage et du comportement (214,217,408,409).

Les critères cliniques de diagnostic établis par Holm et al en 1993, ont été revus et simplifiés par Gunay-Aygun et al en 2001 pour cibler les candidats aux tests génétiques (409). Le diagnostic de confirmation est souvent cytogénétique par la pratique de la technique des bandes en prométaphase. Cependant, certains cas ne montrent pas d'anomalies du caryotype, d'où l'intérêt de recourir à la biologie moléculaire qui permet d'augmenter le nombre de cas confirmés à plus de 95 % (217).

C'est un syndrome hypothalamique complet avec déficit en GH, hypogonadisme tertiaire, et troubles de la thermorégulation. Swaab DF & al ont démontré que le taux des cellules neuronales du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, sécrétant l'oxytocine et responsable de la satiété, est fortement diminué dans le syndrome de Willi-Prader (in216).

Chez la patiente n°2 (Tableau XXVIII, page 157), la réponse au test au clomid évoque une atteinte fonctionnelle hypothalamique, confirmant l'origine hypothalamique de l'hypogonadisme (410). On observe souvent, chez la fille, un développement mammaire spontané et parfois des menstruations qui sont retardées, irrégulières et de faible abondance. Cinquante-six pour cent des femmes présentent une aménorrhée primaire (217).

Les 2 patients présentent un retard statural sévère lié probablement au déficit en GH, fréquent dans le syndrome de Prader Willi, retrouvé dans plus de 50 % des cas (212,215,217,220). Ils ont un retard mental franc avec anomalies de l'articulation verbale et un trouble du comportement avec agressivité et irritabilité.

L'obésité est dans les 2 cas sévère et morbide avec des problèmes respiratoires, ronflement nocturne et probabilité d'un syndrome de l'apnée du sommeil. L'apnée du sommeil est rapportée chez les 36 patients (100%) de la série de Smith A & al avec 28 % de troubles psychiques (214). On n'a pas trouvé d'anomalies métaboliques. L'ECG note, pour la fille, un bloc de branche droit avec troubles de la repolarisation mais sans anomalies à l'échocardiographie qui reste difficile à interpréter à cause de l'obésité.

L'obésité est secondaire à la polyphagie par trouble majeur de la satiété, la diminution de l'activité physique et l'hypotonie participent également à son installation. Elle s'aggrave avec l'âge et s'associe à plus ou moins long terme à des anomalies métaboliques, notamment le diabète sucré (19 % des cas), à une insuffisance coronaire et à une défaillance cardiaque (60% des cas).

Ces 2 complications conditionnent le pronostic de survie des patients, ils dépassent rarement l'âge de 25-30 ans. Le taux de mortalité est de 28 % des patients âgés de 33,2 ans en moyenne et suivis pendant 10 ans dans la série de Smith A & al (214). Les auteurs n'ont pas trouvé de facteurs prédictifs cliniques ou biologiques de la mortalité, mais le risque de décès est significativement lié à la disomie uniparentale maternelle.

La composition corporelle est similaire à celle retrouvée dans le déficit en GH et chez les sujets âgés et sédentaires, avec une répartition tronculaire de la graisse (221). La composition

corporelle et la densité minérale osseuse s'améliorent nettement par le traitement par la GH, ainsi que l'agilité et la force musculaire, mais souvent durant les premières années de traitement (215,220).

Le mécanisme de l'hyperphagie est mal élucidé, non lié à la leptine (taux normal), on a incriminé les neuropeptides oroxigènes hypothalamiques tels que le NPY (Neuropeptide Y) et l'AGRP (Agouti-Related Protein), ainsi que la ghréline, protéine également incriminée dans le déficit en GH (211,212,217).

Goldstone AP & al ont démontré, grâce à l'immunohistochimie quantitative et à l'hybridation in situ, que le NPY et l'AGRP ne sont pas modifiés dans le syndrome de Prader Willi, contrairement aux sujets atteints de maladies morbides, les patients restent sensibles aux signaux périphériques tels que la leptine, l'insuline et la GH (411). La ghréline est une nouvelle hormone oréxigène, sécrétagogue de la GH, régulateur physiologique de l'appétit, codée par un gène situé sur le chromosome 3 (OMIM 605353), son élévation est responsable, du moins en partie, de l'hyperphagie dans le syndrome de Prader Willi, le mécanisme de cette élévation demeure mal compris.

Le taux élevé de ghréline dans ce syndrome n'est pas corrélé au BMI, contrairement aux sujets obèses avec taux de ghréline bas par rapport aux sujets contrôle ou maigres. La relation entre ghréline et déficit en GH est mal élucidée, il semble que l'élévation de la ghréline soit secondaire à une résistance hypothalamo-hypophysaire probablement par dysfonctionnement de cette unité, la présence de taux élevé de ghréline dans le syndrome d'interruption de la tige pituitaire supporte cette hypothèse (410).

Enfin l'association de la STV à ce syndrome, retrouvée chez notre patiente, est inhabituelle. Le seul cas retrouvé dans la littérature est publiée par Cordray JP & al (243), son étiopathogénie est mal connue. Il semble que la présence de STV témoigne de l'existence d'anomalies hypophysaires, la STV a été rapportée dans des cas d'hypogonadisme périphérique par syndrome de Bardet Biedl (246).

Syndrome de Bardet Biedl

Le patients n°1 (Tableau XXIX, page 158) présente un tableau clinique qui associe obésité, retard mental probable, retard statural sévère, rétinite pigmentaire, polydactylie, et surdité. Ses parents sont consanguins au 1^{er} degré. Il répond fortement au diagnostic de syndrome de Bardet-Biedl, constituant le 3^{ème} cas de notre série mais il prend un phénotype différent avec hypogonadisme central.

Le SBB est polygénique avec une grande variabilité phénotypique, il est plus fréquent dans la population arabe, particulièrement au Kuwait, lié à une forte consanguinité, le syndrome de Laurence Moon y est également plus fréquent (224,225). En occident la consanguinité n'est retrouvée que dans 8 % des cas (222). Il est peu probable qu'il s'agisse de syndrome de Cohen chez notre patient, car on ne trouve pas de retard mental franc, ni de caractéristiques faciales. De plus, la polydactylie n'est pas habituelle dans ce syndrome (229).

Le diagnostic de BBS de notre patient est basé sur des critères purement cliniques, les critères de diagnostic ont été récemment révisés et simplifiés, le diagnostic positif repose sur la présence de 4 critères majeurs [primaires] ou sur 3 critères majeurs et 2 critères mineurs [secondaires] (222).

Les éléments majeurs incluent la dégénérescence tapéto-rétinienne, la polydactylie, l'obésité, les troubles de l'apprentissage, l'hypogonadisme, et les anomalies rénales ; tous les autres signes, décrits dans la partie IV.II/section 3.4.1, sont secondaires. Notre patient a 4 critères majeurs et 3 critères mineurs (retard de développement, atrophie optique et surdité). Le déficit intellectuel qu'il présente pourrait être secondaire à son problème neurosensoriel responsable de troubles de l'apprentissage.

La rétinite pigmentaire est le signe le plus fréquent dans le BBS (93 % des cas) avec une cécité quasi constante au-delà de l'âge de 30 ans, l'obésité est présente dans 72 à 96 %, la polydactylie aux alentours de 70 % des cas et les anomalies rénales dans 46 % avec insuffisance rénale dans 5 % des cas et risque de cancer rénal (222,223,226). L'obésité était précoce chez notre patient (à l'âge de 6 ans) avec hyperphagie, son association avec la polydactylie n'a pas attiré l'attention jusqu'à l'âge pubertaire. La haute prévalence de l'obésité prouve le rôle des protéines, impliquées dans le SBB, dans la régulation énergétique, l'adipogenèse et le comportement alimentaire (225).

Deux de nos patients avec un SBB présentent un retard statural sévère. La taille est habituellement normale dans le SBB, mais la petite taille est également rapportée dont l'étiopathogénie est multifactorielle : absence de pic de croissance pubertaire, déficit en GH associé, troubles nutritionnels et métaboliques secondaires à l'insuffisance rénale.

Notre patient avait présenté au moment du diagnostic une surdité de perception avec une otite moyenne aigue. La surdité de transmission ou mixte et des otites de l'oreille moyenne chroniques ont été décrites dans le SBB, dans respectivement 21 % et 20 % des cas (222,223). Des manifestations ORL comme l'anosmie, la sinusite et des otites sont rapportés dans le SBB, cela est lié à la ciliopathie (déplétion en protéines) et à l'accumulation des sécrétions avec risque d'infection (225,226).

L'hypogonadisme dans le SBB est plus fréquent chez les patients de sexe masculin avec une proportion de 89 % avec cryptorchidie dans 13 %, et retard pubertaire dans 31 % des cas (222). L'étiopathogénie de l'hypogonadisme dans le SBB est mal connue, il peut être central avec obésité, petite taille et selle turcique vide, ou d'origine testiculaire, comme il peut être mixte.

Soliman AT & al (246) ont rapporté 5 cas de SBB masculins, présentant une atteinte mixte sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique avec cryptorchidie unilatérale chez 3 d'entre eux et dont 3 cas avec selle turcique vide. La contribution de la STV dans l'hypogonadisme du SBB est incertaine. Dans la série tunisienne (227), l'âge moyen de diagnostic est de 5,5 ans (18 mois-13 ans), l'hypogonadisme avec micropénis et testicules petits est constant dans le SBB masculin. La consanguinité y est particulièrement fréquente avec 82 % des cas contre 8 % des cas (222) en occident et 27 % dans la cohorte de Newfoundland au Canada où le SBB est particulièrement fréquent (223).

Syndrome associant HHE + rétinite pigmentaire + surdité

Le patient n°2 du Tableau XXIX, aux antécédents de maladie cœliaque, présente un syndrome associant rétinite pigmentaire, surdité, essentiellement neurosensorielle, retard de développement, déficit intellectuel probable, et retard de croissance staturo-pondérale. Le déficit intellectuel semble lié au problème oculo-auditif. Il existe une consanguinité parentale au 1^{er} degré avec un cas similaire chez la sœur, suggérant un mode de transmission autosomique récessif.

Le tableau clinique, répond, à priori, au rare syndrome d'Usher qui présente des similitudes avec d'autres syndromes oculo-auditifs, comme le syndrome de Refsum, d'Alström, de Cockayne, et de Kears-Sayre.

Un syndrome associant rétinite pigmentaire, surdité, hypogénitalisme et atrophie cérébrale a été signalé mais non encore étiqueté (OMIM 268020). On y trouve également, dans ce syndrome, un diabète sucré avec insulino-résistance et acanthosis nigricans.

Le syndrome d'Usher constitue la cause la plus fréquente des surdi-cécités héréditaires, sa prévalence est estimée à 1/30000 (ORPHA 886), à transmission autosomique récessive.

Il est classé en 3 types, en fonction de l'âge d'installation, de la profondeur et du mode évolutif de la surdité, qui peut être associé à une atteinte vestibulaire, caractérisant le type 1. L'atteinte vestibulaire est responsable d'un retard de la marche (au-delà de 17 mois) qui se compense progressivement. Ce fut probablement le cas de notre patient.

Le syndrome d'Usher est polygénique, on lui reconnaît, au moins, 10 gènes, dont 5 sont rattachés au type 1 : MYO7A en 11q13.5 (OMIM 276903), USH1C en 11p15.1 (OMIM 276904), CDH 23 en 10q21-q22 (OMIM 605516), PCDH15 en 10q21-q22 (OMIM 605514), USH1G en 17q24-q25 (OMIM 606943), USH1E en 21q21 (OMIM 602097), USH2A en 1q41 (OMIM 276901), GPR98 en 5q14 (OMIM 605472), DFNB31 en 9q32-q34 (OMIM 602083), et enfin le gène USH3 en 3q21-q25 (OMIM 606397).

La démyélinisation cérébrale retrouvée à l'IRM de notre patient pourrait être une complication de sa maladie cœliaque. En effet, des anomalies neurologiques sont décrites chez les patients avec intolérance au gluten, il s'agit d'épilepsie avec calcification cérébrales, d'atrophie cérébrale avec démence, et d'ataxie cérébelleuse. Selon Freemark M, 10 patients sur 75 enfants et adolescents avec intolérance au gluten, présentent des complications neurologiques non spécifiques type épilepsie, ataxie modérée, hypotonie musculaire, et 20 % d'entre eux ont des lésions de la substance blanche qui apparaît hyper intense en T2 à l'IRM, ces lésions ne régressent pas toujours sous régime sans gluten bien conduit, surtout lorsque le diagnostic de la maladie cœliaque est tardif (412).

Selle turcique vide

Dans notre groupe des HHE féminins, 2 patientes, âgée de 18 et 23 ans, présentent une selle turcique vide à la TDM hypophysaire, sans antécédents particuliers, sans anomalies de la croissance staturo-pondérale, sans anosmie et sans dysmorphie particulière.

La 1^{ère} patiente (n°1 du Tableau XXX, page 159) a eu une puberté arrêtée au stade 3 de Tanner avec des petites lèvres rudimentaires et un test au clomid négatif, cela témoigne de l'atteinte hypothalamo-hypophysaire.

La 2^{ème} patiente (n°2 du Tableau XXX), est au stade 1 de Tanner, présentant un retard de l'âge osseux de 5 ans avec une taille prédite, par rapport à son âge osseux, de 173 cm.

La non disponibilité de l'IRM et des tests génétiques ne permettent pas de poser un diagnostic précis.

S'agit-il d'une STV congénitale isolée ou liée à des anomalies géniques affectant les facteurs de transcription hypophysaire en particulier le gène PROP1?

Dans ce cas, d'autres déficits antéhypophysaires pourraient, secondairement, s'installer. Cette éventualité a été rapportée par l'équipe de Reynaud R (178).

L'hypogonadisme central isolé semble être exceptionnel dans la STV congénitale, peu de cas sont rapportés dans la littérature. Shekhar S & al (247) ont rapporté un cas d'aménorrhée primaire au stade 4 de tanner chez une fille de 23 ans, de petite taille (148 cm), sans antécédents personnels ou familiaux particuliers, sans autres déficits hypophysaires à l'exploration de base, sans anomalies visuels et sans anomalies olfactives. L'absence d'anomalies neuro-ophtalmologiques et endocriniennes ne permet pas de confirmer le lien de cause à effet entre la STV et le déficit gonadotrope. Cependant, « l'absence de preuve n'est pas synonyme de la preuve de l'absence ». Une évaluation clinique, hormonale et radiologique est nécessaire chez ce type de patients.

Syndrome de Cohen clinique

La présence de consanguinité et de cas similaires chez 2 sœurs plaident en faveur d'une transmission autosomique récessive du syndrome. L'hypogonadisme de notre patient est mixte, plusieurs cures d'hCG n'ont pas fait augmenter le taux de testostérone et du volume des testicules.

Il nous a été difficile de rattacher ce tableau à un syndrome particulier par manque d'exploration génétique. Le syndrome de Bardet Biedl est rendu peu probable, à cause de l'absence de la rétinite pigmentaire, de polydactylie et d'anomalies rénales.

Le tableau clinique et para clinique présente de grandes similitudes avec ceux du syndrome de Cohen. Il y a quelques années, on croyait que ce syndrome est spécifique de la population Finlandaise, la présentation clinique y est assez homogène avec retard de développement psychomoteur et retard mental, microcéphalie, hypotonie durant l'enfance, visage caractéristique, dystrophie chorio-rétinienne et neutropénie isolée inconstantes. L'enfant est décrit comme toujours joyeux et attrayant, il présente un philtrum court, une saillie des arcades, des paupières ondulées, des incisives supérieures larges et des cheveux épais et soyeux (OMIM 216550). Par la suite on a décrit ce même syndrome chez d'autres populations avec des tableaux cliniques très hétérogènes. On a ainsi rapporté des cas d'obésité, de troubles de la croissance staturale, des troubles hématologiques plus sévères, des cas de valvulopathies cardiaques et d'hypoplasie cérébelleuse.

Le syndrome de Cohen est rare, à transmission autosomique récessive, le gène responsable a été tout d'abord grossièrement localisé au niveau du locus situé entre D8S270 et D8S521 du chromosome 8. Le gène nommé, COH1, est actuellement mieux connu au niveau 8q22-q23 (OMIM 216550). Certains auteurs n'ont pas trouvé d'anomalies de ce gène chez des patients avec syndrome de Cohen clinique, suggérant ainsi l'hétérogénéité du syndrome.

Certains auteurs lui trouvent également des similitudes avec le syndrome de Prader Willi avec des mains et des pieds étroits et petits, ainsi qu'avec le syndrome de Bardet Biedl (222,229), ou le syndrome de Mirhosseini-Holmes-Walton (OMIM 268050).

7.2.2. Insuffisances antéhypophysaires congénitales

Selle turcique vide

La STV est une entité anatomo-clinique, de diagnostic purement radiologique. Elle apparaît à la TDM sous forme de densité liquidienne, comme celle du liquide céphalo-rachidien, ne se rehaussant pas après injection du produit de contraste, en continuité avec les espaces supra-sellaires. L'IRM lui donne un hyposignal en T1 et un hyper signal en T2. Elle peut être primitive, par déhiscence du diaphragme sellaire et/ou par augmentation de la pression intracrânienne, ou alors secondaire à la chirurgie, à la radiothérapie ou à des maladies vasculaires et tumorales de la glande hypophyse.

Dans notre série, la STV constitue la cause la plus fréquente des cas de déficits hypophysaires multiples, soit 39 % de l'ensemble du groupe des IAH et 9 % de l'ensemble de la série. Elles viennent s'ajouter aux 6 cas de STV relevant d'autres formes étiologiques, à savoir :

- STV congénitales chez 4 malades, ramenant le nombre de STV congénitales à 15 (2 HHE féminins, 1 déficit en GH masculin et 1 syndrome de Willi Prader féminin),
- STV acquises chez 2 patients (1 IAH post traumatique masculine et 1 hypophysite féminine)

Nous avons donc un total de 17 cas, soit près de 14 % de la série et 29 % des hypogonadismes centraux organiques. Les cas sont répartis sur 8 filles et 9 garçons.

La fréquence de la STV chez l'enfant et l'adolescent est très variable de 1 à 58 % des cas (245,413-415), selon la population étudiée (normale, avec retard statural ou dysfonctionnement neuroendocrinien). Sa prévalence chez les enfants normaux, sans déficit hormonaux, sans anomalies morphologiques et sans hypertension intracrânienne, est incertaine, elle est de 1,2% (4/345 enfants) selon Takanashi J & al, largement inférieure à celle de l'adulte dont l'incidence de la STV augmente avec l'âge, 9.6 % avant 40 ans et 39.9 % après 40 ans (413).

Sa prévalence, longtemps sous estimée, ne cesse d'augmenter depuis sa 1^{ère} description en 1970 par Mortara R & Norell H (*in*243), et cela grâce à l'accessibilité aux moyens d'exploration, notamment l'IRM.

Cette prévalence élevée de la STV parmi les patients avec désordres neuroendocriniens est rapportée par plusieurs auteurs, elle varie entre 35 et 80 % des cas (244,245,413,414,416,417).

Dans notre série, la petite taille est quasi constante, le retard statural est très sévères (au-delà de - 5 DS) chez 10 patients (59 % des cas de STV), il n'y a aucun cas d'obésité même parmi

les sujets les plus âgés, une seule patiente présente un léger surpoids (n° 4, Tableau XXXII.a). Au contraire, on retrouve 3 cas de déficit pondéral par malnutrition dont 1 cas présentant une maladie cœliaque sous régime sans gluten.

Nos résultats concordent avec les données de la littérature (243-245), le syndrome de la STV de l'enfant et de l'adolescent, contrairement à l'adulte, est souvent congénital, sans différence dans le sexe. Le retard de croissance est associé dans 62 % des cas, dont 90 % des cas en rapport avec des anomalies neuroendocriniennes. L'incidence de la STV dans la population présentant un retard de croissance et anomalies neuroendocriniennes varie entre 10 et 52 % des cas (elle constitue près de 13 % des patients en retard statural de notre série). Chez l'adulte, l'incidence de l'insuffisance antéhypophysaire varie entre 8 et 25 % des cas de STV, le déficit en GH est de loin le plus fréquent avec 35 à 60 % des cas (247).

L'obésité est très rare chez l'enfant et l'adolescent, sur 5 publications étudiées par Cordray JP & al (243), 12 cas d'obésité parmi 150 patients ont été isolés, soit 8 % des ca. Alors que chez l'adulte, l'obésité est plus fréquente (57 % pour Merceron & al et 73 % pour De Marinis L & al), considérée comme un facteur prédictif de la STV (417 et 418 respectivement).

Sur le plan hormonal, le déficit est multiple chez 11 de nos malades avec STV:

- le déficit en GH est retrouvé dans 100 %,
- le déficit en cortisol est noté dans 64 %, il est partiel chez 4 patients,
- le déficit thyroïdienne est présent dans 73 %. Une patiente (n°1, Tableau XXII.b) a une TSH élevée avec un taux d'anticorps anti-TPO négatif sans anomalies morphologiques. On peut suggérer, dans ce cas, soit une hypothyroïdie primaire associée, soit la présence d'une TSH biologiquement inactive.
- la prolactinémie de base est retrouvée effondrée dans 36 %,
- une seule patiente (n°1) présente un diabète insipide associé.

L'analyse de 15 cas de STV congénitale, montre que les déficits, thyroïdienne et corticotrope ne se trouvent jamais isolés. Un seul patient a présenté un déficit en GH. L'existence de diabète insipide suggère une atteinte hypothalamique ou de la tige pituitaire, comme le suggèrent d'autres auteurs (5,357)..

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature, le déficit multiple est le plus fréquent (80% des cas), le déficit en GH isolé est retrouvé aux alentours de 45 %, l'hypogonadisme central isolé dans 6 %, mais le déficit corticotrope ou thyroïdienne ne sont jamais retrouvés isolés (243-245,413,414,416).

D'autres anomalies, plus rares, sont rapportées : puberté précoce dans 4 % des cas (247,414), hyperprolactinémie dans 10 à 15 % (247,417), diabète insipide rare et RCC sans désordres endocriniens dans 10 % (245).

Quelques publications ont rapporté l'association d'un déficit corticotrope et gonadotrope isolés avec STV, sans pouvoir prouver avec certitude la relation de cause à effet entre ces 2 pathologies, on a suggéré le rôle de la STV dans la pathogénie du déficit corticotrope (247,419).

Enfin, la STV de l'enfant peut être isolé sans aucune anomalie neuro-endocrinienne dans 2 % des cas (417).

Le déficit isolé en GH et sa fréquence élevée dans la STV peuvent s'expliquer par 3 mécanismes :

- Les cellules somatotropes constituent 50 % du volume de l'hypophyse normale, expliquant l'atteinte de l'axe somatotrope en 1^{er} lieu en cas de pathologie hypophysaire,
- Les cellules somatotropes sont vulnérables aux anomalies anatomiques,
- Les mécanismes de neuro-régulation de la sécrétion de la GH sont très sensibles à l'augmentation de la pression intra-sellaire (247).

Sur le plan morphologique, La hauteur de l'hypophyse est ≤ 3 mm 14 fois sur 15 STV de notre série (82 % de STV en IAH), 5 cas ont une hauteur hypophysaire ≤ 2 mm, dont 4 cas en IAH.

Certaines études ont démontré l'existence d'une corrélation positive entre la hauteur de la glande hypophyse et la sévérité du dysfonctionnement endocrinien, une hauteur < 2 mm est associée à une atteinte plus sévère (244,378). Ces résultats ne sont pas retrouvés par d'autres auteurs (420).

L'association de syndrome dysmorphique crânio-facial, d'anomalies neuro-ophtalmologiques et neurologiques avec le syndrome de la STV, est rapportée par plusieurs auteurs. Ces anomalies sont retrouvées chez la patiente n°1 (Tableau XXXII.a, page 162). Selon les ophtalmologues, le décollement rétinien et le strabisme de notre patiente sont secondaires à la myopie sévère et à la cataracte.

La fratrie de 3 (n°4 du Tableau XXXII.a, n°10 et 11 du Tableau XXXII.b), présente une dysmorphie rappelant celle du syndrome de Turner, le caryotype standard chez l'un d'entre eux est revenu normal 46,XY. Un seul cas, associant IAH et syndrome de Turner, est rapportée dans la littérature chez une fille grecque, le mécanisme de cette association reste encore obscure (421). Le retard de diagnostic de leur IAH est remarquable malgré son caractère congénital. C'est lors d'une expertise pour délivrance d'une carte d'handicap qu'ils ont été orientés. Des situations similaires ont été rapportés dans la littérature (7 patients à notre connaissance), selon Den Ouden & al, ces patients continuent à grandir mais très faiblement (moins de 2 cm/an et parfois plus) tant qu'un traitement par hormones sexuelles n'a pas été instauré (422). C'est probablement le cas de cette fratrie dont l'âge osseux montre l'absence de soudure des cartilages de conjugaison. Les auteurs tentent d'expliquer cette croissance spontanée par plusieurs mécanismes, ils évoquent le rôle de l'insuline, de la prolactine et de l'IGFBP.

Dans notre série, la STV revêt un caractère familial 4 fois avec 9 patients qui constituent 4 fratries.

Le caractère familial de la STV avec consanguinité parentale plaide en faveur d'une pathologie héréditaire transmise selon le mode récessif, le diagnostic le plus probable reste une anomalie de développement et de migration hypophysaire, et particulièrement une mutation du gène PROP1, situé en position 5q (OMIM 601538). Les anomalies de ce gène

représentent actuellement la cause identifiable la plus fréquente des déficits antéhypophysaires multiples. PROP1 est le principal gène de la différenciation et du développement hypophysaire. Au moins 24 mutations ont été décrites (49), ces mutations sont principalement ponctuelles de type faux-sens, altérant la liaison de PROP1 à son site ADN, transmises selon le mode autosomique récessif, souvent dans un contexte familial.

Des cas familiaux sont rapportés avec une variabilité phénotypique pour une même mutation (48,49,423). Les déficits gonadotrope et somatotrope sont les plus constants, le déficit corticotrope, retrouvés dans 50 % des cas, peut manquer ou s'installer tardivement.

Les anomalies du gène PROP1 sont également responsables de dysrégulation de la prolifération cellulaire avec possibilité d'hyperplasie adénomateuse, formation de kyste de la poche de Rathke, voire de véritable adénome hypophysaire (238,424).

Depuis la pratique systématique de l'IRM et la recherche de mutations génétiques, la signification d'une STV retrouvée à la TDM a complètement changée. La STV n'est plus considérée comme un diagnostic étiologique en soi, souvent elle n'est qu'un signe associé parmi d'autres. Sa découverte par la TDM hypophysaire doit conduire à pratiquer une IRM hypophysaire à la recherche d'anomalies anatomiques. On recherchera particulièrement les anomalies de la ligne médiane telles qu'une hypoplasie hypophysaire, absence de la tige pituitaire ou une ectopie de la posthypophyse.

Sa confirmation par l'IRM fait évoquer la possibilité d'anomalies de développement et de la différenciation hypophysaire.

La forte présence des troubles endocriniens n'est pas liée à la STV mais à l'hypoplasie hypophysaire, Cacciari E & al ont trouvé chez les patients avec STV, des anomalies de la tige pituitaire et de la post hypophyse dans une proportion de 6 % quand le déficit en GH est isolé contre 86,7 % quand le déficit hypophysaire est multiple (414). Le même constat a été fait par d'autres auteurs (244,425).

Anomalies de la ligne médiane

Les anomalies de la ligne médiane sont liées aux anomalies mésodermiques durant l'embryogénèse, intéressant la ligne médiane du cerveau avec ou sans dysplasie septo-optique.

Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire (SITP) est le plus représentatif de ces anomalies. Son diagnostic est purement anatomique, et sa découverte doit faire déclencher une recherche étiologique plus poussée de nature génétique.

Nous rapportons 5 cas d'anomalies de la ligne médiane :

- Trois syndromes d'interruption de la tige pituitaire (2 absentes et 1 grêle) avec 2 ectopies post-hypophysaires et 1 absence de la posthypophyse,
- Deux hypoplasies hypophysaires dont 1 associée à une ectopie post-hypophysaire.

Tous les patients présentent un retard statural, il est sévère chez 3 patients. La cryptorchidie bilatérale est notée chez 2 patients (50 % des cas) dont un avec un palais ogival et dysmorphie thoracique. Un seul patient présente une puberté arrêtée au stade 3 de Tanner contre 4 au stade 1 de Tanner.

Dans notre série nous n'avons pas trouvé une relation forte entre les anomalies anatomiques et l'atteinte hormonale, en particulier concernant la hauteur de l'hypophyse et l'état de la tige pituitaire, l'effectif est néanmoins faible pour tirer des conclusions.

- le déficit en GH est retrouvé dans 80 % des cas
- le déficit corticotrope est présent dans 40 % des cas,
- le déficit thyroïdienne est présent dans 40 % des cas,
- le diabète insipide n'est présent que chez un seul patient sans posthypophyse. On peut supposer que les posthypophyses ectopiques sont toujours fonctionnelles.

Dans la littérature, le SITP est souvent responsable d'un pan-hypopituitarisme avec diabète insipide, le déficit somatotrope est le plus fréquent.

Il existe une corrélation positive entre la hauteur hypophysaire et l'intensité et le nombre de déficits endocriniens, c'est ainsi qu'une hauteur < 2 mm est associée à une réponse hormonale retardée, prolongée ou aplatie (*in*239). Le déficit en GH est le plus constant et le plus précoce (95 % des cas), retrouvé soit isolé, soit associé à d'autres déficits hypophysaires (81 % des cas), il est suivi par le déficit gonadotrope, puis le déficit corticotrope qui est souvent asymptomatique (intérêt des tests dynamiques), et le diabète insipide est retrouvé dans 27 % des cas, inaugural dans 9 % des cas (239).

Dans une série algérienne, publiée par l'équipe de Fedala & al en 2007, de 66 patients âgés de 1 mois à 17 ans, les malformations hypothalamo-hypophysaires sont retrouvées dans 62 % des cas avec un syndrome d'interruption de la tige chez 9 patients (14 % des cas), et une hypoplasie hypophysaire chez 32 patients (48 % des cas). Le déficit endocrinien est quasi-constant avec un déficit en GH dans 100 % des cas. Cette série est caractérisée par la présence fréquente du palais ogival retrouvé chez 55 patients représentant 83 % des cas (426).

L'étiopathogénie de l'hypoplasie hypophysaire est complexe, il pourrait s'agir d'un trouble de développement hypophysaire lors de l'embryogénèse comme il peut s'agir d'une section traumatique de la tige pituitaire à la naissance ou d'un accident hypoxique de l'hypothalamus (48,49,176,239,240,378).

Syndrome associant IAH, Hydrocéphalie, kyste arachnoïdien et kyste de la poche de Rathke

Le patient (n°3, Tableau XXXV) présente un retard staturo-pondéral et osseux, un syndrome tumoral intracrânien et un double déficit gonadotrope et somatotrope.

Le kyste arachnoïdien est, à priori, responsable de l'hydrocéphalie, son caractère congénital est très probable devant l'existence du kyste de la poche de Rathke. Le patient ne présente pas d'antécédents particuliers pouvant entraîner la formation d'un kyste comme un traumatisme crânien, une infection ou une hémorragie. Il est parfois difficile de faire le diagnostic entre un kyste hypophysaire et une hémorragie adénomateuse en coupes coronales et sagittales, dans ce cas des coupes axiales sont nécessaires pour faire cette distinction, l'hémorragie adénomateuse montre un niveau liquide que le kyste ne présente pas.

Notre patient présente donc une double lésion, chacune est connue pour être une cause du retard pubertaire, Sedlmyer (334) rapporte dans sa série 2 cas féminins de kyste de la poche de Rathke, formant 10 % des hypogonadismes centraux permanents.

Le kyste de la poche de Rathke est une tumeur bénigne, vestige de l'épithélium du canal crâniopharyngé. Sa fréquence, parmi les kystes diagnostiqués à l'IRM chez l'enfant, est de 1.2%, avec une prédominance féminine. Il est souvent intra-sellaire ou intra et supra-sellaire, il est exclusivement supra-sellaire dans 8.3 % des cas (378).

Le kyste arachnoïdien congénital est très rare (0,16 % des naissances), il est habituellement supra-sellaire mais peut être intra-sellaire dans 9 à 15 % des cas. Il est souvent asymptomatique mais peut être responsable de céphalées, de troubles visuels, de désordres endocriniens et d'hydrocéphalie (378).

Le mécanisme par lequel l'hydrocéphalie, quelque soit sa cause (malformative ou tumorale), entraîne un retard pubertaire ou une puberté arrêtée, passe par des troubles de la vascularisation des noyaux hypothalamiques antérieurs comprimés par le 3^{ème} ventricule dilaté (rôle de la pression hydrodynamique) (241,242). Ces troubles vasculaires perturbent le contrôle hypothalamique des gonadotrophines et d'autres hormones hypophysaires.

Habituellement le processus pubertaire reprend après dérivation de l'hydrocéphalie.

Syndrome associant IAH dissociée et Ataxie cérébelleuse

Le patient (n°4, Tableau XXXV, page 167) présente un syndrome associant retard staturo-pondéral et osseux, syndrome cérébelleux stato-cinétique. Le déficit gonadotrope est associé à un déficit somatotrope.

Les syndromes d'ataxie héréditaire figure parmi les groupes les plus difficiles à classer à cause de la grande variabilité phénotypique. Les désordres endocriniens sont habituellement associés, l'hypogonadisme est retrouvé dans 5 % des cas (405).

La cause de l'hypopituitarisme antérieur de notre patient est fort probablement génétique, quelques diagnostics peuvent être évoqués :

1. mutations de gènes impliqués dans le développement et la migration hypothalamo-hypophysaire,
2. syndrome des gènes contigus, se rapprochant du syndrome de Kallmann, trouvant ainsi une explication à sa petite taille et à son syndrome cérébelleux.
3. mutation du gène LHX4, situé au niveau 1q25 (OMIM 602146). Dans sa forme typique, cette mutation est transmise selon le mode autosomique dominant, responsable de déficit thyrotrope, somatotrope et corticotrope, il existe une hypoplasie hypophysaire, une anomalie cérébelleuse et une ectopie post hypophysaire (48).

Il est également possible que l'ataxie soit indépendante des troubles endocriniens, et dans ce cas, on évoquera une anomalie des gènes GnRHR ou GPR54 pour expliquer son hypogonadisme.

Par ailleurs, les syndromes associant ataxie cérébelleuse et hypogonadisme central, à savoir l'ataxie de Holmes, le syndrome de Richards-Rundle et le syndrome de Boucher-Neuhauser, ne présentent pas, habituellement, de RC ou de déficit en GH.

Seminara SP & al ont rapporté 3 cas d'ataxie cérébelleuse associée à un hypogonadisme central congénital ou installé après la puberté, démence et neuropathie axonale tardive et progressivement croissante chez une fratrie de 6, issue d'un mariage consanguin. L'un d'entre eux, avait une TDM cérébrale normale alors que l'IRM avait révélée une hypotrophie cérébrale, particulièrement cérébelleuse et vermienne. Ce même patient avait une GH indétectable alors que sa taille est normale (405).

En conclusion, notre patient présente probablement un syndrome de Gordon Holmes. Il devrait, néanmoins, bénéficier de tests génétiques à la recherche de pathologies dans l'ordre suivant : mutations de gènes de développement et de migration hypothalamo-hypophysaire (gène PROP-1 essentiellement), mutation du gène LHX4, gène KAL-1, gène du récepteur GnRH, et mutation du gène GPR54. Quant à l'ataxie, il faudra rechercher une maladie de Huntington (huntingtin gene), une ataxie spino-cérébelleuse (ataxin gene) et une ataxie de Freidreich (frataxin gene).

Syndrome associant IAH dissociée et déformations osseuses

Nous sommes en présence d'un syndrome génétique associant retard statural (entre -2 et -3 DS), retard modéré de l'âge osseux, hypogénitalisme, déformation osseuse avec hyperextensibilité articulaire, et ichthyose probable actuellement guérie, (patient n°1, Tableau XXXV).

Le micropénis et la cryptorchidie évoquent la nature congénitale du syndrome. L'hypogonadisme est mixte, des cures d'hCG n'ont pas permis une augmentation de la testostérone, il est associé à un déficit somatotrope.

Il existe dans le syndrome de Mirhosseini-Holmes-Walton une hyperlaxité articulaire et une scoliose mais il s'y associe, en général, un retard mental sévère, une cataracte et une microcéphalie avec de grandes similitudes clinique avec le syndrome de Cohen. La notion d'ichthyose congénitale devrait nous pousser à explorer le chromosome X à la recherche de syndrome de Rud ou de syndrome des gènes contigus (Syndrome de Kallmann y compris). En effet, le locus du gène STS responsable de l'ichthyose congénitale est situé au niveau du bras court du chromosome X, sa délétion s'accompagne de celle d'autres gènes dits contigus dans 8 % des cas. Il en résulte un phénotype ichthyosiforme avec des atteintes systémiques comme retrouvées dans le syndrome de Kallmann, dans les cas de retard mental par délétion du gène VCX ainsi que dans le syndrome associant chondrodysplasie ponctuée, ataxie cérébelleuse, autisme et albinisme (208,233,234).

Selon Traupe H & al, la cryptorchidie, avec ou sans hypogénitalisme, constitue une complication fréquente du syndrome d'ichthyose lié à l'X retrouvée dans 20 % des cas (427). Notre patient ne présente pas de rétinite pigmentaire, de retard mental ou d'épilepsie, caractéristiques du syndrome de Rud. De plus, il est très rare que l'ichthyose disparaît durant l'enfance ou l'adolescence. Par ailleurs, le déficit en GH que le patient présente, n'est pas habituel dans le syndrome des gènes contigus. L'ichthyose congénitale est également rapportée dans certaines dysgénésies gonadiques X0 (428) et d'autres cas de troubles du métabolisme lipidique de la peau, tels que le syndrome de Refsum (OMIM 266500) et le

syndrome de Sjogren-Larson (OMIM 270200). Cependant il n'y a pas de dégénérescence maculaire, d'oligophrénie ou d'anomalies neurologiques chez notre patient.

Afin de répondre à toutes ces propositions, la première étape de l'exploration de notre patient consisterait à faire une exploration dans le sens d'un syndrome de Kallmann entrant dans le cadre de syndrome des gènes contigus qui reste le diagnostic le plus probable.

Syndrome associant IAH et rigidité cervicale

Le patient (n°2, Tableau XXXV) présente un nanisme harmonieux sévère (entre - 4 et - 5 DS), sans déficit pondéral, et un retard de l'âge osseux profond. La présence de micropénis et de cryptorchidie plaide en faveur de l'origine congénitale de la maladie. Le déficit antéhypophysaire est multiple et l'imagerie hypophysaire parle de micro-adénome hypophysaire.

La rigidité et la limitation des mouvements du cou dans un contexte d'insuffisance antéhypophysaire, est un signe très évocateur d'une mutation du gène LHX3 (OMIM 600577). Typiquement, la mutation du gène LHX3 est à transmission autosomique récessive, responsable d'une insuffisance antéhypophysaire épargnant l'axe corticotrope, associant dans la majorité des cas une limitation de la rotation du cou.

Notre patient présente un déficit corticotrope, et la rigidité cervicale s'étend au rachis et aux membres supérieurs. Présente-t-il une variante de ce syndrome ? La mutation est très rare et peu de cas ont été rapportés chez l'homme, son phénotype n'est donc pas complètement connu.

Dans ce syndrome, l'hypophyse est hypoplasique, hyperplasique ou pseudo-tumorale avec aspect de microadénome. Cela pourrait être le cas de notre patient, sa TDM et son IRM parlent de microadénome hypophysaire.

L'absence de malformations cérébrales, comme une maladie de Chiari, interruption de la tige pituitaire, est contre la mutation de LHX4 (OMIM 262700) qui, par ailleurs, inclut le déficit corticotrope. La mutation LHX4 est à transmission autosomique dominante, alors qu'il n'y a pas de cas similaires dans la fratrie de notre patient.

Insuffisances antéhypophysaires idiopathiques

Nous n'avons pas pu rattacher 2 cas d'IAH dissociée (1 fille et 1 garçon) à une cause particulière, classées ainsi idiopathiques, à défaut d'une expertise génétique. Les 2 cas sont presque similaires, ils sont issus d'un mariage consanguin au 1^{er} degré, ils présentent un retard de croissance staturo-pondérale et osseux, sans dysmorphie ou malformation particulières. Le garçon (n°1, Tableau XXXVI, page 168) présente un déficit gonadotrope, un déficit somatotrope partiel et probablement un déficit thyroïdienne partiel. La fille (n°2, Tableau XXXVI) présente un déficit gonadotrope, somatotrope complet et probablement thyroïdienne partiel.

Le garçon présente une microcéphalie sans anomalies cérébrales à la TDM et à l'IRM, ni retard mental. Sa relation de cause à effet avec les anomalies endocriniennes est difficile à déterminer.

7.2.3. Insuffisances antéhypophysaires acquises

Craniopharyngiome

Il s'agit de 3 filles et 1 garçon, âgé de 16 ± 1 an, le diagnostic initial de craniopharyngiome a été retenu sur des bases radiologiques.

L'anatomopathologie a confirmé le diagnostic de craniopharyngiome des 2 patients, nous n'avons jamais pu avoir le résultat histologique des 2 autres malades.

Tous les patients présentent un retard statural sévère (entre - 4 & -5 DS) avec retard de l'âge osseux. Les filles, de poids normal, ont une répartition tronculaire de la graisse, le garçon est obèse ($BMI > 95^\circ$) et boulimique depuis l'opération.

L'hémianopsie est quasi constante avec cécité unilatérale définitive chez 2 malades.

Le craniopharyngiome représente la 1^{ère} cause tumorale des IAH de notre série, 14 % des cas d'IAH et 7 % des hypogonadismes centraux organiques (HCO). Sedlmeyer & al rapportent 5 cas formant 17 % des HCO (334), Pétrus & al en rapportent 2 cas, soit 10 % des HCO (135).

Le craniopharyngiome est une tumeur d'origine congénitale, cependant seuls 28,4 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 14 ans (429), cela illustre bien la latence clinique du processus et donc le retard de diagnostic. Dans la série de Karavitaki, l'âge moyen des enfants atteints de craniopharyngiome est de 10 ans avec des extrêmes allant de 2,5 à 15 ans (251). Malgré sa nature bénigne, elle est associée à une morbidité élevée avec retard de croissance (32 % des cas), insuffisance antéhypophysaire, atteinte visuelle, obésité principalement abdominale associée à une résistance à l'insuline avec installation de troubles métaboliques à plus ou moins long terme. Le déficit en GH est souvent associé à ce syndrome métabolique.

Les patients de notre série n'échappent pas à ce profil, leur prise en charge est d'avantage plus tardive malgré l'installation précoce d'un retard statural et malgré les signes tumoraux annonciateurs. La morbidité y est considérable : nanisme, cécité, déficit hormonal multiple, atteinte hypothalamique, atteinte neurologique, épilepsie, risque métabolique et décès.

Pour un dépistage précoce, un retard statural chez un enfant avec signes neuro-ophtalmologiques doivent faire suspecter un craniopharyngiome. De plus un arrêt de la croissance ou un retard puis un arrêt de la puberté doit faire suspecter une origine tumorale.

Le retard de la croissance est le signe le plus constant, il commence déjà à apparaître à l'âge de 12 mois, alors que le poids augmente peu avant l'âge moyen de diagnostic vers 8-9 ans (250).

Sur le plan radiologique, l'IRM, pratiquée chez nos 4 patients, a été plus performante que la TDM en donnant plus de précisions particulièrement sur le retentissement locorégional. La TDM a été, par la suite aussi performante pour la surveillance postopératoire.

La TDM et l'IRM cérébrales montrent habituellement une partie kystique sellaire et un partie solide parasellaire. La TDM est performante dans la détection des calcifications et recommandée pour le diagnostic différentiel. Chez l'enfant il y a une prédominance de la forme adamantineuse et de la partie kystique (250,378).

Dans la plupart des cas, le craniopharyngiome est suprasellaire avec une partie intrasellaire, il est exclusivement suprasellaire dans 20-30 % des cas, et enfin la tumeur est intrasellaire dans 5-15 % des cas (250). Dans notre série, le craniopharyngiome est exclusivement suprasellaire dans 50 % des cas.

Sur le plan endocrinien, le déficit en GH est quasi constant chez nos patients, les déficits, corticotrope et thyroïdoptrope, sont retrouvés dans 50 % des cas, le diabète insipide est retrouvé dans 75 % des cas.

Le traitement par l'hormone de croissance n'a pas été suivi par nos patients à cause du caractère évolutif du processus.

Dans les travaux publiés, le déficit en GH est le plus constant, retrouvé dans 95 % des cas, avec 62 % de cas de déficit en ACTH, 36 % de déficit en TSH, 74 % de déficit en gonadotrophines alors que le diabète insipide n'est retrouvé que dans 18 % des cas (251).

Notre patiente n°3 (Tableau XXXVII.a, page 171) présente une hypothyroïdie mais la TSH est légèrement au dessus de la limite supérieure de la normale (5,01 μ UI/ml), contrastant avec le contexte étiologique, ce fut le cas d'une autre patiente de notre série avec STV congénitale. Des cas d'hypothyroïdie centrale contrastant avec un taux de TSH entre 4.2 et 10 mUI/l, sont rapportés dans la littérature dans une proportion de 11 % des cas (430). L'existence d'une hypothyroïdie, contrastant avec une réponse exagérée de la TSH à la TRH, fait évoquer la présence d'isoformes de la TSH biologiquement inactifs mais immunoréactifs sécrétés par l'hypophyse, à cause de l'augmentation de la sialylation de la sous-unité β de la TSH (430,431). L'arrêt de la puberté chez la patiente n°1, évoque fortement le rôle de la chirurgie et surtout de la radiothérapie dans l'installation de l'hypogonadisme et donc une surveillance régulière des axes corticotrope et thyroïdoptrope est nécessaire afin de dépister précocement un déficit de ces deux axes vitaux.

En général, l'incidence du dysfonctionnement endocrinien dépend de l'âge du début du traitement et de la dose de rayons administrée. Ce risque est d'autant plus élevé lorsque l'âge dépasse les 5 ans et surtout à la puberté et lorsque la dose du rayonnement dépasse les 45 Gy. Le risque d'atteinte commence après les 3 mois suivant la radiothérapie, l'atteinte est d'abord hypothalamique puis hypophysaire, le déficit en GH est de loin le plus fréquent (> 50% des cas) suivi de l'atteinte gonadotrope (> 20% des cas), le déficit corticotrope et thyroïdoptrope sont observés dans moins de 5% des cas (255).

Peu d'études ont traité le sujet des complications métaboliques chez les enfants porteurs de craniopharyngiome avec déficit en GH. Srinivansan & al (252) ont suivi 19 enfants de 12 à 13 ans, opérés pour craniopharyngiome, sur une durée de 5.1 ans en moyenne (extrêmes 1.8-10.7 ans). Certaines caractéristiques du syndrome métabolique ont été constatées, s'aggravant avec l'âge : (1) un surpoids dans 20 % des cas et une obésité dans 53 % des cas, associée souvent à une hyperlipidémie, (2) une hyperinsulinémie et une insulino-résistance sont fréquentes mais sans différence significative par rapport au groupe témoin. Un dépistage et une prise en charge précoces sont donc nécessaires dans un but de prévenir l'installation, à l'âge adulte, d'un diabète sucré, d'une HTA ou d'une dyslipidémie.

Par ailleurs, 2/3 de ces enfants connaissent une croissance malgré un déficit en GH. Ni le taux d'insuline, ni celui de la leptine ou de la prolactine, n'ont pu expliquer la croissance de ces enfants non traités par la GH.

Le craniopharyngiome de nos patients est remarquablement récidivant, car l'ablation de la tumeur est quasiment impossible vue sa situation anatomique. La multiplicité des actes chirurgicaux a donc aggravé la situation avec dégradation de la qualité de vie, hospitalisations multiples et abandon scolaire. En dehors des déficits multiples, le craniopharyngiome et sa chirurgie risque d'entraîner des lésions hypothalamiques comme l'atteinte des centres de la satiété, du sommeil et de la thermorégulation. Nous pensons que la conduite thérapeutique actuelle devrait être reconsidérée, concernant les indications de la chirurgie et son protocole.

En effet, plusieurs auteurs recommandent une attitude plus prévoyante, la résection complète ne sera suggérée que si les conditions sont favorables, à savoir sans risque d'atteinte hypothalamique, visuelle ou endocrinienne. Dans le cas contraire, une résection incomplète, voire une biopsie, est proposée, tout en privilégiant une radiothérapie systématique (250).

Hypophysite auto-immune

Elle forme 3 % des hypogonadismes centraux organiques, concordant avec les résultats de Sedlmeyer & al.

La patiente n°1 (Tableau XXXVIII, page 173) présente une hypothyroïdie primaire fruste par thyroïdite d'Hashimoto, qu'un traitement substitutif n'a pas entraîné spontanément l'apparition de ménarches. Le mode évolutif, le terrain auto-immun et la présence de STV à la TDM font évoquer une hypophysite. Il s'agit jusqu'à ce jour d'un déficit gonadotrope isolé avec risque d'installation d'autres déficits hypophysaire.

L'association de la STV à l'hypophysite a été déjà signalée par plusieurs auteurs, mais reste sujet à de controverses. Certains travaux ont trouvé des auto-anticorps antipituitaires positifs chez plusieurs patients avec STV. Yamakita N & al (375) rapportent des cas de déficit isolé en TSH, 5 d'entre eux ont des anticorps antipituitaires positifs, dont 2 avec STV, 1 avec un micro adénome et 2 autres sans anomalies anatomiques. Les auteurs suggèrent un rôle étiopathogénique de ces anticorps dans le développement de la STV. Les anticorps dirigés contre l'antéhypophyse peuvent donc entraîner des anomalies anatomiques telles qu'une STV, une tumeur hypophysaire, ou alors des anomalies fonctionnelles telles qu'un pan-hypopituitarisme ou des déficits isolés.

Il semble que, dans certains cas, la selle turcique vide soit l'évolution finale d'une hypophysite auto-immune. La prévalence des anticorps anti-hypophyse chez les patients présentant une selle turcique vide est de 6 % contre 0,5 % pour les sujets contrôles ($p = 0,003$) et 50 % pour les patients présentant une hypophysite auto-immune ($p < 0,0001$). Une corrélation positive a été notée entre la présence d'anticorps anti-hypophyse et l'hypopituitarisme retrouvé chez les patients avec selle turcique vide ($p = 0,02$) (432).

La malade n°2 (Tableau XXXVIII) n'a pas bénéficié d'une IRM hypophysaire afin d'éliminer formellement une STV ou autres anomalies anatomiques. L'hypophyse est augmentée de

taille à la TDM (hauteur 7,8 mm), sans masse individualisable, pouvant être en rapport avec à un processus inflammatoire comme dans les processus auto-immuns.

Elle a des antécédents de maladie de Basedow, en rémission depuis plusieurs années. Elle est en euthyroïdie clinique mais le bilan hormonal a retrouvé une hormonémie périphérique normale et une TSHus basse à plusieurs reprises.

S'agit-il d'une récurrence infra clinique de la maladie de basedow ?

La réponse est à priori non, le taux de fixation est normal de 7,1 %, contre un éventuel processus d'hyperthyroïdie, le test à la TRH est négatif (pic à 0,82 μ UI/ml) en faveur d'un déficit thyroïdienne (expliquant la valeur basse de la TSH), la prolactine a parfaitement répondu à la TRH. Le taux élevé des anticorps anti-TPO explique la longue période de rémission de la maladie de basedow et expose la patiente à une hypothyroïdie primaire définitive qu'on ne pourra pas diagnostiquer par le dosage de la TSH. Le test au LHRH est positif, mais n'élimine pas un déficit gonadotrope d'origine hypophysaire, on connaît les limites du test dans l'exploration hypothalamo-hypophysaire déjà soulignées.

Le diagnostic retenu pour cette patiente est une IAH dissociée par hypophysite auto-immune associant déficit gonadotrope et thyroïdienne partiel.

L'hypophysite lymphocytaire est une maladie auto-immune bien documentée sur le plan histopathologique. Son étiopathogénie demeure mal élucidée, elle est liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre une protéine cytosolique de 49 kDa (α -énolase), détectés chez 70 % des cas histologiquement prouvés (433). D'autres candidats ont été identifiés, susceptibles d'être impliqués dans les hypophysites auto-immunes, il s'agit de la GH, de PGSF 1-2 (pituitary gland specific factors 1a et 2), de la sécrétogranine 2, du CG199, de l'hormone somato-mammo-trophinechorionique (CSH), et enfin Pit-1 et TPIT; ces facteurs de transcription sont de possibles auto-antigènes impliqués dans l'hypophysite auto-immune (432). Son diagnostic positif, en pratique médicale courante, reste présomptif, basé sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologique, le dosage des anticorps anti-hypophysaires manque de sensibilité et de spécificité. Le diagnostic de certitude est histologique après biopsie ou chirurgie, rarement pratiquées.

Elle pose un réel problème de diagnostic différentiel avec une tumeur hypophysaire, puisqu'elle peut être responsable de céphalées et de troubles visuels avec un aspect radiologique pseudo tumoral. Il faut également la distinguer des autres hypophysites secondaires à un agent infectieux ou à une maladie systémique comme l'hypophysite lympho-plasmocytaire riche en IgG4 de description récente; et des autres hypophysites primaires, granulomateuse ou xanthomateuses (432). Pour certains auteurs ces 2 hypophysites primaires représentent, avec l'hypophysite lymphocytaire, des manifestations différentes d'une même maladie.

L'hypophysite lymphocytaire peut être transitoire ou permanente, responsable à plus ou moins long terme d'atrophie hypophysaire, de STV et d'hypopituitarisme (375). Selon De Bellis et al les anticorps anti-cellules gonadotropes et anti-hypophysaires sont retrouvés essentiellement chez les patients après l'installation de la puberté (434).

IAH dissociée post-traumatique

Le patient (Tableau XXXIX, page 174) présente un retard statural et osseux profond. Les crises d'épilepsie et la cassure de la courbe de croissance se sont installées après un traumatisme crânien, l'insuffisance antéhypophysaire est dissociée intéressant l'axe gonadotrope et somatotrope.

La chronologie des événements plaide fortement en faveur de l'origine traumatique de l'insuffisance antéhypophysaire de notre patient. La présence d'une selle turcique évoque une hémorragie lors du traumatisme entraînant, par la suite, l'installation d'un arachnoïdocèle.

Le traumatisme crânien post-natal augmente également le risque de développer à plus ou moins long terme une insuffisance antéhypophysaire, il est responsable d'un étirement de la tige pituitaire ou d'une section de celle-ci par le diaphragme, comme il peut entraîner une anoxie, une ischémie ou une hémorragie.

L'IAH et particulièrement le déficit en GH post traumatique n'est pas si rare, elle s'installe rapidement, souvent dans l'année qui suit le traumatisme, et survient plus fréquemment chez l'homme jeune, sa prévalence dépend de la sévérité du traumatisme, de la date de l'évaluation hormonale par rapport au traumatisme, du type et des critères de diagnostic à partir des tests hormonaux (435).

Le temps entre le traumatisme et le diagnostic de l'IAH de notre patient est suffisant pour confirmer le caractère définitif de l'atteinte.

Agha & al ont ainsi retrouvé 29 cas (28,4 %) de déficit hormonal hypophysaire isolé ou multiple et non régressif, sur 102 patients ayant eu un traumatisme crânien survenu, en moyenne, 17 mois au paravent (436). L'auteur propose de pratiquer un dosage du cortisol plasmatique 08h à une semaine du traumatisme, si le taux revient < 200 nmol/l, un traitement substitutif doit être instauré, l'exploration des autres axes et la réévaluation de l'axe corticotrope se fera dans 6 mois avec substitution des axes déficitaires. Un 2^{ème} bilan hormonal sera fait après un an, la persistance des déficits hormonaux considère ces derniers comme définitifs.

7.3. HYPOGONADISMES CENTRAUX FONCTIONNELS

Les patients avec HHF secondaire n'ont pas d'hypogonadisme organique permanent, ils devraient donc présenter une puberté spontanée après traitement de la cause. Le suivi des patients sous traitement spécifique a permis l'amorce spontanée de la puberté chez 81 % des cas, 35 % des patients HHF ont achevé leur puberté. On déplore la perte de vue de 6 patients.

Ces maladies entravent souvent le bon déroulement de la croissance, elles ont été responsables d'un retard de croissance générale et pubertaire chez 19 % de notre série. L'hypogonadisme fonctionnel de la série de Sedlmeyer (334) est présenté dans la même proportion mais avec une plus grande diversité, il constitue 64 % des patients de la série indienne de Bhakhri (333) et 8.5 % des patients de la série de Pétrus (135).

7.3.1. Hypogonadismes fonctionnels secondaire à une Endocrinopathie

Déficits isolés en hormone de croissance (GH)

Le déficit en GH (DGH) de notre série a touché 8 patients et constitue 33 % des RM secondaires (8 cas sur 24) contre 13 % (6 cas sur 45) pour Sedlmeyer, 61 % (8 cas sur 13) pour Pétrus, et près de 19 % (5 cas sur 27) pour Bhakhri.

La prédominance masculine est retrouvée dans la plupart des travaux (8 cas pour notre série contre 5 cas pour Sedlmeyer et 3 cas pour Bhakhri).

Dans le groupe des patients avec retard staturo-pondéral et pubertaire de la série de Fedala (56 cas), 52 % d'entre eux sont liés à un déficit en GH isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires, la prédominance masculine y est également rapportée (184). Dans cette même étude, 8 % des tous les cas de retard staturo-pondéral sont liés à un déficit isolé en GH.

Dans notre série, le retard statural est sévère (entre -3DS et -4DS), associé à un déficit pondéral chez 7 patients. Le retard pondéral n'est pas habituel dans le déficit en GH, rapporté également par l'équipe de Fedala, le taux d'IGF-1 des sujets témoins de l'étude est retrouvé significativement inférieur à celui de l'enfant occidental sain. L'auteur explique ce fait par le rôle des facteurs nutritionnel et ethnique. C'est sans doute le cas des patients de notre série.

En effet dans certains modèles animaux, le fœtus, dont la mère a été soumise au jeûne, l'expression hépatique du gène de l'IGF-1 et la concentration plasmatique d'IGF-1 sont diminuées. Par ailleurs, les souris invalidées pour le gène d'IGF1-2 présentent un poids faible par rapport aux souris sauvages, l'invalidation pour le GHR s'accompagne d'une perte de poids plus sévère (187).

Deux patients sont au stade 2 de Tanner (n°5 et 8, Tableau XL.a-b, page 177-178), ils ont déjà démarré un traitement par la GH qui a été mal suivi puis rapidement arrêté, ils ont été mis sous régime draconien sans gluten sur la base d'une biopsie jéjunale ne montrant qu'une atrophie villositaire partielle. Ce traitement par la GH a, sans doute, permis le démarrage de la puberté pour s'arrêter par la suite, le régime sans gluten a contribué au déficit pondéral.

Un seul patient présente un micropénis et une cryptorchidie (12,5 %). Un seul patient présente une bêta-thalassémie mineure, responsable d'une anémie légère, traitée avec succès par la vitamine B12.

Les données cliniques de notre série concordent avec celles de la littérature, prédominance masculine, retard statural sévère, possibilité de trouver un micropénis et cryptorchidie, et antécédents de souffrance fœtale.

Le déficit somatotrope est une cause rare mais connue de micropénis qui peut être la seule manifestation clinique (326,327). Un micropénis isolé ou associé à une cryptorchidie est retrouvé dans 58 % des cas de déficit somatotrope (184). On incrimine des anomalies du gène HOX9 dans l'étiopathogénie du micropénis, ce gène est responsable de la croissance pénienne et digitale (344).

Dans la littérature, la souffrance fœtale est retrouvée dans 50 à 60 % des enfants avec déficit en GH contre 25 % des cas pour notre série et 13,1 % des cas pour Fedala & al. La présentation de siège est 5 à 10 fois plus fréquente en cas de dystocie, la dystocie est liée à un accouchement par le siège dans près de 50 % des cas de déficit en GH en Algérie (184).

Le DGH de notre groupe semble être isolé pour les 7 patients, 3 d'entre eux devraient bénéficier d'une IRM cérébrale afin d'éliminer définitivement une anomalie anatomique. Le DGH isolé est génétique, lié à des mutations de GH1, GHRHR et RNPC3 (370).

La responsabilité du déficit en GH, découvert à l'enfance, dans le retard de la puberté est parfois difficile, la reprise des tests dynamiques de stimulation est fortement recommandée pour 2 raisons principales :

- L'existence de déficit partiel et transitoire en GH en péri pubertaire qui se corrige spontanément sous l'effet des stéroïdes sexuels (4,17,84,370). Certains enfants sont incapables de synthétiser et sécréter la GH en quantité appropriée à l'enfance et ce n'est qu'à la puberté qu'ils produisent la GH de façon appropriée à leur âge (2). Saggese & al ont montré que la diminution de la sécrétion de GH, observée dans le retard pubertaire du garçon, peut résulter de la diminution de son stimulus hypothalamique, le GHRH (86). L'effet de la testostérone sur l'axe somatotrope passe par son aromatisation en œstradiol. Le diagnostic du DGH doit être reconsidéré chez les patients qui répondent mal au traitement par l'hormone de croissance, de nouveaux tests de stimulation sont recommandés (370).
- Le déficit en GH de l'enfant, s'il est particulièrement isolé, peut régresser à la puberté. Reiter & lee ont montré que 44 % des 464 patients avec déficit en GH isolé retrouvent une réponse normale aux tests de stimulation à l'adolescence, alors que 96 % des 148 patients présentant un déficit antéhypophysaire multiple avec ou sans anomalies anatomiques à l'IRM, ont gardé le déficit somatotrope.

Par ailleurs, Soliman AT & al ont démontré que la taille en déviation standard et la vitesse de croissance sont plus faibles chez les patients avec déficit en GH et STV que ceux présentant un RCC ou une drépanocytose avec STV (245).

L'existence donc d'une insuffisance antéhypophysaire et/ou d'anomalies anatomiques hypothalamo-hypophysaires, plaide en faveur d'un déficit en GH définitif. Ce fait a pu être confirmé chez le patient n°1 (Tableau XL. a & b, pages 177-178) avec selle turcique vide. La pratique de 2 autres tests de stimulation de la GH chez 2 autres patients (n°3 et 5) a confirmé le caractère transitoire du déficit en GH qui est parfaitement isolé sans aucune anomalies morphologiques hypothalamo-hypophysaires. De plus, la réponse positive des gonadotrophines au test au LHRH du patient n° 7 évoque la nature fonctionnelle du déficit gonadotrope.

Sous traitement par l'hormone de croissance, tous les patients ont vu leur puberté s'installer et progresser spontanément, ils ont gagné 22 ± 9 cm en moyenne en $4 \pm 2,5$ ans de suivi. Cela plaide en faveur du caractère fonctionnel de l'hypogonadisme.

Un traitement initial et transitoire (6 à 12 mois) par la testostérone à faibles doses a été prescrit chez 4 patients car le retard de la croissance a été psychologiquement très mal toléré.

Hypothyroïdies primaires

Nous présentons 2 cas d'arrêt de la croissance pubertaire secondaire à une hypothyroïdie primaire relevant de 2 étiologies différentes, la 1^{ère} est en rapport avec une thyroïde

atrophique sans stigmates d'auto-immunité, la 2nd est liée à une thyroïdite auto-immune associé à un diabète sucré type 1.

L'hypothyroïdie primaire est rapportée dans une proportion de 7 % des cas (3 cas sur 45) par Sedlmeyer, de 15 % des cas (2 cas sur 13) par Pétrus et de 15 % des cas (4 cas sur 27) par Bhakhri, contre 8% des cas d'hypogonadisme fonctionnel secondaire de notre série.

La série indienne compte parmi ces patients avec RM secondaire, 2 hypothyroïdies congénitales dont 1 était mal-contrôlée et l'autre de diagnostic tardif en rapport avec un déficit partiel de la captation d'iode. Cela fait augmenter la proportion de l'hypothyroïdie primaire à 22 %. L'auteur explique la fréquence élevée de l'hypothyroïdie en Inde, par la prévalence élevée de la carence en iode, elle estimée à 15.7 % parmi les enfants scolarisée de 6-12 ans.

Les effets de la carence en iode et de l'hypothyroïdie primaire en Algérie, ont été étudiés par Foudil D (Alger, Thèse-1993), le retard de la croissance staturale et pubertaire, ainsi que les cryptorchidies sont retrouvées plus fréquemment en zone de carence iodée, avec une incidence globale des retards pubertaires chez les hypothyroïdiens de 21,2 % (437).

L'hypothyroïdie primaire par thyroïdite auto-immune chronique est rare chez l'enfant avant l'âge de 5 ans, la fréquence augmente chez le grand enfant et l'adolescent, 60 % des goitres de l'adolescent sont en rapport avec une thyroïdite auto-immune (438).

La maladie de Hashimoto est volontiers associée au groupe HLA DR4 et DR5, alors que l'haplotype HLA B8-DR3 est lié à la maladie de Basedow ou à la thyroïdite atrophique (439).

Les résultats du système HLA de notre patiente n°2 entre dans le cadre de son diabète sucré type 1 et de sa thyroïdite auto-immune. La coexistence du diabète sucré mal contrôlé a forcément influencé sa croissance mais c'est le traitement de l'hypothyroïdie qui a permis l'installation des ménarches.

Nous rapportons un cas rare d'hypothyroïdie par thyroïde atrophique chez une jeune fille de 18 ans (n°1). La thyroïdite atrophique ou par involution thyroïdienne est rare chez le jeune, elle est plutôt l'apanage de la femme ménopausée, les anticorps antithyroïdiens y sont inconstamment élevés. Une anomalie du développement thyroïdien (hypoplasie) à révélation tardive n'est pas à écarter chez elle.

L'évolution sous traitement de cette patiente évoque fortement une hyperplasie des cellules thyroïdiennes (forme pseudo-tumorale), secondaire à un déficit en hormones thyroïdiennes qui entraînent, par phénomène de feedback, une hypersécrétion de la TSH.

L'existence d'une hypothyroïdie primaire associée à un adénome hypophysaire doit faire discuter trois diagnostics étiologiques possibles :

- Adénome thyroïdienne fonctionnel,
- Adénome à prolactine associé, mais l'hyperprolactinémie est modérée,
- Hypophysite dans sa forme tumorale.

L'hyperprolactinémie est souvent modérée, secondaire à l'augmentation de la TRH hypothalamique responsable d'une hyperplasie lactotrope associée, la normalisation de la prolactine après euthyroïdie plaide en faveur du caractère fonctionnel de

l'hyperprolactinémie. D'autres mécanismes sont possibles, soit par déconnexion sous l'effet de masse, soit par levé de l'inhibition des mécanismes dopaminergiques hypothalamiques (440).

L'hyperplasie thyroïdienne, secondaire à une hypothyroïdie primaire, doit être connue afin d'éviter des erreurs diagnostiques et donc des interventions chirurgicales abusives. Les experts appellent à la prudence devant une hypothyroïdie primaire associée à un processus tumoral, une réévaluation après euthyroïdie sous hormonothérapie substitutive est nécessaire avant de décider d'opérer.

L'hypothyroïdie primaire peut être responsable de bien d'autres tableaux trompeurs, elle risque d'entraîner chez la fille un effet de masse ovarien avec augmentation du volume des ovaires, polykystose et risque de torsion, conduisant à la pratique abusive d'une ovariectomie (440). Ce dernier cas de figure risque, au contraire, d'entraîner une puberté précoce et un syndrome des ovaires polykystiques.

L'évolution sous L-thyroxine est jugée très satisfaisante chez La 2^{ème} patiente avec hypothyroïdie par thyroïdite d'Hashimoto, elle installe spontanément ses ménarches et atteint sa taille cible et sa taille prédite par son âge osseux.

La croissance et la progression de la puberté de notre 1^{ère} patiente est jugée lente malgré l'euthyroïdie et la disparition de l'adénome, cet état de fait nous pousse à évoquer une atteinte des autres axes hypophysaires, notamment somatotrope et gonadotrope. Une publication turque rapporte un cas similaire chez un garçon de 14,5 ans présentant une hypothyroïdie secondaire à une ectopie thyroïdienne responsable d'un retard pubertaire et statural, le traitement de l'hypothyroïdie a fait régresser l'adénome hypophysaire mais les tests dynamiques ont révélé un déficit somatotrope et gonadotrope définitif. En effet, l'augmentation du volume hypophysaire peut entraîner une compression de la tige pituitaire pouvant conduire à une insuffisance antéhypophysaire et à une selle turcique vide (441).

7.3.2. Hypogonadismes fonctionnels secondaires à une maladie générale

Causes nutritionnelles

Nous rapportons 12 causes nutritionnelles, tous les patients ont un retard statural sévère (entre -3 et -4 DS) associé à un retard de maturation osseuse. Le poids est retrouvé faible chez 7 patients et normal chez les 5 autres dont 3 maladies cœliaques. Le BMI est faible dans 30 % des cas de la série, contre près 13 % des cas de surpoids (obésité incluse).

Le diagnostic de malnutrition a été posé chez nos patients sur des bases cliniques avec mesure du BMI, la perte pondérale précédant la prise en charge et l'enquête alimentaire, l'évolution de la croissance après éducation nutritionnelle constitue un élément de preuve de cause à effet (voir annexe 1).

Les mesures anthropométriques, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent, sont d'excellents moyens pour identifier les problèmes liés à la croissance et pour évaluer l'état nutritionnel. En effet la croissance est sensible au déficit ou à l'excédent nutritionnel, la mesure du BMI et des plis cutanés fournit des informations sur l'état nutritionnel et les risques

pour la santé (19,442). Les données du National Health and Nutrition Examination Survey III (USA), ont trouvé une discordance significative entre les stades pubertaires de Tanner, quelque soit le sexe, et le poids et le BMI quand ils sont au dessus ou en dessous des moyennes des enfants du même âge (442). Cependant, utiliser le stade pubertaire comme marqueur nutritionnel est limité à cause de la grande variabilité dans le déterminisme génétique du démarrage pubertaire d'un enfant à un autre.

Nous avons essentiellement décelé les cas de malnutrition protéino-énergétique, nous n'avons pas eu les moyens d'explorer les cas de malnutrition mono-carentielle, en particulier les carences iodées et d'autres oligo-éléments. Seules les anémies ferriprives ont été diagnostiquées.

Les carences protéino-énergétiques et ferriprives par défaut d'apport constituent 67 % des causes nutritionnelles et 33 % des hypogonadismes fonctionnels secondaires de notre série.

La proportion des patients souffrant de carence nutritionnelle par défaut d'apport est de 16 % des 125 cas.

Dans le travail de Mekhancha-Dahel (Thèse, 2005), la maigreur est retrouvée dans 11,6 % des adolescents scolarisés (courbes de référence du CDC/NHSC 2000), les garçons sont plus maigres que les filles (338). L'auteur évoque un problème de malnutrition chez ces adolescents en se basant sur des enquêtes antérieures non publiées menées en Algérie. Dans cette même étude, l'obésité et le surpoids sont retrouvés dans une proportion de 6,4 %, les filles sont plus obèses que les garçons ($p < 0,0001$). La présence simultanée de surcharge pondérale et de maigreur réconforte la tendance de transition nutritionnelle de la population (urbanisation et modification du mode de vie).

Dans les pays développés, la fréquence des causes nutritionnelles est faible, dans la série de Sedlmeyer (334), la fréquence des carences nutritionnelles par défaut d'apport est de 13 % de l'ensemble des hypogonadismes fonctionnels secondaires et aucun cas d'anémie ferriprive carentielle contre 18 % pour la série indienne de Bhakhri (333).

Cet état de fait, devrait conduire à mettre en place des programmes d'intervention pour prévenir les troubles de la croissance liés à la malnutrition par une sensibilisation de la population générale et infantile au niveau des écoles, et enfin par le maintien et l'amélioration des cantines scolaires.

Malheureusement la nutrition iodée n'a pu être évaluée chez nos patients, alors que notre pays est considéré comme une région de carence modérée, l'origine et la demeure de nos patients suggèrent la participation de la carence iodée dans 80 % des cas.

La carence nutritionnelle par malabsorption responsable du RP est rapportée chez 4 patients présentant une maladie cœliaque (17 % des HHF).

La malabsorption se trouve également associée chez 2 sœurs avec malnutrition par défaut d'apport et anémie sévères (n° 4 & 5, Tableau XLII.a, page 181). Le giardias intestinal, retrouvé à la parasitologie des selles, est responsable de malabsorption cliniquement symptomatique et participe sûrement au retard de croissance. Le giardias intestinalis était le

seul responsable de l'hypogonadisme fonctionnel chez un malade de la série de Sedlmyer et une autre malade de la série indienne.

La maladie cœliaque (MC) est la 1^{ère} cause nutritionnelle à rechercher devant un retard de croissance, elle est souvent asymptomatique. La forme classique de la maladie ne représente que moins de 20 % des cas diagnostiqués, 50 % des cas n'ont pas de diarrhée et 30 % ont une surcharge pondérale (443).

La maladie cœliaque est retrouvée associée à un diabète sucré type 1 chez la patiente n°1. Cette association est retrouvée dans la littérature, sa prévalence est de 5 % en moyenne (0-10%) dans la population diabétique contre 0,3-0,5 % dans la population générale, elle est souvent asymptomatique (12 % selon une méta-analyse) mais responsable de complications multiples telles que le retard de croissance, l'anémie, l'ostéopénie, et les complications neurologiques. Elle expose également à un risque plus élevé de cancers notamment le lymphome et les cancers digestifs, son dépistage doit être systématique chez tout diabétique présentant l'une de ces complications (412,443,444).

Le principal critère de diagnostic positif de la MC est la mise en évidence d'une atrophie villositaire après une biopsie intestinale. La disponibilité des dosages des anticorps anti-gliadines, anti-endomysium (anti-E) et anti-transglutaminase, de plus en plus sensibles a fait diminuer la pratique systématique des biopsies intestinales, seuls les cas positifs au dosage des anticorps en bénéficieront. Leur dosage a permis d'épargner la biopsie intestinale à 7 de nos malades.

Les Ac anti-G de classe IgG et IgA ont une sensibilité proche de 100 % et une spécificité de 98 %, elles sont de 100 % pour les Ac anti-E de classe IgA. Le dosage combiné des deux Ac fait augmenter considérablement à 100 % la sensibilité et la valeur prédictive négative (444).

Cependant la recherche des IgA anti-endomysium, plus sensibles et plus spécifiques que les anti-gliadines, est basée sur la technique d'immuno fluorescence indirecte, de lecture délicate, réservée aux laboratoires spécialisés. Récemment on a pu démontrer que la transglutaminase tissulaire est la cible principale des Ac anti-E, le dosage des Ac dirigés contre cette transglutaminase est automatisable, facile à réaliser et peuvent remplacer celui des Ac anti-E et peuvent donc être proposés pour le diagnostic, le dépistage de masse et pour le suivi de la maladie cœliaque (181,412,444-448).

Kurpa & al, dans un travail original, remettent en question les critères de diagnostic de la MC, parmi 59 patients avec Ac antiE positif, 17 sont sans atrophie villositaire, les 5 patients d'entre eux ont négativé leurs Ac anti-E sous régime sans gluten, alors que 11 sur les 12 patients qui ont gardé un régime libre ont présenté la maladie avec atrophie villositaire (448). Les auteurs proposent de réévaluer les critères de diagnostic de la MC.

➤ Cas particulier de la patiente n° 7 (Tableau XLII.a)

L'absence de dysmorphie, de malformations associées, ou d'anomalies hypothalamo-hypophysaires, rend peu probable l'appartenance de la maladie de Chiari et de la syringomyélie à un syndrome particulier. De telles malformations ont été rapportées dans les cas d'anomalies du chromosome sexuel (syndrome de Noonan), et les cas d'anomalies de

développement et de migration hypothalamo-hypophysaire telles que la mutation du gène LHX4, associant IAH, hypoplasie hypophysaire, ectopie post hypophysaire, malformation de Chiari et anomalies cérébelleuses (48,49).

L'anomalie de Chiari est une malformation congénitale rare, elle est de type 1 chez notre patiente avec seulement un engagement des amygdales cérébelleuses dans le canal rachidien, sans spina-bifida, ni hydrocéphalie ou autres lésions cérébrales. Elle est le résultat d'un mauvais développement du squelette chondral de la base du crâne avec étroitesse de la fosse postérieure, sa prévalence est estimée à 1/1280 sujets (OMIM 118420). La syringomyélie qui est une anomalie du développement médullaire, caractérisée anatomiquement par l'existence, dans la moelle épinière, d'une cavité plus ou moins étendue contenant du liquide céphalo-rachidien (LCR) (OMIM 186700). Elle est fort probablement secondaire chez notre patiente à sa maladie de Chiari de type 1 par obstruction du flux de LCR dans le canal vertébral.

➤ Cas particulier du patient n°12 (Tableau XLII.b, page 182)

Les malformations cérébrales qu'il présente semblent isolées et peu évolutives, il s'agit fort probablement d'une variante du syndrome de Dandy Walker car on ne trouve pas, chez notre patient, de kyste de la fosse postérieure mais une méga-grande citerne communiquant avec le 4^{ème} ventricule.

Le syndrome est rare (1 cas pour 100 000 naissances), multigénique (gène localisé en 3q22-q24), touchant surtout les garçons (OMIM 220200). Cette malformation n'a pas interféré avec la croissance de notre patient, puisqu'après amélioration du statut nutritionnel, la croissance générale et pubertaire a évolué favorablement avec progression puis achèvement pubertaire spontanée et normalisation de l'IGF-1.

Insuffisance rénale chronique : Renal-Coloboma Syndrome

Le patient (n°1, Tableau XLIII, page 184) présente un retard statural sévère au delà de - 4 DS. Ce retard n'est pas en rapport avec un déficit en GH, il est associé à un syndrome dysmorphique et surtout polymalformatif. La malformation de l'appareil urinaire est responsable de l'insuffisance rénale, le seul rein fonctionnel est en souffrance à cause du reflux vésico-urétéral responsable de la dilatation des voies pyélo-calicielles avec infections urinaires à répétition. Son insuffisance rénale est modérée à sévère responsable d'une anémie ferriprive, elle est la cause principale du retard de la croissance chez notre patient.

Le RP est retrouvé plus fréquemment chez les garçons que les filles en IRC, il est noté dans 70 % des cas, la transplantation rénale permet le rétablissement d'une fonction endocrine mais, dans ce cas, la croissance dépendra de la dose de corticoïdes administrés et de la qualité fonctionnelle du greffon.

L'IRC entraîne un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, responsable d'un «nanisme rénal» qui relève de mécanisme complexe. Le mécanisme est fort probablement d'ordre métabolique et endocrinien (137,449,450) : augmentation de l'urée, troubles hydro-électrolytiques et acido-basiques (acidose métabolique), anémie, ostéodystrophie rénale, hypertension artérielle, malnutrition protéino-calorique (anorexie) et désordres hormonaux (insuline, glucagon, GH et IGF-1, leptine et ghréline).

Les anomalies thyroïdiennes rapportées dans la littérature (syndrome de basse T3 et T4 avec TSH normale) ne sont qu'un phénomène d'adaptation de la thyroïde particulièrement lors de l'hémodialyse. Selon une étude récente, une dysfonction thyroïdienne est notée chez 14 sujets parmi les 50 patients insuffisants rénaux (28 % des cas) dont 9 en hypothyroïdie infra-clinique et 2 en hypothyroïdie (451).

Dans l'IRC, les hormones stéroïdes diminuent alors que le taux des gonadotrophines reste dans les normes. La diminution des stéroïdes sexuels est d'autant plus importante que le degré de l'insuffisance rénale est important. Le test au LHRH est positif sur LH mais la réponse de FSH est émoussée. L'hyperprolactinémie est habituelle.

Notre patient a un taux d'IGF-1 et un test de stimulation de la GH parfaitement normaux. Les résultats de ces tests sont très variables d'un malade à un autre, fonction de l'âge, de la sévérité de l'IRC, de l'importance des troubles métaboliques et du niveau nutritionnel. Habituellement les patients ont des taux élevés de GH, par diminution de la clearance rénale, avec tests de stimulation normaux ou explosifs, associés à des taux bas d'IGF-1, probablement par diminution de leurs récepteurs hépatiques (résistance hépatique secondaire à l'acidose, aux troubles électrolytiques et au déficit nutritionnel). Cette résistance hépatique est partielle puisque les malades répondent au traitement par l'hormone de croissance recombinante. Le traitement par l'hormone de croissance améliore nettement la taille adulte, cependant, la réponse est moindre chez les patients dialysés et/ou présentant un retard pubertaire sévère (449).

L'IRC de notre patient entre le cadre d'un syndrome génétique avec malformations multiples sans déficit mental. Le patient ne présente pas toutes les caractéristiques de l'association CHARGE qui reste possible (452,453).

Cependant, il est fort probable qu'il réponde au rare renal-coloboma syndrome, lié à des mutations du gène PAX2 situé sur le chromosome 10q24.31 (OMIM 167409). Ce gène code pour un facteur de transcription, appartenant à la famille des gènes homéotiques de type paired (paired-box), il s'exprime au niveau du tractus uro-génital, de l'œil, de l'oreille, du pancréas et du système nerveux central (454). Ce syndrome associe habituellement hypoplasie ou dysplasie rénale uni ou bilatérale avec ou sans reflux vésico-urétéral, colobomes choro-rétiniens, atteinte optique. Autres manifestations extra-rénales sont rapportées dans moins de 20 % des cas : surdité de perception, malformation d'Arnold Chiari, épilepsie idiopathique, cryptorchidie et hyperlaxité articulaire.

Une monosomie de la région distale 10q26 (entre D10S186 et D10S1248) du chromosome 10 est également associée à des anomalies uro-génitales avec reflux vésico-urétéral, hypoplasie rénale, micropénis, hypospadias et cryptorchidie. Ce gène se trouve à côté de plusieurs gènes pouvant être incriminés dans les anomalies uro-génitales et bien d'autres, tels que PAX2, GFRA1 en 10q25-26, EMX2 en 10q26.1, et FGR2 en 10q26 (455).

Nanisme psychoaffectif

Il s'agit d'un nanisme sans signes de malnutrition et sans déficit en GH, la réponse au test au LHRH plaide en faveur du caractère fonctionnel de l'atteinte.

La chronologie d'installation des troubles et l'évolution favorable après une prise en charge psychologique sont des preuves solides, en faveur de l'origine psychoaffective du retard de la croissance de notre patient. L'épilepsie et son traitement ne peuvent pas expliquer à eux seuls cette cassure de la courbe de croissance, sa maladie évolue depuis la petite enfance sans avoir troublé la croissance jusque là.

Les nanismes psychoaffectifs et psychosociaux sont des causes classiques de retard de croissance. Les 1^{ers} cas ont été signalés par Talbot & al (1947) suivis par Patton & Gardner (1962), Powell & al (1967) et Silver & Finkelstein (1967) (*in*456). Il est caractérisé par des troubles émotionnels, anomalies de développement, ralentissement de la croissance, retard pubertaire associé à un déficit hypophysaire fonctionnel. Le tout s'améliore par l'apport d'un changement dans l'environnement du patient. Les tests dynamiques sur la GH et les gonadotrophines de notre patient sont positifs, plaidant en faveur d'un caractère fonctionnel de l'atteinte.

Le mécanisme par le quel les anomalies psychoaffectifs donnent un retard de croissance général est encore mal élucidé, on incrimine un défaut de neurotransmetteurs hypothalamiques (diminution de l'ACTH, β -endorphine, mélatonine et sérotonine) et/ou les troubles du sommeil souvent présents dans ce syndrome, le rôle du facteur du déficit nutritionnel n'est pas négligeable (456). Généralement ces enfants sont issus de familles disloquées, avec une incidence élevée de divorce et de séparation parentale, le père est souvent absent, l'un des parents est soit alcoolique et/ou toxicomane. L'enfant présente fréquemment des troubles alimentaires, une potomanie, des troubles du comportement, des troubles du sommeil, une encoprésie ou une énurésie. On évoque, pour tenter d'expliquer ce phénomène, une anomalie du lien mère-enfant qui survient très précocement dans la vie (457). L'origine du nanisme serait mixte, en rapport avec un déficit en GH dans un contexte de malnutrition (457).

7.3.3. Retard constitutionnel de la croissance

La proportion du RCC est la plus faible parmi les séries publiées, près de 6 % des cas (7 cas sur 125). Il constitue plus de 52 % des cas dans la série de Sedlmyer (122 cas sur 232), 59 % des cas dans celle de Pétrus (90 cas sur 153), près de 21 % des cas dans la série de Carel & Chaussain (22 cas sur 106), et 14.3 % des cas dans la série indienne. La prédominance masculine est presque constante, 86 % de RCC pour notre série, 63 % des cas pour la série de Sedlmyer et 83 % des cas pour la série de Bahkhri.

Le RCC semble ne pas être un motif fréquent de consultation dans notre pays. Les conditions sociales, les traditions et l'environnement font que cet aspect particulier de la croissance soit négligé. Les conséquences sur la santé de ce retard de prise en charge ne sont pas négligeables, car la taille finale est compromise avec un risque élevé d'ostéoporose à l'âge adulte.

L'âge moyen des garçons est de 15 ans \pm 1, ils ont tous un retard statural avec une taille de 142,2 \pm 5,9 cm (entre -2 et -4 DS). L'âge osseux est toujours inférieur à l'âge chronologique (11.9 ans \pm 1.1).

Le volume testiculaire est de 3.34 ± 1.1 ml avec un seul cas d'antécédent de cryptorchidie.

Les patients 5 et 6 (Tableau XLIV, page 186) ont un volume testiculaire de près de 4 ml, ils présentent un taux plasmatique de testostérone > 2 ng/ml.

En dehors du facteur génétique ou du caractère constitutionnel, le retard statural dans le RCC est lié à la cassure de la vitesse de croissance par défaut du pic de croissance pubertaire.

Les patients, en particulier les garçons, installent leur puberté à un âge chronologique avancé mais à un âge osseux normal (109,181).

Notre attitude, vis-à-vis d'un cas suspect d'un RCC, était de mener un suivi clinique régulier avec une exploration initiale la plus simple et la moins coûteuse possible. Les données des mesures auxologiques ont rendu très peu probable une malnutrition. Cependant, 2 pathologies endocriniennes chroniques ont été écartées avant d'indiquer une simple surveillance, l'hypothyroïdie et le déficit en hormone de croissance. Nous avons posé le diagnostic du RCC chez le patient n°3 (Tableau XLIV) après avoir confirmé, par une biopsie intestinale, le bon contrôle de sa maladie cœliaque.

Au bout d'un an de suivi, le volume testiculaire des 4 patients a franchi les 4 ml, signant le début de la puberté. L'évolution vers une installation spontanée de la puberté, constatée chez nos 7 patients, est en faveur du caractère constitutionnel du retard pubertaire. Un gain statural rapide suite à un traitement transitoire par de faibles doses d'hormones sexuelles semble un élément fort de diagnostic positif.

Les résultats obtenus par la comparaison entre le groupe RCC et le groupe HHE isolé de notre série permettent de tirer les conclusions suivantes :

- Plus on s'éloigne de l'âge de 13 ans pour la fille et de 14 ans pour le garçon, plus la probabilité d'un RP organique est grande, la différence est très significative entre l'âge de diagnostic des HHE et les RCC de notre série,
- Une taille normale sans notion de cassure de la courbe de croissance et l'atteinte d'une certaine maturation osseuse plaident en faveur de l'HHE,
- Un volume testiculaire qui se rapproche de 4 ml et une testostéronémie atteignant les 2 ng/ml, annoncent un début pubertaire et évoque un RCC.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative, dans les paramètres para cliniques, entre RCC et HHE. L'échantillon est tout de même faible pour tirer des conclusions. Dans l'étude de Carel & Chaussain, la différence est significative concernant le volume testiculaire, les taux de gonadotrophines de base et sous LHRH ainsi que les taux de testostérone de base et sous hCG (169).

Dans le RCC, le meilleur critère, annonçant une puberté centrale, est un volume testiculaire > 4 ml chez le garçon et la présence de follicules multiples ovariens chez la fille (2,17,109). Tous les autres paramètres biologiques, décrits dans la Part IV.II de la revue de la littérature, ne sont pas performants (voir Tableau B, page 29).

Néanmoins, le dosage plasmatique de la testostérone 08h, le dosage urinaire des gonadotrophines des 24 heures, le dosage nocturne de LH plasmatique, le test à l'hCG ainsi

que le test au LHRH, semblent être de bons éléments biologiques de diagnostic différentiel entre RCC et hypogonadisme central organique, particulièrement partiel. Aucun des tests proposés n'est performant à 100 % lorsqu'il est étudié seul.

Selon une étude récente de Segal & al, la combinaison des tests au LHRH et hCG augmente la sensibilité et la spécificité à 100 % (10). Dans les travaux de Ghai K & al, un delta de LH sous agonistes de GnRH (nafarelin) > 4,8 UI/L à 4h et une différence entre la moyenne de LH lors du sommeil et la moyenne de LH au réveil < 0,35 UI/L, sont très discriminatifs entre RCC et HHC (459). Resende & al, ont trouvé presque le même résultat, le pic de LH, dosée par chimiluminescence, définissant la puberté, est de 4,1 UI/L pour les garçons et de 3,3 UI/L pour les filles (356).

Il est de même pour la série chinoise de 133 garçons (460). Un 1^{er} test de stimulation au LHRH a contribué à poser le diagnostic de 86 HHE et 47 RCC, un taux de LH maximal < 4 UI/l oriente vers un HHE avec une sensibilité de 87.2 %, une spécificité de 95.7 % et une valeur prédictive positive de 97,4 %. Un 2^{ème} test au LHRH a été réalisé après un an de suivi chez 9 HHE et 13 RCC qui restaient sans diagnostic définitif, seuls les patients avec RCC ont augmenté leur pic de LH qui passe de 10.7 UI/l au 1^{er} test à 24.5 UI/l au 2^{ème} test ($p < 0,05$).

Le gain statural chez nos patients est jugé plus que satisfaisant mais aucun des patients de sexe masculin n'a atteint sa taille cible, du moins pour les 4 patients qui sont au stade 5 de Tanner. Cependant, 2 d'entre eux ont atteint leur taille prédite.

Selon Albanese A & Stanhope R, 58 % des patients avec RCC n'atteignent pas leur taille cible génétique, il n'y a pas de corrélation entre taille finale et degré de maturation osseuse, mais le pronostic statural dépend essentiellement de deux éléments, au moment de l'évaluation initiale : la vitesse de croissance juste avant ou au tout début de la puberté et le degré de la disproportion des segments corporels (458). En effet, chez ces patients, la disproportion est liée au retard relatif de la croissance du segment supérieur (SS), liée à la croissance rachidienne, par rapport au segment inférieur (SI), plus la puberté est en retard plus cette disproportion est grande. Un $SS < SI$ est considéré comme le premier signe évocateur du RCC et donc un facteur prédictif de la taille finale. Une telle constatation devrait pousser à considérer un traitement préventif par la GH puis par les stéroïdes sexuels.

Les experts recommandent fortement de traiter les RCC par des anabolisants, ou mieux, par de faibles doses d'hormones stéroïdes, avec ou sans inhibiteurs de l'aromatase de dernière génération, tels que le letrozole, pendant une durée de 6 mois, renouvelable si le taux des gonadotrophines urinaires de contrôle ne triple pas (2,14,55,57,87,91,182,461,462).

Le Traitement par testostérone et inhibiteurs de l'aromatase chez les garçons avec RCC et Retard statural idiopathique entraîne un gain supplémentaire statural de plus de 5,5 cm par rapport à ceux traités par testostérone seule (28).

Les résultats, sur la taille et la maturation osseuse, sont meilleurs avec le Letrozole qu'avec le xandrolone (461).

Nous avons obtenu les mêmes résultats avec les 4 patients traités par les hormones sexuelles, le gain au bout de 1 an de traitement était de 7 cm pour la fille et de 6 cm en moyenne pour les

garçons. Leur petite taille et l'absence des caractères sexuels secondaires étaient très mal tolérées, aussi bien par les patients que par leurs parents.

Ce traitement permet un changement physique, améliore les conditions psychosociales dans lesquelles vit le patient et sa famille. Il permet, surtout, de prévenir l'ostéoporose à l'âge adulte et d'améliorer la taille finale. De plus, il pourrait induire une puberté endogène. Le mécanisme, par lequel un traitement transitoire par de faibles doses de stéroïdes sexuelles induit une puberté endogène, est inconnu. L'hypothèse est basée sur les cas de puberté précoce endogène chez les patients présentant une hyperandrogénie par hyperplasie congénitale des surrénales, non ou mal traitée, la maturation osseuse permet une maturation hypothalamique et, de ce fait, une sécrétion de GnRH (57).

7.4. AMENORRHEES PRIMAIRES

L'enquête étiologique de 5 patientes avec phénotype féminin, a suivi une voie différente. Nous avons débuté par un test aux progestatifs, suivi, s'il revient négatif sur les règles, d'un test aux œstroprogestatifs. Toutes les malades n'ont pas répondu aux progestatifs seuls, l'association d'un œstrogène a permis d'obtenir une menstruation chez deux malades.

Synéchie utérine

Le diagnostic retenu chez les patientes 2 et 3 du Tableau XLV (page 188) est d'ordre infectieux. L'infection utérine se complique de synéchie qui est une adhérence de la paroi utérine réalisant le classique syndrome d'Asherman. L'ancienneté de la synéchie a rendu celle-ci au dessus de tout traitement chirurgical.

La synéchie tuberculeuse de notre série est un diagnostic d'élimination, basé sur des éléments indirects. La patiente vit dans un pays d'endémie tuberculeuse avec un contage tuberculeux familial. Elle n'a pas d'anomalies cliniques ou de malformations particulières, cependant elle ne présente pas de foyer tuberculeux évolutif. L'hystérosalpingographie n'a pu être pratiquée pour des considérations sociales, une cœlioscopie a été indiquée mais non faite. Le manque de test génétique n'a pas permis d'éliminer un syndrome Mayer Rokitansky Kuster Hauser, la grande variabilité de l'atteinte du tractus génital rend possible le diagnostic de ce syndrome chez cette patiente.

La prévalence de la tuberculose génitale féminine varie entre 1 et 19 % selon les pays, elle est en pleine progression même dans les pays développés à cause du Sida, de l'immigration et l'augmentation des cas de résistance aux antituberculeux (312). La primo-infection des organes génitaux se fait par voie hématogène, rarement par transmission sexuelle, elle peut se présenter par une aménorrhée primaire dans 5 % des cas (312).

Chez la patiente n°2, l'origine infectieuse de l'atteinte uro-génitale est la plus probable, à point de départ pyélonéphrétique. Elle avait fait une infection urogénitale sévère à l'âge de 7 ans, ayant nécessité un drainage chirurgical sous anesthésie générale. Nous n'avons pas pu avoir le diagnostic bactériologique, la tuberculose est rendue très peu probable car la patiente n'a pas bénéficié de traitement antituberculeux. L'échographie abdominale a retrouvé un petit rein gauche avec un rein droit compensateur, La scintigraphie rénale, statique et dynamique, a

retrouvé une fonction rénale gauche très altérée sur les trois phases, vasculaire, de filtration et d'excrétion. L'hystérogaphie a confirmé l'atteinte génitale avec synéchie utérine subtotale et obstruction tubaire bilatérale.

Syndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser

Il constitue moins de 2 % des aménorrhées avec ou sans développement mammaire de notre série, contre 10 % dans la littérature (147).

Il s'agit d'une agénésie rénale droite qui a été confirmée à l'UIV. Nous n'avons pas pu réaliser chez elle une IRM ou une cœlioscopie. Cliniquement, elle ne présente pas de problèmes d'audition ou de malformations osseuses du rachis. La patiente (n°1, Tableau XLV) répond au profil du syndrome de Mayer Rokitansky Kuster hauser (MRKH) de type 2, la puberté s'est installée spontanément, le phénotype est parfaitement féminin sans signes de virilisme, il n'y a pas de masses palpables au niveau des orifices inguinaux ni de notion de chirurgie pour hernie inguinale. Le bilan hormonal gonadotrope est normal. Le test aux œstrogènes est négatif évoquant une atteinte anatomique de l'utérus. La présence d'hypoplasie utérine et vaginale avec malformations rénales mais sans anomalies ovariennes, évoque fortement ce diagnostic.

Le syndrome d'insensibilité périphérique complète aux androgènes (syndrome de Morris) est très peu probable, dans ce syndrome la testostérone est élevée ainsi que les gonadotrophines, il n'est pas associé à des malformations, il existe une cryptorchidie bilatérale et le caryotype est 46 XY.

Le syndrome de MRKH est rare, voir très rare, il touche 1 à 4/5000 à 1/1 million naissances féminines (308), c'est la 2^{ème} cause d'aménorrhées primaires après les dysgénésies gonadiques, posant un problème de diagnostic différentiel avec le testicule féminisant, mais le caryotype est 46 XX (80,147). Son étiopathogénie est mal connue, il pourrait résulter d'un arrêt précoce de développement des canaux müllériens à la septième semaine du développement embryonnaire (463).

On différencie le type 1 ou forme typique (aplasie utérovaginale isolée) et le type 2, associé à des malformations. L'anomalie du tractus génital va de la simple atrésie vaginale, jusqu'à l'agénésie müllérienne totale (303,463).

La fonction ovarienne est habituellement normale, Raybaud C & al ont rapporté 3 cas d'hyperstimulation ovarienne parmi 5 syndromes de MRKH, la présence de kystes ovariens et un cas de puberté précoce centrale (308). Certains auteurs ont rapporté des cas de tumeurs ovariennes associées au syndrome de MRKH (in308).

Des malformations peuvent s'associer, les malformations rénales sont les plus fréquentes dans 50% des cas (agénésie rénale, rein pelvien, méga uretère et rein en fer à cheval). L'agénésie rénale unilatérale est rapportée dans une proportion de 23 à 28 % des cas, à laquelle s'associent d'autres anomalies osseuses (hémi-vertèbre, sacralisation de L5, syndactylie, ankylose stapédienne, malformation des os de l'avant bras, anomalies thoraciques), et ORL avec surdité-hypoacousie de perception ou mixte, à dépister systématiquement (463).

Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle

Le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique fonctionnel est un diagnostic d'élimination. Il a été retenu chez notre patiente après avoir éliminé une insuffisance antéhypophysaire, un hypercorticisme, une hyperprolactinémie et un syndrome des ovaires polykystiques.

L'IRM hypophysaire et cérébrale a éliminé un processus tumoral ou malformatif. L'absence de rétinite pigmentaire a fait écarter le diagnostic de syndrome de Bardet-Biedl. L'histoire de sa maladie et l'examen clinique est contre un syndrome de Prader Willi.

Par ailleurs, la reprise spontanée d'un cycle menstruel après une perte pondérale et un bon coaching, évoque le caractère fonctionnel de l'aménorrhée.

Sur le plan thyroïdien le profil hormonal et échographique peut évoquer une thyroïdite d'Hashimoto en hypothyroïdie fruste cependant les anticorps antithyroïdiens sont négatifs. Nous pensons que ses anomalies thyroïdiennes sont en rapport avec son obésité, l'obésité n'est donc pas secondaire à l'hypothyroïdie mais ce sont les anomalies thyroïdiennes qui sont secondaires à l'obésité.

En effet plusieurs études ont confirmé l'existence de lien entre la TSH, la structure thyroïdienne et le poids, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent. Il y a une corrélation positive entre TSH et BMI, les sujets obèses ont tendance à avoir des valeurs de TSH normales-hautes et des anomalies structurales évoquant une thyroïdite d'Hashimoto à l'échographie thyroïdienne sans présence d'auto-anticorps antithyroïdiens et sans anomalies histologiques à la cytoponction. Selon une étude iranienne concernant 1581 sujets âgés de 20 ans et plus, une augmentation de 1 μ UI/ml de TSH est associée à une augmentation de 0.32 kg/m^2 de la moyenne de BMI (464).

Radetti. G & al (465) ont retrouvé que 37.6 % des 186 enfants obèses, présentent des anomalies structurales thyroïdiennes à l'échographie évoquant une thyroïdite d'Hashimoto sans présence d'anticorps antithyroïdiens. La TSH y est positivement corrélée au BMI de façon hautement significative ($p < 0,001$) et la TSH est significativement associée au degré d'altérations structurales thyroïdiennes ($p < 0,05$). Les auteurs avancent une hypothèse qui tente d'expliquer les mécanismes par lesquels l'obésité entraîne une augmentation de la TSH :

- 1) Hyperproduction de la pro-TRH, sous l'effet de la leptine, responsable d'une hyperthyrotropinémie qui fait augmenter la TSH,
- 2) Défaut de feedback par diminution des récepteurs de T3 hypothalamiques,
- 3) Variations de l'activité périphérique de la désiodase.

Les causes des modifications de structure thyroïdienne sont encore mal connues, l'hypersécrétion des cytokines inflammatoires par le tissu adipeux chez les sujets obèses pourrait induire une vasodilatation et une hyperperméabilité des vaisseaux thyroïdiens avec exsudat (465).

Hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21 hydroxylase

Nous rapportons un cas d'HCS sans développement mammaire, à FSH basse, constituant moins de 2 % des aménorrhées primaires de notre série, contre 3 % dans la littérature (147).

La prise en charge d'un bloc en 21 hydroxylase, dans sa forme sévère, à l'âge pubertaire semble être exceptionnelle de nos jours, puisque aucun cas n'a été rapporté dans la littérature récente occidentale, le seul cas retrouvé est rapporté par Pétrus & al en 1980 (135).

Notre observation est une preuve que les ambiguïtés sexuelles restent un tabou dans la société, d'une part, et méconnues par les médecins, d'autre part.

Notre patiente présente une HCS dans sa forme classique avec perte de sels et virilisme clinique et biologique, elle est issue d'un mariage consanguin avec un frère décédé suite à un syndrome de perte de sels. Dans la littérature 75 % des cas d'HCS souffrent de perte de sels et la probabilité de retrouver des cas similaires dans la fratrie est de 25 % des cas (305).

Malgré l'arrêt du traitement substitutif hormonal, notre patiente n'a plus présenté de décompensations aiguës. Cette tolérance est difficile à concevoir, on peut envisager qu'elle n'a pas vécu de situations de stress.

L'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21 hydroxylase se trouve mal contrôlée en période pubertaire, malgré un traitement substitutif adéquat. Ce problème est lié aux changements hormonaux physiologiques que connaît l'adolescent, responsables d'hypocortisolisme et/ou d'hyperandrogénie.

L'hypocortisolisme est secondaire à l'augmentation de la GH, de l'IGF-1 et de l'œstradiol, avec diminution de la conversion de la cortisone en cortisol, alors que l'hyperandrogénie, d'origine surrénalienne et ovarienne, est liée à une insulino-résistance et à une augmentation de la leptine. Hypocortisolisme et hyperandrogénie font augmenter l'ACTH qui, à son tour, va aggraver le déficit en cortisol par augmentation de sa clearance métabolique (119,466). Ces troubles hormonaux contribuent à l'installation du syndrome des ovaires poly kystiques et/ou du syndrome métabolique avec leurs complications.

Le diagnostic du bloc enzymatique en 21 hydroxylase (21OH) peut être uniquement posé par un bilan hormonal. Dans notre cas le bilan hormonal de base a suffi pour le diagnostic devant des taux franchement pathologiques (cortisol bas, ACTH et 17OH Progesterone élevées), l'absence d'HTA élimine cliniquement un bloc en 11 β hydroxylase. Les tests génétiques ne sont pas utiles pour le diagnostic de la maladie avérée, mais pour un dépistage et un traitement précoce anténatal, un conseil génétique peut ainsi être bien conduit (306).

Notre patiente présente un HLA B27/B37, compatible avec le déficit en 21-hydroxylase qui est médiée par le cytochrome spécifique P450c21. En effet, il existe une liaison entre les gènes du système HLA, situé sur le bras court du chromosome 6, et le gène de la 21OH.

Les gènes codant pour le cytochrome CYPc21 (gène CYPc21 et pseudo gène CYPc21P) sont distants de 600 kb du locus HLA-B et 400 kb du locus HLA-DR (306). Les mutations responsables du déficit en 21OH sévère sont liées à tous les sérotypes HLA-B, par contre dans les formes à révélation tardive, le HLA est souvent en rapport à un B14 (305). Il ne s'agit

pas dans ce cas de susceptibilité à une maladie mais une véritable liaison génétique où certains gènes du système HLA ont une relation de voisinage avec les gènes du 21OH.

Actuellement le diagnostic génétique du déficit en 21OH ne passe plus par l'étude du système HLA, mais directement par la recherche de mutations. Le gène responsable est situé sur le chromosome 6p21.3, au voisinage des gènes C4B et C4A du système HLA qui codent pour le 4^{ème} composant du complément sérique. Dans 75-78 % des cas, les mutations du gène CYP21 sont isolées. On note parfois des délétions (3 %) et des duplications (20 %) de C4A et CYP21. Dans d'autres situations on identifie des délétions de C4B et CYP21 dans 12 % et des conversions géniques dans 9 % des cas avec transfert de la mutation au CYP21B, normalement présent au niveau du pseudogène (306).

La sévérité du virilisme, l'attitude des parents et l'absence de correction, tôt dans la vie de l'ambiguïté des organes génitaux externes, ont joué sûrement un rôle important dans le comportement sexuel et social de notre patiente.

Une équipe indienne a rapporté un cas similaire d'ambiguïté sexuelle par HCS constaté à la naissance mais négligé par les parents pour des considérations sociales, à 16 ans la fille a un phénotype et un comportement masculin, elle a été opérée dans ce sens (305).

Cette observation nous renvoie à la théorie du genre masculin, l'imprégnation cérébrale par les androgènes, depuis la vie fœtale, est responsable du comportement masculin. Le sexe d'élevage a plus de poids que le sexe biologique dans le développement de l'identité du genre et l'identité sociale (35,57, 265,467).

7.5. HYPOGONADISMES ASSOCIES A DES PATHOLOGIES PARTICULIERES

Des pathologies particulièrement associées à la cause principale du retard pubertaire, notées sur le tableau XLVII (page 190), sont considérées comme de véritables facteurs étiopathogénique du retard pubertaire. Leur bon contrôle était nécessaire pour assurer le bon déroulement de la croissance pubertaire.

Il s'agit des cas de malnutrition par défaut d'apport, du traitement de l'épilepsie, du diabète sucré, de l'hypothyroïdie fruste, de la bêta-thalassémie mineure et de l'hydrocéphalie.

L'absence d'amélioration de la croissance staturo-pondérale chez les 7 patients sous régime sans gluten a conduit à pratiquer un complément d'investigation, cela a permis de redresser le diagnostic étiologique du retard pubertaire chez 6 malades souffrant de pathologies organiques congénitales.

La responsabilité du diabète dans le retard pubertaire des 3 patients de notre série, passe au second plan. Le traitement de la cause principale a amélioré la croissance malgré un équilibre métabolique insatisfaisant. Dans tous les cas, le diabète sucré a précédé de plusieurs années le diagnostic étiologique, les patientes étaient en plein déni de leur maladie et mal équilibrées avec cétooses diabétiques fréquentes. Cela n'élimine pas le rôle du déséquilibre glycémique dans le retard de la croissance même chez la patiente avec syndrome de Turner.

L'équilibre métabolique et l'insulinémie sont des facteurs capables d'influencer la vitesse de croissance, le déclenchement et le bon déroulement de la puberté. Les patients diabétiques peuvent présenter un hypogonadisme ou une infertilité. L'insuline est un facteur de

croissance, anabolisante par excellence, elle permet l'utilisation des métabolites par les cellules, contrôle l'homéostasie énergétique et glycémique; de plus, l'existence de récepteurs à l'insuline au niveau cérébral suggère le rôle du cerveau dans la régulation de l'homéostasie du glucose (153).

Dans une étude récente (468), on a démontré que les enfants avec diabète sucré ancien présentent un retard de la puberté. En effet, l'âge de démarrage de la puberté est positivement corrélé à la moyenne de l'hémoglobine glyquée avant la puberté et à la durée de la maladie. Par contre, l'âge de début pubertaire et celui des ménarches, sont négativement corrélés au BMI.

Le pic de croissance pubertaire est d'autant plus émoussé que les doses d'insuline sont faibles (469). Ce résultat n'a pas été retrouvé dans une étude plus récente d'une cohorte allemande de 24385 enfants diabétiques type 1, la durée du traitement, les doses d'insuline et l'intensification de l'insulinothérapie n'affectent pas le développement pubertaire. Selon cette étude, une hémoglobine glyquée élevée et un BMI faible retardent le démarrage de la puberté mais ne retarde pas la maturation sexuelle; un BMI élevé est lié à une avance de l'âge pubertaire particulièrement chez la fille. Cette même étude a retrouvé une corrélation positive entre l'âge des ménarches et le BMI, ainsi que la durée du diabète. Par contre, l'âge des ménarches est négativement corrélé au BMI et aux doses d'insuline. Les auteurs avancent l'hypothèse du rôle des produits avancés de la glycation dans le retard pubertaire du diabétique, leur augmentation inhibe l'activation du GnRH (470).

L'épilepsie et sa multithérapie anticonvulsivante peut entraîner un retard de gonadarche et perturber le profil hormonal des patients particulièrement au-delà de l'âge de 16 ans, présentant des mesures plus faibles de la taille, du volume testiculaire et de la longueur du pénis par rapport du groupe contrôle (471). El-Khayat & al ont noté que les filles épileptiques sont plus petites, obèses avec hypertinsulinisme, hyperandrogénie avec syndrome des ovaires polykystiques dans 18 % des cas (472).

7.6. DSD : Diagnostic étiologique basé sur le caryotype

La classification des DSD, proposée par le consensus de Chicago de 2006 (483), a fait dissiper certaine confusion dans l'interprétation et la compréhension des données, la nouvelle nomenclature proposée est moins péjorative pour le patient et sa famille. Une enquête étiologique des DSD basée initialement sur le caryotype permet une meilleure exploration et interprétations des données cliniques, hormonales, morphologiques ou histologiques pour un diagnostic étiologique précis. Cette approche permet d'explorer le trouble sexuel directement dans son cadre nosologique.

8. CARACTERISTIQUES PRONOSTIQUES ET EVOLUTIVES

8.1. Problèmes psychosociaux et difficultés scolaires

La difficulté de la récolte des informations est telle, que nous n'avons pas pu évaluer tous les patients sur le plan psychosocial et éducationnel.

Nous avons recherché des signes de révolte ou d'intolérance vis-à-vis du retard de la croissance staturale et pubertaire, ainsi que des comportements antisociaux. Notre jugement a été porté sur l'état psychosocial des patients à partir de :

- l'interrogatoire de leur parent et de leur entourage,
- l'entretien avec les patients lors de la consultation.

Ce qui ressort de notre étude est que les patients présentant un retard de la croissance pubertaire, quelque soit leur âge ou leur sexe, souffrent de problèmes psychosociaux. Ces difficultés psychosociales constituent une entrave à une bonne scolarisation.

Certaines causes du RP nuisent que d'autres à la vie éducationnelle et professionnelle, lorsqu'elles entraînent :

- des déficits hormonaux multiples,
- des déficits intellectuels, comme dans le syndrome de Turner ou une hypothyroïdie
- un retard statural sévère,
- un handicap sensoriel comme la baisse de l'acuité visuelle ou auditive,
- une malnutrition sévère,
- une crise d'identité sexuelle,
- des hospitalisations répétitives responsables d'absentéisme.

Ces anomalies sont retrouvées chez 64 % des patients instruits à l'école et en difficulté scolaire, et chez 7 des 13 patients analphabètes de notre série.

Cependant, 4 éléments sont à prendre en considération dans notre analyse des résultats :

- l'échantillon des patients sans retard statural est relativement faible,
- nous n'avons pas fait de comparaison entre le groupe des malades et un groupe témoin, sans retard de croissance staturale ou pubertaire,
- le rôle du niveau socioéconomique n'a pas été étudié chez nos patients,
- et enfin, nous n'avons pas fait d'expertise psychologique systématique chez nos patients avec des tests scientifiquement validés (nos psychologues ne disposent pas de tests pour calculer le QI).

Nous estimons que les taux d'échec et d'abandon scolaires de notre population sont élevés (37.5 % et 54 % à la fin de l'étude respectivement). Selon l'archive du ministère de l'éducation nationale, à consulter sur son site officiel, le taux des redoublants, durant l'année 2000-2001, varie entre 15 et 28 % pour les élèves du moyen et de 13 à 39 % pour les élèves du lycée. L'abandon scolaire de l'année 2001, à l'échelle nationale, touche 7 à 19 % des élèves du moyen et 6 à 21 % des élèves du lycée.

Wheeler PG & al, dans une revue systématique de 22 études testant l'intelligence (QI) et 11 études testant les performances scolaires (mathématiques, lecture, compréhension et orthographe), concluent que les patients avec retard statural ont des scores d'intelligence et de performances scolaires significativement plus bas que ceux des sujets contrôles. Parmi ces études, trois ont pu démontrer une réduction significative de l'habileté oculomotrice chez ces

patients. Ces études ont intéressé 13537 patients avec retard statural (RS), dont l'âge est ≤ 17 ans, présentant un RS isolé, un RCC, un déficit en GH ou une IAH (473).

Des chercheurs australiens ont suivi de façon longitudinale une cohorte de 7223 enfants et adolescents nés entre 1981 et 1984, dont 3785 évalués à 14 ans et dont 2149 revus à 21 ans. L'évaluation a porté, entre autre, sur les performances scolaires et sur le QI. Ils notent une prévalence élevée des difficultés scolaires parmi les sujets de petite taille dans l'enfance et l'adolescence (< 153 cm à 14 ans pour les garçons, < 153.7 cm à 14 ans pour les filles) et ceux qui n'ont pas eu de rattrapage de la croissance. En effet les adolescents et les jeunes adultes qui avaient une taille inférieure au 10^{ème} percentile, présentent un score de performances scolaires inférieur de 2,7 points à 14 ans et de 3 points à 21 ans, par rapport aux sujets de taille normale (474).

Dans le groupe du syndrome de Turner de notre série, nous avons relevé des difficultés particulières sur le plan éducationnel et psychosocial dans 58 % des cas.

Plusieurs travaux (2,289,290) ont traité les problèmes de la cognition chez les turnériennes, leur QI est normal mais elles se plaignent d'altération de l'orientation spatiale et de la perception des formes, de la coordination motrice et visuelle, de la mémoire visuelle. Ces anomalies altèrent surtout le QI non verbal, les plus jeunes sont hyperactives et immatures. Siegel PT & al ont également trouvé des difficultés à assimiler les mathématiques, parmi leur patientes turnériennes, ces difficultés ne s'améliorent pas après traitement par la GH (390).

Ces troubles scolaires, sociaux et comportementaux peuvent avoir une origine génétique ou endocrinienne (321,390), l'impubérisme, la petite taille et l'hyperprotection parentale, sont des facteurs étiologiques importants.

Les troubles cognitifs dans le Turner (habilités de la perception et de la vision spatiale) persistent à l'âge adulte, malgré un traitement hormonal substitutif. Il semble que les déficits neurocognitifs sont génétiquement déterminés, et résultent d'une anomalie d'expression d'un gène ou plus du chromosome X, alors que les anomalies de la mémoire et neuromusculaires sont liés au déficit ostrogénique et donc peuvent régresser sous traitement par les estrogènes (321).

Par ailleurs, les troubles comportementaux et sociaux sont largement améliorés par un traitement par la GH, probablement en rapport avec l'augmentation de la taille qui améliore l'image du corps et de l'estime de soi, un rôle spécifique de la GH n'a pas encore été démontré (390). Carel JC et al ont trouvé que ces problèmes psychosociaux sont plus fréquents chez les patientes avec un niveau socioéconomique bas, les auteurs recommandent de commencer le traitement par les hormones sexuelles à un âge physiologique approprié avec counseling et prise en charge psychologique (391).

Les répercussions des maladies chroniques sur la vie des adolescents sont grandes. Les malades subissent des contraintes liées au suivi et au traitement de leur maladie telles que le régime alimentaire, la polymédication, le contrôle des paramètres biologiques, l'hospitalisation, la gestion de leur poids et de leur traitement. Les adolescents perdent ainsi leur indépendance avec comme conséquences des problèmes d'ordre émotionnel et social.

Alaimo K & al ont démontré que la malnutrition par défaut d'apport est directement responsable de difficultés scolaires et de problèmes psychosociaux : absentéisme, problèmes relationnels avec leurs camarades de classe et peu de liens amicaux (475). Des résultats similaires sont notés dans les travaux de Tapper S-MA chez les patients présentant un diabète sucré (469).

D'autres facteurs peuvent aggraver le statut nutritionnel comme la situation socioéconomique, l'âge jeune de la mère, le niveau d'éducation de la mère et la famille et monoparentale (476).

La situation socioéconomique peut affecter la santé de plusieurs manières :

1] L'accès et la qualité des soins, 2] Les comportements sanitaires comme la nutrition et l'activité physique, 3] Les facteurs psychologiques comme le stress et la dépression, 4] L'environnement physique comme la pollution et les toxiques), 5] L'environnement social comme l'environnement scolaire et la discrimination (477).

Les travaux de Lock J sont parmi les rares études concernant le développement psychosexuel de l'adolescent présentant une maladie chronique, les effets diffèrent selon la nature de la maladie chronique. Ces adolescents sont souvent hyperprotégés par leur parents, leur connaissances sur la sexualité est très limitée, et ils n'ont pas l'occasion de s'épanouir sur le plan sexuel. L'auteur suggère une approche clinique de ces problèmes qui passent par trois phases : 1] dans la phase initiale, l'adolescent rencontre des problèmes liés au retard pubertaire, 2] dans la phase intermédiaire, la socialisation est très restreinte, l'adolescent laisse passer plusieurs opportunités, 3] dans la phase tardive, le patient rencontre les problèmes pour assurer son rôle d'adulte, surtout son rôle marital et parental (478).

Peu d'études ont traité le sujet du RP et problèmes psychosociaux. Ces problèmes liés au retard de croissance sont surtout signalés chez les garçons, il semble que les filles tolèrent mieux le retard pubertaire que les garçons. Les adolescents avec retard pubertaire ont une mauvaise image de leur corps, ils se sous-estiment et se trouvent souvent harcelés et taquinés par leurs pairs (21). Cela les conduit à se retirer des activités sportives et sociales, selon Rosen D & Foster C, c'est au niveau des vestiaires que les problèmes se déclarent. En effet, au moment de se changer, ces enfants commencent à se comparer avec les autres, ces derniers leur font des remarques sur l'absence de pilosité sexuelle (479). Kulin HE rapporte la notion de diminution des performances scolaires et d'immaturité sociale parmi leurs patients (57).

Plusieurs études ont traité les problèmes de la petite taille et de l'obésité (390,344,480,481). Les enfants de petite taille apparaissent plus jeunes et donc traités comme tel par leur entourage, ils sont souvent ridiculisés et persécutés, ils ont peu d'amis et donc peu de relations sociales. Un traitement par la GH chez les sujets petits avec ou sans déficit somatotrope, dans le but d'améliorer la taille et donc la qualité de vie, est largement recommandé (390). Mais il a parfois des conséquences dramatiques de ce traitement chez les patients sans déficit en GH, car il y a un risque d'entraîner une diminution du volume des testicules par altération de leur texture avec hypogonadisme périphérique (in21). A l'âge adulte, les enfants petits et non traités par la GH continuent à subir un stress psychosocial, ils sont plus vulnérables dans plusieurs

domaines de la vie (447). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les travaux de Theunissen N & al (344).

L'obésité chez l'adolescent a également des conséquences économiques, éducationnelles et sociales, une fois adulte. Les sujets obèses terminent rarement leurs études, ont un revenu annuel faible et font rarement des projets de mariage en comparaison avec les sujets non obèses (481).

8.2. Pronostic statural

Le retard de prise en charge thérapeutique de nos patients a largement compromis le pronostic statural de 46 % des filles et 18 % des garçons. La taille constituera un véritable handicap physique pour 22 % de l'ensemble.

Le pronostic statural, calculé selon la méthode de Bailey et Pineau (325), est plus compromis chez les filles. Cela est fort probablement lié à l'hypogonadisme périphérique dont la proportion est particulièrement élevée chez les filles, représenté par le syndrome de Turner.

Les conséquences sur la vie psychosociale, professionnelle et maritale seront non négligeables.

Nous envisagerons, dans une prochaine étape, de convoquer tous les patients afin de déterminer leur taille définitive. Cela va permettre de mieux évaluer la prise en charge et les méthodes utilisées pour établir le pronostic statural.

8.3. Retentissement osseux

Aucune étude de la masse ou de la densité minérale osseuse n'a été faite pour nos patients au moment de leur recrutement. Cependant on peut supposer, sur la base des travaux publiés, que les patients pris en charge, au-delà de l'âge de 15-16 ans pour les filles et 17-18 ans pour les garçons, présentent un grand risque d'ostéoporose et d'ostéopénie à l'âge adulte.

En effet la masse osseuse augmente normalement chez l'enfant et atteint son pic en fin de puberté vers le stade III-IV de Tanner chez les deux sexes (18). L'ostéoporose peut s'installer plutôt dès l'enfance, cela est fonction de facteurs génétiques, de la cause du RP et de l'existence de comorbidité (33).

Ce risque, presque certain mais d'importance variable, intéressera 36 % des filles prises en charge à partir de l'âge de 18 ans et 23 % des garçons pris en charge à partir de 19 ans.

Le risque ultérieur de fractures sera particulièrement plus important chez ces filles prises en charge tardivement, une fois arrivées à l'âge de la ménopause. Un traitement préventif adapté à ces futures ménopausées doit être envisagé.

VIII. CONDUITE A TENIR DEVANT UN RETARD PUBERTAIRE : ARBRE DECISIONNEL DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

La conduite que nous allons proposer est le fruit d'une expérience modeste dans le domaine de la croissance et de la maturation sexuelle, elle est basée sur les résultats obtenus lors de ce travail de recherche, mais en tenant toujours compte de l'expérience des pays développés sur trois décennies (1,2,4,17,20,25, 29,40,55-57,62,82-84,117,130,135,147,181,292,334,347,348, 483).

Un algorithme de diagnostic étiologique du retard pubertaire est proposé à la fin de ce travail (Fig.25.a) La prise en charge d'un patient venant consulter pour retard pubertaire ne sera satisfaisante que lorsqu'on réussira à répondre à certaines questions à travers les différentes étapes de l'exploration.

ETAPE 01 : S'agit-il réellement d'un retard pubertaire ?

Il faut confirmer que le cas réponde aux critères de diagnostic positif du retard pubertaire.

Si la réponse à la question est oui, passer à l'étape 02,

Si la réponse est non, le médecin praticien ne doit pas céder à l'impatience du patient et de sa famille en prescrivant un traitement abusif qui risque de compromettre la taille finale et l'avenir génital du patient. Cela n'empêche pas de faire un examen clinique afin de dépister un problème de santé.

ETAPE 02 : Anamnèse et Examen clinique minutieux + Histoire de la croissance depuis la naissance.

- Le RP, est-il associé à un retard statural, un problème de poids, un retard mental ou à une anomalie de développement ou de la différenciation sexuelle ?
- Y a-t-il une cassure de la courbe de croissance ?
- Existe-il une pathologie chronique connue ?
- Existe-il un terrain auto-immun personnel ou familial ?
- Y a-t-il un développement de la pilosité pubienne (adrénarche) ?
- Y a-t-il, chez le garçon de microphallus et/ou d'anomalies de la migration testiculaire ?
- Le RP, est-il associé à d'autres anomalies notamment neurologiques (anosmie, surdité ou hypoacousie, baisse de l'acuité visuelle, syndrome cérébelleux, céphalées, signes d'hypertension intracrânienne) ?
- Le patient, présente-il une dysmorphie ou une malformation patente ?
- Y a-t-il des cas similaires dans la famille ?
- Les parents, sont-ils consanguins ?

Le médecin prendra le temps qu'il faut pour prendre les mesures anthropométriques (poids, taille, BMI, envergure, périmètre crânien). L'examen des organes génitaux externes est incontournable et la palpation des orifices inguinaux doit être systématique chez la fille avec aménorrhée primaire.

L'approche de l'aménorrhée primaire (caractères sexuels secondaires au stade 5 de Tanner), sans ambiguïté des OGE, est initialement différente. Il est fortement recommandé, avant toute exploration biologique, de commencer par des tests thérapeutiques aux hormones

sexuelles. L'apparition des menstruations signe la présence d'un endomètre, l'échographie devrait conforter cette hypothèse avant d'avoir recours aux dosages hormonaux. La Figure 25.b représente un algorithme de diagnostic étiologique d'une aménorrhée primaire.

ETAPE 03 : Bilan para clinique de première intention

Radiographie de la main gauche prenant le poignet face + Bilan standard + Dosage hormonal à l'état basal de FSH, LH, Hormones sexuelles, F-T4, TSH, et IGF-1 et IGFBP3 quand il y a un retard statural associé. Le dosage de la Prolactine est systématique devant une puberté arrêtée ou une aménorrhée primaire. Le taux des gonadotrophines permet initialement de distinguer entre hypogonadisme périphérique et central.

L'évaluation de la maturation osseuse a une valeur d'orientation diagnostique, permet d'interpréter les résultats des gonadotrophines et de l'IGF-1 et permettra aussi de porter un pronostic statural. Généralement, si l'âge osseux est retrouvé inférieur au niveau pubertaire, il signe un retard de maturation générale et on recherchera, en premier lieu, une maladie chronique. Si l'âge osseux est supérieur au niveau pubertaire ou montrant l'apparition du sésamoïde du pouce, il évoque surtout un hypogonadisme organique isolé.

Etape 04 : Porter un diagnostic étiologique du retard pubertaire

En général, 2 situations principales se présentent à nous :

- ✓ soit que le retard pubertaire entre dans le cadre d'un retard de croissance et de maturation général, et dans ce cas il passe au second plan,
- ✓ soit qu'il domine le tableau clinique et dans ce cas il s'accompagne de cassure de la courbe de croissance en période normale de la puberté, en raison de l'absence de pic de croissance pubertaire.

Si l'analyse de la courbe de croissance révèle un gain annuel faible, en général < 3 cm/an, une maladie chronique compromettant la croissance doit être recherchée telle que :

- ✓ un déficit nutritionnel, dans ce cas le poids est faible,
- ✓ un déficit en GH, dans ce cas le poids est souvent normal,
- ✓ une hypothyroïdie, ou un hypercorticisme et dans ces 2 cas le poids est élevé.

Si les explorations, cliniques et para cliniques, sont négatives et rassurantes, l'hypothèse d'un retard pubertaire simple ou d'un RCC devient très probable. Dans ce cas, l'apparition de puberté spontanée au cours de l'évolution viendra confirmer cette hypothèse. Un stade 2 de développement mammaire chez la fille ou un volume testiculaire > 3 ml, associé à un taux de testostérone plasmatique > 2 ng/ml, annonce le début pubertaire et permet de préconiser un contrôle clinique dans 6 mois.

Il est fortement recommandé de ne pas pousser très loin les explorations chez ce type de population avant l'âge de 16 ans chez la fille et 18 ans chez le garçon, on n'hésitera pas à prescrire des hormones sexuelles à faibles doses chez ce type de patient lorsque le retard de croissance est mal toléré. Les tests dynamiques de stimulation sur l'axe gonadotrope (LHRH sur FSH-LH et HCG sur testostérone) sont actuellement préconisés pour différencier entre RCC et hypogonadisme hypogonadotrophique isolé. Dans tous les cas un pronostic statural et sexuel doit être établi et expliqué clairement au patient et à ses parents.

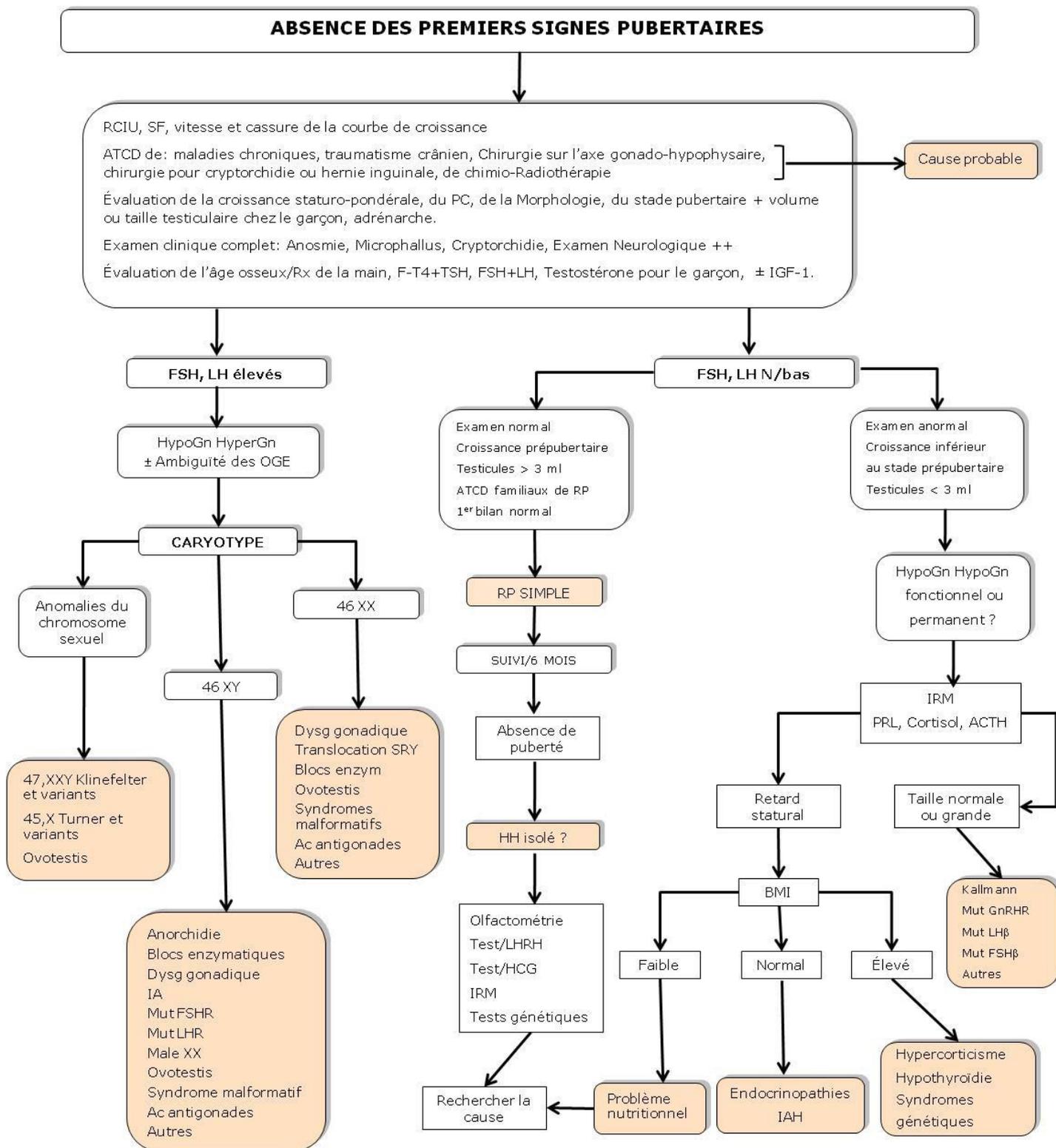


Fig. 25.a. Exemple d'Arbre décisionnel de diagnostic étiologique du retard pubertaire.

Ac: Anticorps, Dysg: Dysgénésie, F: Fille, G: Garçon, HH: Hypogonadisme Hypogonadotrophique,
 Gn: Gonadisme ou Gonadotrophique, IA: Insensibilité aux Androgènes, IAH: Insuffisance Antéhypophysaire,
 Mut : Mutation, PC: Périmètre crânien, OGE: Organes Génitaux Externes, Rx: Radiographie.

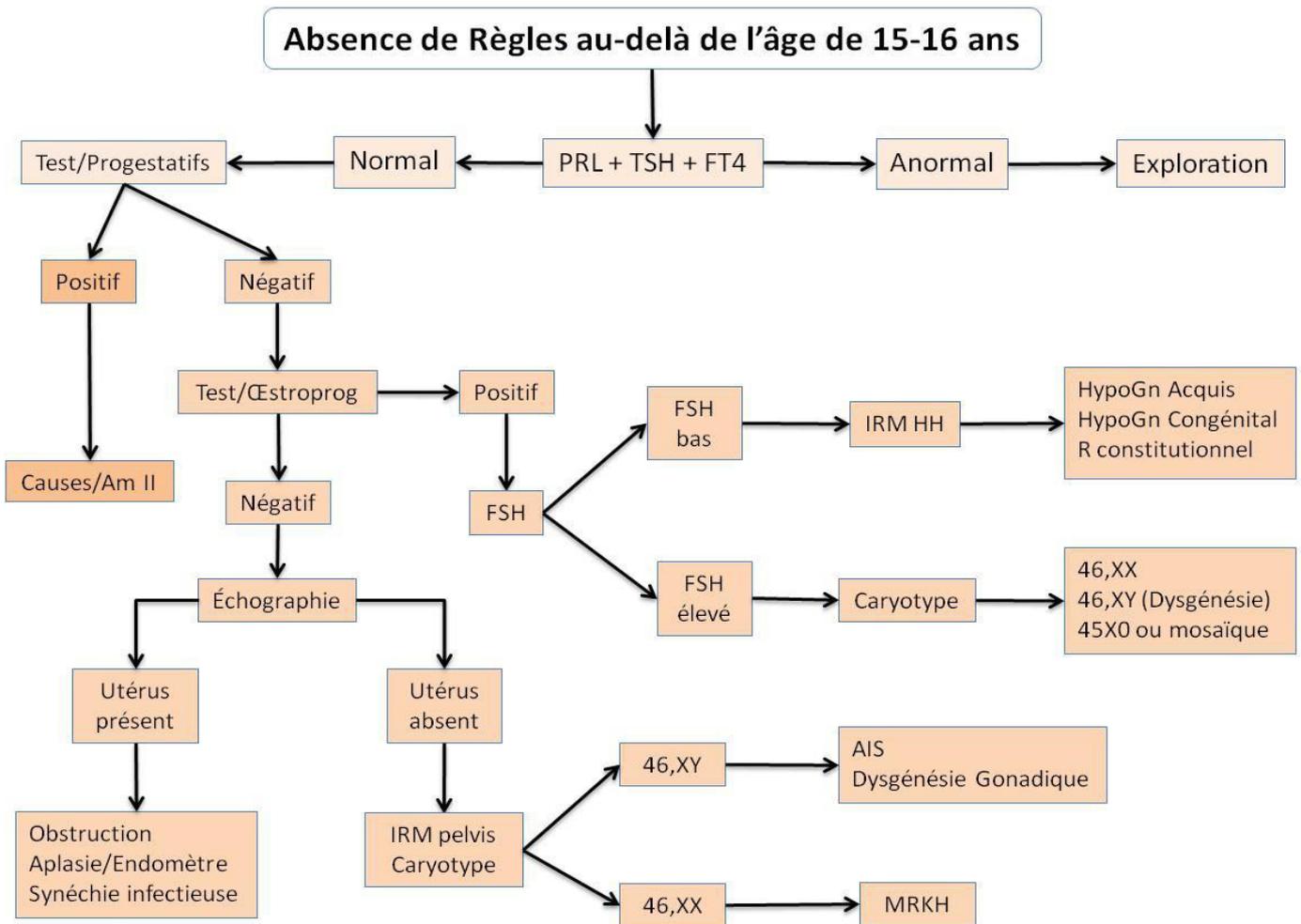


Fig. 25.b. Exemple d'Arbre décisionnel de diagnostic étiologique devant une aménorrhée primaire avec développement mammaire.

AIS: Insensibilité aux Androgènes, Am II : Aménorrhée secondaire, HH: Hypogonadisme Hypogonadotrophique, HypoGn: Hypogonadisme, Œstroprog : Œstroprogestatifs, MRKH : Mayer Rokitansky Kuster Hauser, R : Retard

IX. CONCLUSION

La maturation pubertaire s'accompagne de modifications génitales, corporelles, psychologiques et comportementales, qui finissent par transformer un enfant en adulte. Cette transformation est remarquable par la maturation de forme et de fonction d'organes, représentée essentiellement par la maturation osseuse et la maturation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Le mécanisme à l'origine du déclenchement pubertaire est complexe, encore mal élucidé, l'installation d'une sécrétion pulsatile des gonadotrophines sous l'effet du GnRH après le levé de son inhibition est certainement responsable de ce déclenchement.

Un défaut de maturation pubertaire expose au risque d'infantilisme avec toutes les conséquences sanitaires, psychologiques et sociales qui en découlent.

L'âge chronologique, à partir du quel on parle de retard pubertaire a connu un changement ces dernières années, il est passé de 14 ans à 13 ans pour la fille et de 15 ans à 14 ans pour le garçon. Cela est probablement en rapport avec l'amélioration des conditions sanitaires et socioéconomiques, ainsi qu'avec les facteurs d'environnement. C'est par ces mêmes mécanismes qu'on explique comment la vie génitale de la femme s'est allongée avec une puberté plus précoce et une ménopause plus tardive.

Le processus pubertaire, dans le sens féminin ou masculin, est programmé dès la fécondation. C'est grâce au phénomène de la différenciation sexuelle que les éléments fondamentaux du processus pubertaire sont mis en place, ces éléments sont sous contrôle du système nerveux central (neurotransmetteurs) et du système endocrinien (unité hypothalamo-hypophysaire essentiellement).

Le facteur environnemental influence fort probablement le processus, depuis la vie intra-utérine jusqu'au déclenchement puis pendant la progression de la puberté.

Une anomalie du déterminisme et de la différenciation sexuelle ou une anomalie du développement et de la migration hypothalamo-hypophysaire peuvent entraîner un retard pubertaire dit congénital ou génétique. Durant l'enfance et l'adolescence, d'autres pathologies chroniques, endocriniennes ou générales, peuvent survenir et entraver le démarrage ou le bon déroulement de la puberté.

Ce retard pubertaire peut, donc être prédit dès la naissance ou pendant l'enfance. L'existence de signes associés tels qu'une ambiguïté sexuelle, une anomalie de la croissance staturo-pondérale, un micropénis, une cryptorchidie, une dysmorphie, des malformations, ou un retard mental, sont des éléments d'une grande valeur sémiologiques et étiologiques.

En Algérie, nous n'avons pas de références concernant les données anthropométriques et pubertaires propres à notre pays, validées par une société savante. La définition du retard pubertaire ne semble pas très différente de celle des pays développés. La santé de l'adolescent algérien semble être négligée, le retard de la prise en charge de nos patients souligne cette négligence. Il y a, sans doute, une défaillance dans le système de dépistage, cette défaillance commence dès la naissance en omettant de prendre ou de reporter les mesures du poids, de la taille, du périmètre crânien et de l'indice d'Apgar, ainsi que l'examen des organes génitaux externes du nouveau-né. De plus, il est presque impossible de pouvoir étudier une courbe de

croissance sur un carnet de santé d'un enfant même en période de scolarisation. L'examen génital semble être complètement négligé par les médecins de l'hygiène scolaire.

Plus de 20 % de la taille définitive adulte et près de 50 % de la masse osseuse sont acquis durant la puberté, grâce au pic d'hormones sexuelles et de l'hormone de croissance. Un retard dans la prise en charge du retard pubertaire et/ou du déficit en GH, risque fortement d'entraîner à plus ou moins long terme une ostéoporose et une ostéopénie avec un pronostic statural compromis. Dans notre série, 46 % des filles et 18 % des garçons présentent un mauvais pronostic statural, avec une taille prédite < 150 cm pour 22 % des patients. Près de 36 % des filles et 23 % des garçons risquent de présenter à plus ou moins long terme une ostéoporose.

Si le retard dans le diagnostic des syndromes génétiques, est très souvent imputable à la méconnaissance, par nos médecins praticiens, des dysmorphies et des malformations congénitales, la négligence des cas de micropénis et de cryptorchidie reste à expliquer. Ces deux anomalies évoquent déjà un déficit en androgènes pendant la vie intra-utérine.

Non traitée à temps, la cryptorchidie menace fortement le pronostic de la fertilité une fois adulte, 25 % de nos patients de sexe masculin présentent un risque non négligeable de stérilité future et 40 % des patients avec cryptorchidie sont déjà stériles.

Par ailleurs, la surveillance de la croissance staturo-pondérale et pubertaire, lors de la prise en charge des patients présentant une maladie chronique (endocrinienne ou générale), doit être intégrée à cette prise en charge car la croissance est un indicateur de santé. En effet la constatation d'un retard ou d'une cassure de la vitesse de croissance est considérée comme un indice de mauvais contrôle de la maladie qu'il faudra donc corriger ainsi que ses éventuelles complications. Cette vision globale des problèmes de santé de l'enfant permettra de prévenir ou de traiter à temps, un retard de la croissance staturo-pondérale et pubertaire.

Peu d'études ont concerné les étiologies du retard pubertaire en général, on trouve surtout des publications de groupes d'études pour une forme étiologique donnée, tels que le groupe de l'hypogonadisme hypogonadotrophique isolé et le groupe du syndrome de Turner. Notre série n'est pas aussi large que celle de Sedlmyer & al, malgré plusieurs années de recrutement, cela est dû essentiellement au faible taux de retard constitutionnel de la croissance (RCC) ou puberté différée. En soustrayant l'effectif des RCC de toutes les études signalées dans ce travail, notre série figure parmi les plus larges, riche en pathologies d'origine organique ou fonctionnelle secondaire (75% et 19% de l'ensemble respectivement). Elle est remarquable par la diversité des étiologies et par une proportion élevée des causes génétiques et congénitales. La consanguinité, retrouvée dans 35 % des cas, explique en partie cette fréquence relativement élevée. Par ailleurs, la nature des activités de notre centre, spécialisé en endocrinologie, a certainement influencé l'orientation des cas rares posant un problème de diagnostic étiologique.

Le pourcentage est non négligeable des maladies nutritionnelles chroniques par défaut d'apport, directement responsables de retard pubertaire, ou associées à la cause principale. La malnutrition par défaut d'apport est retrouvée chez 16 % des patients de la série, elle est directement responsable du retard pubertaire dans la moitié des cas.

Une politique de prévention primaire des problèmes de santé liés à la malnutrition est nécessaire, on devrait prêter plus d'attention à l'éducation nutritionnelle et à l'amélioration des cantines en milieu scolaire.

Dans notre travail, nous rapportons la preuve qu'un bon interrogatoire et un bon examen clinique, comportant essentiellement les mesures anthropométriques, les examens morphologique, neurologique et des organes génitaux externes, permettent souvent d'orienter vers une étiologie ou un groupe étiologique.

La pratique de l'âge osseux reste un bon élément d'exploration et de suivi des problèmes liés à la croissance. Il permet une évaluation de la maturation générale de l'organisme, une bonne interprétation des résultats du dosage des gonadotrophines et permet enfin de porter un pronostic statural.

Le retard statural est intimement lié au retard pubertaire (70,4 % des cas), il est plus profond dans les groupes RM et IAH [$p < 0,001$ pour la comparaison HHE-RM avec Risque Relatif de 3, $p < 0,0001$ pour la comparaison HHE-IAH].

La présence de cryptorchidie et de microphallus est un signe fort de l'organicité de l'hypogonadisme (Risque Relatif est de 1,65 et 7,5 respectivement). L'adrénarchie est aussi importante à rechercher, son absence est sensiblement plus fréquente chez les patients avec retard statural et en déficit pondéral (Risque Relatif à 2,78). La proportion des patients sans adrénarchie est significativement plus importante dans les groupes RM et IAH.

Malgré les grands progrès dans les techniques d'exploration et des dosages hormonaux, le diagnostic du déficit somatotrope et gonadotrope reste parfois d'interprétation difficile. L'élément fondamental de la prise en charge d'un retard pubertaire est de pouvoir différencier entre un retard de puberté réel et une variante normale de la maturation pubertaire, cette distinction est souvent difficile et constitue l'un des problèmes les plus délicats de l'endocrinologie pédiatrique.

Prendre l'évolution spontanée ou sous traitement de la cause, comme un test diagnostique, est fortement recommandé, cela permet de confirmer les cas de retard pubertaire simple et les cas d'hypogonadisme fonctionnel secondaire.

Le diagnostic du retard pubertaire d'origine génétique ou congénitale nous a posé plus de problèmes, en raison de la faible disponibilité des tests cytogénétiques et du coût élevé de l'IRM. De plus, les explorations biomoléculaires dans le domaine de la reproduction manquent presque totalement dans notre pays.

Un algorithme de diagnostic étiologique des DSD et des hypogonadismes hypergonadotrophiques, basé sur le caryotype, permet de poser un diagnostic précis et facilite la prise de décision thérapeutique vis-à-vis d'un patient donné, particulièrement dans l'estimation du risque de malignité gonadique.

Un diagnostic étiologique précis, n'a pu être identifié chez plus de 50 % des cas d'hypogonadisme organique, et nous n'avons pas réussi à donner une étiquette étiologique, sur une base clinique et biologique, à plus de 10 % des cas.

Porter un diagnostic précis ou donner une étiquette à un syndrome donné est une étape essentielle de la prise en charge des patients présentant un problème de santé. Le médecin traitant pourra établir un schéma thérapeutique mieux adapté à son patient et pourra porter un pronostic à plus ou moins long terme. Un conseil génétique pour les parents pourra donc être possible.

Connaitre la cause du retard pubertaire aide le patient et ses parents à accepter la maladie et à mieux adhérer au traitement.

A travers cette étude, nous plaidons pour la création de la génétique médicale comme discipline à enseigner à nos médecins algériens.

X. BIBLIOGRAPHIE & WEBOGRAPHIE

1. Palmert MR, Dunkel L. *Delayed puberty*. N Engl J Med. 2012;366(5):1533-4406.
2. Reiter EO, Lee PA. *Delayed puberty*. Adolesc Med. 2002;13 (1):101-21.
3. Abreu AP, Kaiser UB. *Pubertal development and regulation*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):254-64.
4. Maréchaud R. *Retards pubertaires et/ou insuffisances gonadotropes?* Ann Endocrinol. 2005; 66(1):16-7.
5. Busiah K, Belien V, Dallot N Fila M, Guilbert J, Harroche A, Leger J. *Diagnostic des retards pubertaires*. Arch Pediatr. 2007;14(9):1101-10.
6. Gajdosa ZKZ, Hendersond KD, Hirschhorna JN, Palmerte MR. *Genetic determinants of pubertal timing in the general population*. Mol Cell Endocrinol. 2010;324:21-9.
7. Horlick M, Thornton J, Wang J, Levine LS, Pierson JR BF and RN. *Body composition changes during Tanner stages 5*. Ann N Y Acad Sci. 2000; 904(1):410-5.
8. Marschall WA, Tanner JM. *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. Arch Dis Child. 1970;45(239):13-23.
9. Marschall WA, Tanner JM. *Variations in the pattern of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child. 1969;44(235):229-303.
10. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh PC, Dattani MT. *Role of Gonadotropin-Releasing Hormone and Human Chorionic Gonadotropin Stimulation Tests in Differentiating Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism from Those with Constitutional Delay of Growth and Puberty*. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):780-5.
11. Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, Burnett-Bowie SA, Goldstein DW, Hahn CW et al. *Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men*. J Clin Invest. 2016;126(3):1114-25.
12. Nazem TG, Ackerman KE. *The Female Athlete Triad*. Sports Health. 2012;4(4):302-11.
13. Kamalakar A, Harris JR, McKelvey KD, Suva LJ. *Aneuploidy and Skeletal Health*. Curr Osteoporos Rep. 2014;12(3):376-82.
14. Raivio T, Dunkel L, Wickman S, Janne Olli A. *Serum androgen bioactivity in adolescence: A longitudinal study of boys with constitutional delay of puberty*. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1188-92.
15. Gilsanz V, Chalfant J, Kalkwarf H, Zemel B, Lappe J, Oberfield S et al. *Age at Onset of Puberty Predicts Bone Mass in Young Adulthood*. J Pediatr. 2011;158(1):100-5.
16. Pidvysotska NI, Khlunovska LYu, Kretsu TN, Dmitruk VP, Kostiv MI. *Certain aspects of osteoporosis in gonadal dysgenesis*. Int J Endocrinol. 2016;2(74):163-6.
17. Albanese A, Stanhope R. *Investigation of delayed puberty*. Clin Endocrinol. 1995;43(1):105-10.
18. Doneray H, Orbak Z. *Association between Anthropométrie Hormonal Measurements and Bone Mineral Density in Puberty and Constitutional Delay of Growth and Puberty*. West Indian Med J. 2010;59(2):125-30.
19. OMS, Organisation mondiale de la santé. *Utilisation et interprétation de l'anthropométrie*. Rapport d'un comité OMS d'experts n°854. Genève:1995.498 p.

20. Mushtaq T. *Diagnosis, investigation and treatment of delayed puberty in children.* Paediatr Child Health. 2007;17(9):349-55.
21. Goldstein MA. *Male puberty: physical, psychological and emotional issues.* Adolesc Med. 2003;14(3):541-54.
22. Lee PA, Kulin HE, Guo SS. *Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty.* Pediatrics. 2001;107(6):1493.
23. Terasawa. Ei, Fernandez. DL. *Neurobiological mechanism of the onset of puberty in primates.* Endocr Rev. 2001;22(1):111-51.
24. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. *Earlier onset of puberty in girls: Related to increased body mass index and race.* Pediatrics. 2001;108(2):347-53.
25. Édouard T, Tauber M. *Retard de croissance.* Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012;25(6):331-45.
26. Wu FCW, Brown DC, Butler GE, Stirling HF, Kelnar CJ. *Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys.* J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(1):26-31.
27. Wu T, Mendola P, Duck M. *Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994.* Pediatrics. 2002;110(4):752-7.
28. Wales. JKH. *Disordered pubertal development.* Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2012;97:9-16.
29. Brauner R. *Croissance pubertaire : A partir du modèle pubertés précoces.* Biom Hum Anthropol. 2001;19(1-2):83-87.
30. Abbassi V. *Growth and normal puberty.* Pediatrics. 1998;102 suppl 3:S505-11.
31. Greydanus DE, Rinsza ME, Newhouse PA. *Adolescent sexuality and disability.* Adolesc Med. 2002;13(2):223-49.
32. Herdt G, McClintock M. *The magical age of 10.* Arch Sex Behav. 2000;29(6):587-606.
33. Ma NS, Gordon CM. *Pediatric Osteoporosis: Where Are We Now?* J Pediatr. 2012;161(6):983-90.
34. Clarke BL, Khosla S. *Androgens and bone.* Steroids. 2009;74:296-305.
35. Möller B, Schreier H, Li A, Romer G. *Gender Identity Disorder in Children and Adolescents.* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2009;39:117-43.
36. Seifer I, Fellous M, Bignon YJ. *Causes génétiques de l'infertilité masculine.* Ann Biol Clin. 1999;57(3):301-8.
37. de Roux N, Milgrom E. *Inherited disorders of GnRH and gonadotropin receptors.* Mol Cell Endocrinol. 2001;179(1-2):83-7.
38. Veitia R, Nunes M, McElreavey K, Fellous M. *Déterminisme et différenciation sexuels chez l'homme : de la pathologie aux gènes.* Arch Pédiatr. 1997;4 Suppl 2:S118-20.
39. Muroya K, Okuyama T, Goishi K, Ogiso Y, Fukuda S, Kameyama J et al. *Sex-determining gene(s) on distal 9p: clinical and molecular studies in six cases.* J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(9):3094-100.

40. Li Y, Zheng M, Chris Lau YF. *The Sex-Determining Factors SRY and SOX9 Regulate Similar Target Genes and Promote Testis Cord Formation during Testicular Differentiation*. Cell Rep. 2014;8(3):723-33.
41. Bourgeois ML. *La différenciation des sexes et des genres*. 1. Aspects biologiques. Ann Med Psychol. 2008;166(9):755-69.
42. Rey RA, Grinspon RP. *Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(2):221-38.
43. Hughes JA. Minireview: *Sex differentiation*. Endocrinol. 2001;142 (8):3281-7.
44. Biason-Lauber A. *Control of sex development*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(2):163-86.
45. Zimmerman S, Steding G, Emmen JM, Brinkmann AO, Nayernia K, Holstein AF et al. *Target disruption of the InsL3 gene causes bilateral cryptorchidism*. Mol Endocrinol. 1999;13(5):681-91.
46. Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V et al. *Cryptorchidie: de la physiopathologie à l'infertilité*. Gynecol Obstet Fertil. 2010;38(10):588-99.
47. Vesper AH, Raetzman LT, Camper SA. *Role of prophet of Pit1 (PROPI) in gonadotrope differentiation and puberty*. Endocrinology. 2006;147(4):1654-63.
48. Reynaud R, Barlier A, Saveanu A, Quentien MH, Enjalbert A, Brue Th. *Génétique des hypopituitarismes antérieures*. Ann Endocrinol. 2005; 66(3):250-7.
49. Reynaud R, Castinetti F, Galon-Faure N, Albarel-Loy F, Saveanu A, Quentien MH et al. *Quelles causes génétiques rechercher en présence d'un déficit en hormone de croissance ?* Archiv Pédiatr. 2011;18(6):696-706.
50. Gajdos ZK.Z, Hirschhorn JN, Palmert MR. *What controls the timing of puberty? An update on progress from genetic investigation*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009;16(1):16-24.
51. Parker KL, Rice DA, Lala DS, Ikeda Y, Luo X, Wong M et al. *Steroidogenic factor 1: an essential mediator of endocrine development*. Recent Prog Horm Res. 2002;57(1):19-36.
52. Achermann JC. *The role of SF1/DAX1 in adrenal and reproductive function*. Ann Endocrinol. 2005;66(3):233-9.
53. Barbaro.M, Cools.M, Looijenga. L.H, Drop SL, Wedell A. *Partial Deletion of the NR5A1 (SF1) Gene Detected by Synthetic Probe MLPA in a Patient with XY Gonadal Disorder of Sex Development*. Sex Dev. 2011;5(4):181-7.
54. Choi JH, Park JY, Kim GH, Jin HY, Lee BH, Kim JH et al. *Functional effects of DAX-1 mutations identified in patients with X-linked adrenal hypoplasia congenital*. Metabolism. 2011;60(11):1545-50.
55. Chatzis O, Maes M. *Prise en charge des retards pubertaires*. Journal du Pédiatre Belge. 2010;12(1):12-6.
56. Griffin JE, Wilson JD. *Pathologie des testicules*. In: Fauci AS, Martin JB, Braunwald E, Wilson JD, Martin JR, Kasper DL et al, eds. Harrison Médecine interne. 14ème édition, tome 2. London: McGraw-Hill International; 2000. p. 2405-18.
57. Kulin HE. *Extensive personal experience delay puberty*. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(10):3460-64.

58. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. *Growth at Puberty*. J Adolesc Health. 2002;31 Suppl 6:S192-200.
59. Robbins. A. *Androgens and male sexual behavior from mice to men*. Trends Endocrinol Metab. 1996;7(9):345-50.
60. McCarthy MM. How it's Made: *Organisational Effects of Hormones on the Developing Brain*. J Neuroendocrinol. 2010;22(7):736-42.
61. Freeman LM, Rissman EF. *Neural aromatization and the control of sexual behavior*. Trends Endocrinol Metab. 1996;7(9):334-8.
62. Hugon J, Ouzounian S, Christin-Maître S. *Hormone antimüllérienne : du gène à la protéine, sa place en clinique*. Ann d'Endocrinol. 2010;71(2):83-8.
63. Main KM, Schmidt IM, Stakkeboek NE. *A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak*. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4905-7.
64. Grumbach MM. *A window of opportunity: The diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infants*. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(5):3122-7.
65. Durdiakova J, Ostatnikova D, Celec P. Testosterone and its metabolites-modulators of brain functions. Acta Neurobiol Exp. 2011;71(4):434-54.
66. Ng KL, Ahmed SF, Hughes IA. *Pituitary-gonadal axis in male undermasculinisation*. Arch Dis Child. 2000;82(1):54-8.
67. Cemeroglu AP, Foster MC, Warner R, Kletter GB, Marshall JC, Kelch RP. *Comparaison of the neuroendocrine control of pubertal maturation in girls and boys with spontaneous puberty and in hypogonadal girls*. J Clin Endocrinol metab. 1996;81(12):4352-7.
68. Mitamura R, yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. *Diurnal rythms of luteinizing hormone follicule-stimulating hormone, and testosterone secretion before the onset of male puberty*. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(1):29-37.
69. Manasco PK, Umbach DM, Muly SM, Godwin DC, Negro-Vilar A, Culler MD et al. *Ontogeny of gonadotrophin, testosterone, and inhibin secretion in normal boys through puberty based on overnight serial sampling*. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(7):2046-52.
70. Morel Y, Michel-Calemard L, Mallet D. *Anomalies génétiques du récepteur aux androgènes et ambiguïté sexuelle avec fonction testiculaire normale à la naissance*. Ann Endocrinol. 2005; 66(3):217-24.
71. Werner R, Grotsch H, Hiort O. *46,XY disorders of sex development—the undermasculinised male with disorders of androgen action*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(2):263-77.
72. Revelli A, Massobrio M, Tesarik J. *Monogenic actions of steroid hormones in reproductive tissues*. Endocr Rev. 1998; 19(1):3-17.
73. Strauss III JF, Lessey BA. *The Structure, Function, and Evaluation of the Female Reproductive Tract*. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 6th édition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009. p. 193-235.

74. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Moretto M, Moretto M, Di Domenico K, Becker E Jr et al. *Ovarian and utérine findings in pelvic sonography: Comparaison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty.* J Ultrasound Med. 2002;21(11):1237-46.
75. De Vries L, Phillip M. *Role of Pelvic Ultrasound in Girls with Precocious Puberty.* Horm Res Paediatr. 2011;75(2):148-52.
76. Martin D, Schweizer R, Schwarze CP, Elmlinger MW, Ranke MB, Binder G. *The early dehydroepiandrosterone sulfate rise of adrenarche and delay of pubarche indicate primary ovarian failure in Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1164-8.
77. Bénéfice E, Garnier D, Simondo KB, Malina RM. *Différences de croissance et de composition corporelle au cours de la puberté entre adolescentes sénégalaises ayant été ou non malnutries lors de leur petite enfance.* Biom Hum Anthropol. 2001;19(1-2):55-61.
78. Guercio G, Rivarola MA, Charler E, Maceiras M, Belgorosky A. *Relation between the GH/IGF-1 axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal boys.* J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):1162-9.
79. Norjavaara E, Ankarberg C, Albertson-Wikland K. *Diurnal rythm of 17 beta-estradiol secretion throughout pubertal development in healthy girls: evaluation by a sensitive radioimmunoassay.* J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(11):4095-102.
80. Carr Bruce R, Bradshaw KD. *Pathologie de l'ovaire et de l'appareil reproducteur féminin.* In: Fauci AS, Martin GB, Braunwald E, Wilson JD, Martin JR, Kasper DL et al, eds. Harrison Médecine interne. 14ème édition, tome 2. London: McGraw-Hill International; 2000. p. 2418-40.
81. Apter D. *Development of the hypothalamic-pituitary-ovarian axix.* Ann N Y Acad Sci. 1997;816(1):9-21.
82. Hoyme HE. *A clinical genetics and dysmorphology approach to growth deficiency.* Pediatr Ann. 2000;29(9):549-58.
83. Hintz RL. *Pathologie de la croissance.* In: Fauci AS, Martin JB, Braunwald E, Wilson JD, Martin JR, Kasper DL et al, eds. Harrison Médecine interne. 14ème édition, tome 2. London: McGraw-Hill International; 2000. p. 2301-05.
84. Crosnier H, Rappaport R. *Retard de croissance et de puberté.* EMC-Endocrinologie-Nutrition 1994;12p [Article 10-033-D-10]
85. Godart N, Lamas C, Nicolas I, Corcos M. *Anorexie mentale à l'adolescence.* Journal de pédiatrie et de puériculture. 2010;23(1):30-50.
86. Brauner R. *Croissance pubertaire facteurs endocriniens.* Ann Pédiatr. 1995;42(7):424-9.
87. Wickman S, Sipila I, Ankerberg-lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. *A specific aromatase inhibitor and potentiel increase in adulte heigh in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial.* Lancet. 2001;357(9270):1743-8.
88. Ibanez L, DiMartino-Nardi J, Potan N, Saenger P. *Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease?* Endocr Rev. 2000; 21(6):671-96.
89. Voutilainen R, Jääskeläinen J. *Premature adrenarche: Etiology, clinical findings, and consequences.* J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;145:226-36.
90. Remer T, Manz F. *The midgrowth spurt in healthy children is not caused by adrenarche.* J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4183-6.

91. Wilson DM, McCauley E, Brown DR, Dudley R. *Oxandrolone therapy in constitutionally delayed growth and puberty*. Pediatrics. 1995;96(6):1095-100.
92. Pincus SM, Veldhuis JD, Rogol AD. *Longitudinal changes in growth hormone secretory process irregularity assessed transpubertally in healthy boys*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;279(2):E417-E424.
93. Grumbach MM, Auchus RJ. *Estrogen: Consequences and implications of human mutation synthesis and action*. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4677-94.
94. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Kalberg J, Groth T. *Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: Relation to puberty*. J Clin Endocrinol Metab. 1994;78(5):1195-201.
95. Salles JP. *Hormone de croissance et os*. Arch Pediatr. 2006;13(6):664-8.
96. Diamand FB, Jorgensen EV, Root AW, Shulman DI, Sy JP, Blethen SL et al. *The role of serial sampling in the diagnosis of growth hormone deficiency*. Pediatrics. 1998;102 suppl 2:S521-24.
97. Doggui R. *Caractéristiques immuno-analytiques de la déhydroépiandrostérone et de son sulfate*. Immuno-analyse et Biologie Spécialisée. 2013;28(1):73-83.
98. Guercio G, Rivarola MA, Charler E, Maceiras M, Belgorosky A. *Relationship between the GH/IGF-1 axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls*. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(3):1389-93.
99. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF Jr, Crowley WF Jr, Chandler DW et al. *The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: Evidence that adrenarche is a gradual process*. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4536-42.
100. Bourguignon JP, Lebrethon MC. *le primum movens du déclenchement pubertaire :signaux hypothalamiques, périphériques et environnementaux*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000;29(3):295-7.
101. Nathan BM, Hodges CA, Supelak PJ, Burrage LC, Nadeau JH, Palmert MR. *A quantitative trait locus on chromosome 6 regulates the onset of puberty in mice*. Endocrinology. 2006;147(11):5132-8.
102. Ojeda SR, Lomriczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS et al. *Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a systems biology approach?* Endocrinology. 2006;147(3):1166-74.
103. Shahab M, Mastronardi C, Seminara C, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. *Inceased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates*. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(6):2129-34.
104. Ojeda SR, Hill J, Hill DF, Costa ME, Tapia V, Cornea A et al. *The Oct-2 Pou domain gene in the neuroendocrine brain: A transcriptional regulator of mammalian puberty*. Endocrinology. 1999;140(8):3774-89.
105. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrik AG, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J et al. *Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54*. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(5):1761-6.
106. Beier DR, Dluhy RG. *Bench and bedside-the protein-coupled receptor GPR54 and puberty*. N Engl J Med. 2003;349(17):1589-92.

107. Achermann JC, Gu WX, Kotlar TJ, Meeks JJ, Sabacan LP, Seminara SB et al. *Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay*. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4497-500.
108. Terasawa Ei. *Postnatal remodeling of gonadotropin-releasing hormone I neurons : Toward understanding the mechanism of the onset of puberty*. Endocrinology. 2006;147(8):3650-1.
109. Flor-Cisneros A, Leschek EW, Merke DP, Barnes KM, Coco M. *In boys with abnormal developmental tempo, maturation of the skeleton and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remains synchronous*. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):236-41.
110. Russell SH, Small CJ, Kennedy AR, Stanley SA, Seth A, Murphy KG et al. *Orexin A interactions with hypothalamo-pituitary-gonadal axis*. Endocrinology. 2001;142(12):5294-302.
111. Genazzani AR, Bernardi F, Monteleone P, Luisi S, Luisi M. *Neuropeptides, neurotransmitters, neurosteroids, and the onset of puberty*. Ann N Y Acad Sci. 2000;900(1):1-9.
112. Henderson LP. *Steroid modulation of GABAA receptor-mediated transmission in the hypothalamus: Effects on reproductive function*. Neuropharmacology. 2007;52(7):1439-53.
113. Ducornet B, Abiven G, Raffin-Sanson ML. *Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires*. EMC-Endocrinologie 2005:209-30 [Article 10-017-G-10]
114. Tsutsui K. *A new key neurohormone controlling reproduction, gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): Biosynthesis, mode of action and functional significance*. Prog Neurobiol. 2009;88(1):76-88.
115. Han SK, Abraham IM, Herbison AE. *Effect of GABA on GnRH neurons switches from depolarization to hyperpolarization at puberty in the female mouse*. Endocrinology. 2002;143(4):1459-66.
116. Dungan HM, Clifton DK, Steinert RA. Minireview: *Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion*. Endocrinology. 2006;147(3):1154-8.
117. Delemarre EM, Feliuss B, Delemarre-van de Waal HA. *Inducing puberty*. Eur J Endocrinol. 2008;159 suppl 1:S9-15.
118. Jung H, Carmel P, Schwartz MS, Witkin JW, Bentele KH, Westphal M et al. *Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor a puberty-inducing growth factor but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons*. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4695-701.
119. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP et al. *Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(5):2114-20.
120. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. *Metabolic control of puberty: Roles of leptin and kisspeptins*. Horm Behav. 2013;64(2):187-94.
121. Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J et al. *Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescent*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4587-94.

122. Elias CF. *Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions*. Trends Endocrinol Metab. 2012;23(1):9-15.
123. Roemmich JN, Clark PA, Mantzoros CS, Gurgol CM, Weltman A. *Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents*. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):599-604.
124. Sharan K, Yadav VK. *Hypothalamic control of bone metabolism*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(5):713-23.
125. Haider SG. *Cell Biology of Leydig Cells in the Testis*. Int Rev Cytol. 2004;233:181-241.
126. Van den Hurka Rn Zhao J. *Formation of mammalian oocytes and their growth, differentiation and maturation within ovarian follicles*. Theriogenology. 2005;63(6):1717-51.
127. Vercauteren M. *Variabilité du rythme de développement et de la période pubertaire chez des sujets belges*. Biom Hum Anthropol. 2001;19(1-2):29-36.
128. Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M et al. *Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: Evidence for stimulatory effects of low estrogen levels*. Endocrinology. 2000;141(10):3898-907.
129. Emmen JM, McLuskey A, Adham A, Engel W, Verhoef-Post M, Themmen AP et al. *Involvement of insulin-like factor3 (InsL3) in diethylstilbestrol-induced cryptorchidism*. Endocrinology. 2000;141:846-9.
130. Huches IA. *How vulnerable is the developing testis of the external environment?* Arch Dis Child. 2000;83(3):281-2.
131. Smith JT, Waddell BJ. *Increased fetal glucocorticoid exposure delays puberty onset in postnatal life*. Endocrinology. 2000;141(7):2422-8.
132. Selevan SG, Rice DC, Hogan K A, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. *Blood lead concentration and delayed puberty in girls*. N Engl J Med. 2003;348(16):1527-36.
133. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM et al. *Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty*. Int J Androl. 2010;33(2):346-59.
134. Bazrafshan. H, Behnampour. N, Sarabandi. F. *Association between puberty and weight, height and Body Mass Index in a developing community*. J Pak Med Assoc. 2012;62(5):454-7.
135. Petrus M, Sans A, Gallegos D, Enjaume G, Dutau G, Rochiccioli P. *Etude clinique et biologique de 153 cas de retard pubertaire*. Ann Pédiatr. 1980;27(8):481-9.
136. Boas SR, Fulton JA, Koehler AN, Orenstein DM. *Nutrition and pulmonary function predictors of delayed puberty in adolescent males with cystic fibrosis*. Clin Pediatr. 1998;37(9):573-6.
137. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C et al. *Puberté, fertilité et maladies chroniques*. Arch Pediatr. 2013;20(6):673-84.
138. Herbison AE, Porteous R, Pape JR, Mora JM, Hurst PR. *Gonadotropin-releasing hormone neuron requirements for puberty, ovulation, and fertility*. Endocrinology. 2008;149(2):597-604.
139. El-Eshmawy MM, Abdel Aal IA, El hawary AK. *Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty*. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8:153-9.

140. Foster DL, Nagatani S. *Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: Role in timing puberty*. Biol Reprod. 1999;60(2):205-15.
141. Umawska W, Sands D, Zielińska A. *Age of menarche in girls with cystic fibrosis*. Folia Histochem Cytobiol. 2010;48(2):185-90.
142. Ballinger AB, Savage M, On S, Sauderson IR. *Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease*. Pediatr Res 2002;53(2):205-10.
143. Qing He, Karlberg J. *BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty and final height*. Pediatr Res. 2001;49(2):244-251.
144. Postel-Vinay MC. *Le récepteur de l'hormone de croissance en physiopathologie humaine*. Arch Pédiatr. 1997;4 Suppl 2:S185-95.
145. Coutant R, Boux de Casson F, Rouleau S, Douay O, Mathieu E, Audran M et al. *Body composition, fasting leptin and sex steroid administration determine GH sensitivity in peripubertal short children*. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(12):5805-12.
146. Keene DE, Suescun MD, Bostwick MG, Chandrashekar V, Bartke A, Kopchick JJ. *Puberty is delayed in male growth hormone receptor gene-disrupted mice*. J Androl. 2002;23(5):661-8.
147. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Current evaluation of amenorrhea*. Fertil Steril. 2008;90 Suppl 5:S219-25.
148. Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. *Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis*. Indian J Exp Biol. 2005;43(11):939-62.
149. Wang M-C, Crawford PB, Hudes M, Van Loan M, Siemering K, Bachrach LK. *Diet in midpuberty and sedentary activity in prepuberty predict peak bone mass*. Am J Clin Nutr. 2003;77(2):495-503.
150. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. *Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2011;342:7254-62.
151. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. *Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads*. Endocrinology. 2000;141(4):1317-24.
152. Lorcy Y. *Ovaires micropolykystiques et syndrome d'insulinorésistance*. Ann Endocrinol. 2005;66(1):18-23.
153. Sliwowska JH, Fergani C, Gawalek M, Skowronska B, Fichna P, Lehman MN. *Insulin: Its role in the central control of reproduction*. Physiol Behav. 2014;133:197-206.
154. Apostolakis EM, Garai J, Lohmann JE, Clark JH, O'Malley BW. *Epidermal growth factor activates reproductive behavior independent of ovarian steroids in female rodents*. Mol Endocrinol. 2000;14(7):1086-98.
155. Basciani S, Mariani S, Arizzi M, Ulisse S, Rucci N, Jannini EA et al. *Expression of platelet-derived growth factor-A (PDGF-A), PDGF-B, and PDGF receptor- α and- β during human testicular development and disease*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(5):2310-9.
156. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. *Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited*. Clinics 2013;68 Suppl 1:S81-8.
157. Tsai P-S, Brooks LR, Rochester JR, Kavanaugh SI, Chung WC. *Fibroblast growth factor signaling in the developing neuroendocrine hypothalamus*. Front Neuroendocrinol. 2011;32(1):95-107.
158. Layman LC. *Human gene mutations causing infertility*. J Med Genet. 2002;39(3):153-61.

159. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez RF, Thomas GP, Gardiner EM et al. *Hypothalamic Y2 receptor regulate bone formation*. J Clin Invest. 2002;109(7):915-21.
160. Bronson FH. *Puberty in female mice is not associated with increases in either body fat or leptin*. Endocrinology. 2001;142(11):4758-61.
161. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, Masuzaki H, Itoh H, Ebihara K et al. *Accelerate puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny overexpression leptin*. J Clin Invest. 2000;105(6):749-55.
162. Radicioni AF, Anzuini A, De Marco E, Nofroni I, Castracane VD, Lenzi A. *Changes in serum inhibin B during normal male puberty*. Eur J Endocrinol. 2005;152(3):403-9.
163. Kamoun P, Fréjaville JP. *Guide des examens de laboratoire Médecine-Sciences*. 4e édition. Paris: Flammarion;2002. p. 561-1034.
164. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, et al. *Baseline Inhibin B and Anti-Mullerian Hormone Measurements for Diagnosis of Hypogonadotropic Hypogonadism (HH) in Boys with Delayed Puberty*. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5225–32.
165. Sehested A, Juul A, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK, Müller J et al. *Serum inhibin A and B in healthy prepubertal, pubertal and adolescent girls and adult women: Relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol levels*. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(4):1634-40.
166. Blumenfeld Z, Ritter M. *Inhibin, Activin and Follistatin in human fetal pituitary and gonadal physiology*. Ann N Y Acad Sci. 2001;943(1):34-48.
167. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. *FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty*. Hum Reprod. 2010; 25(12):3134-41.
168. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, van Lingen BL et al. *Delayed puberty and hypogonadism caused by mutation in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene*. N Engl J Med. 1997;337(9):607-11.
169. Carel JC, Chassain JL. *Retard pubertaire:diagnostic étiologique*. Rev Franç Endocrinol Clin. 1995;36(3):185-90.
170. Maya-Nunez G, Janovick JA, Ulloa-Aguire A, Söderlund D, Conn PM, Méndez JP. *Molecular basis of hypogonadotropic hypogonadism: Restoration of mutant (E⁹⁰k) GnRH receptor function by a deletion at a distant site*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(5):2144-9.
171. Habiby RL, Boepple P, Nachtigall L, Sluss PM, Crowley WF Jr, Jameson JL. *Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: Evidence that DAX-1 mutations lead to combined by hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production*. J Clin Invest. 1996;98(4):1055-62.
172. Tabarin A. *Congenital adrenal hypoplasia and DAX-1 gene mutations*. Ann Endocrinol. 2001;62(2):202-6.
173. Migeon CJ, Wisniewski AB. *46,XY intersex individuals: phenotypic and etiologic classification, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood*. Pediatrics. 2002;110(3):e32.
174. Perlemoine C. *Insuffisances corticosurréaliennes congénitales*. Ann Endocrinol. 2003;64(3):21.

175. Tenenbaum-Rakover Y, Commenges-Ducos M, Iovane A, Aumas C, Admoni O, de Roux N. *Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54*. J clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):1137-44.
176. Castinetta F, Reynaud R, Saveanu A, Quentien MH, Albarel F., Barlier A et al. *Déficit hypophysaire combiné multiple: aspects cliniques et génétiques*. Ann Endocrinol. 2008;69(1):7-17.
177. Rosenbloom AL, Almonte AS, Brown MR, Fisher DA, Baumbach L, Parks JS. *Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the PROP1 gene*. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(1):50-7.
178. Reynaud R, Barlier A, Vallette-Kasic S, M. Ligueros-Saylan, Dunning BE, Deacon CF et al. *An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel PROP1 gene mutant truncated in the transactivation domain*. J clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4880-7.
179. Diaczok D, Romero C, Zunich J, Marshall I, Radovick S. *A novel dominant negative mutation of OTx2 associated with combined pituitary hormone deficiency*. J clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4351-9.
180. Salerno M, De Filippo G, Di Maio S. *Taille définitive dans le retard constitutionnel de croissance et de puberté*. Arch Pédiatr. 1996;3:866-9.
181. Rogol AD, Hayden GF. *Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents*. J Pediatr. 2014;164(5 Suppl):S1-14.
182. Soliman AT, De Sanctis V. *An approach to constitutional delay of growth and Puberty*. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(5):698-705.
183. Rose SR. *Isolated central hypothyroidism in short stature*. Pediatr Res. 1995;38(6):967-73.
184. Fedala NS, Haddam AEI-M, Zenati A, Chentli F. *Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant: formes cliniques et biologiques*. Revue Francophone des Laboratoires. 2009;39(411):63-70.
185. Marzullo P, Buckway C, Pratt KL, Colao A, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. *Leptin concentration in GH deficiency: the effect of GH sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):540-5.
186. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. *Longitudinal changes of lumbar bone mineral density (BMD) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height; timing and peak values for lumbar BMD*. Clin Endocrinol. 2004;60(2):175-84.
187. Edouard T, Raynal P, Yart A, Conte-Auriol F, Salles J-P, Tauber M. *Nouveaux mécanismes moléculaires impliqués dans l'insensibilité à l'hormone de croissance*. Arch Pédiatr. 2008;15(2):179-88.
188. Haraj NE, El Aziz S, Chadli A. *Le syndrome de cushing chez l'adolescent: à propos de 18 patients*. Pan Afr Med J. 2015; 22:347-53.
189. Hobart JA. *The female athlete triad*. Am Fam Physician. 2000;61(11):3357-3364.
190. Putakian M. *The female athlete triad*. Clin Sports Med. 1998;17(4):675-96.
191. Organisation mondiale de la santé et Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture. *Aspects sanitaires et nutritionnels des oligo-éléments et des éléments en traces*. Genève:1997.350 p.

192. Baudin B. *Malnutrition et sous-alimentation. Revue Francophone des Laboratoires.* 2014;466 :25-37.
193. Eastman CJ, Zimmermann M. *The iodine deficiency disorders* [En ligne]. In: *Thyroid disease manager* ; 2014 [Consulté le 1er mai 2017]. Disponible : www.thyroidmanager.org.
194. Caron P. *Carence iodée : épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse et l'allaitement.* *Journal de pédiatrie et de puériculture.* 2007;20(1):9-13.
195. Delange F. *Les troubles dus à la carence iodée (TDCI) en Europe.* *Rev Franç Endocrinol Clin.* 1996;37(4-5):263-71.
196. Sandstead HH, Cecil SJ. *Deliberations and evaluations of approaches, endpoints and paradigms for determining zinc dietary recommendations.* *J Nutr.* 1996;126(9):2410-8.
197. Prasad AS. *Discovery of human zinc deficiency: 50 years later.* *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26(2-3):66-9.
198. Al-Rimawi HS, Jallad M^{ed}F, Amarin ZO, Al Sakaan R. Sakaan R. *Pubertal evaluation of adolescent boys with β -thalassemia major and delayed puberty.* *Fertil Steril.* 2006;86(4):886-90.
199. Al-Rimawi HS, Jallad MF, Amarin ZO et Obeidat BR. *Hypothalamic-pituitary-gonadal function in adolescent females with beta-thalassemia major.* *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;90(1):44-7.
200. Chatterjee R, Katz M, Oatridge A, Bydder GM, Porter JB. *Selective loss of anterior pituitary volume with severe pituitary-gonadal insufficiency in poorly compliant male thalassaemic patients with pubertal arrest.* *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850(1):479-82.
201. Martins PR, Kerbauy J, Moraes-Souza H, Pereira Gde A, Figueiredo MS, Verreschi IT. *Impaired pubertal development and testicular hormone function in males with sickle cell anemia.* *Blood Cells Mol Dis.* 2015;54(1):29-32.
202. Sathananthan R, David J. *The adolescent with rheumatic disease.* *Arch Dis Child.* 1997;77(4):355-8.
203. Valdes-Socin H, Debray FG, Parent AS, Lebrethon MC, Bourguignon JP, Bours V et al. *Comment J'EXPLORE... un hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé.* *Rev Med Liège.* 2010; 65(11): 634-41.
204. Balasubramanian R, Crowley Jr WF. *Isolated GnRH deficiency: A disease model serving as a unique prism into the systems biology of the GnRH neuronal network.* *Mol Cell Endocrinol.* 2011;346(1-2):4-12.
205. Layman LC. *Mutations in human gonadotropin genes and their physiologic significance in puberty and reproduction.* *Fertil Steril.* 1999;71(2):201-8.
206. Lofrano-Porto A, Casulari LA, Nascimento PP. *Effects of follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin on gonadal steroidogenesis in two siblings with a follicle-stimulating hormone β subunit mutation.* *Fertil Steril.* 2008;90(4):1169-74.
207. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y Parvari R. *Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone.* *N Engl J Med.* 1998;338(24):1729-32.
208. Andria G, Ballabio A, Parenti G. *X-linked ichthyosis due to steroid sulfatase deficiency associated with hypogonadism and anosmia* [Letter]. *Ann Neurol.* 1987;22(1):98-99.

209. Pinto G, Abadie V, Mesnage R, Blustajn J, Cabrol S, Amiel J et al. *CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development.* J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(10):5621-6.
210. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Gregory LC, Alatzoglou KS, Tziaferi V, Sbai O et al. *Variations in PROKR2, But Not PROK2, Are Associated With Hypopituitarism and Septo-optic Dysplasia.* J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):E547-57.
211. Delparigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM et al. *High circulating ghrelin: A potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(12):5461-4.
212. Lorcy Y, Caron Ph, Lecomte P, Marechaud R, Kerlan V. *Le syndrome de Willi-Prader.* Compte rendu du VI Congrès Européen d'Endocrinologie-Lyon 2003. Ann Endocrinol. 2003;64 Suppl 4:4.
213. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY et al. *Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria.* Pediatrics. 1993;91(2):398-402.
214. Smith A, Loughnan G, Sreinbeck K. *Death in adults with Prader-Willi syndrome may be correlated with maternal uniparental disomy.* J Med Genet. 2003;40(5):63-70.
215. Burman P, Ritzen EM, Lindgren A C. *Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: A review with special reference to GH.* Endocr Rev. 2001;22(6):787-99.
216. Gabreels BA ThF, Swaab DF, de Kleijn DP, Seidah NG, Van de Loo JW, Van de Ven WJ et al. *Attenuation of the polypeptide 7B2, prohormone convertase PC2, and vasopressin in the hypothalamus of some Prader-Willi patients: Indications for a processing defect.* J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(2):591-9.
217. Dienea G, Postel-Vinay A, Pinto G, Polak M, Taube M. *Le syndrome de Prader-Willi.* Ann Endocrinol. 2007;68(2-3):129-37.
218. Eggermann T, Netchine I, Temple IK, Tümer Z, Monk D, Mackay D et al. *Congenital imprinting disorders: EUCID.net - a network to decipher their aetiology and to improve the diagnostic and clinical care.* Clin Epigenetics. 2015;7(1):23-32.
219. Bhargava SA, Putnam PE, Kocoshis SA, Rowe M, Hanchett JM. *Rectal bleeding in Prader-Willi syndrome.* Pediatrics. 1996;97(2):265-7.
220. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. *Benefits of long term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-years study.* J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1581-5.
221. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. *Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome.* Am J Clin Nutr. 1997;65(5):1369-74.
222. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. *New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome; results of a population survey.* J Med Genet. 1999;36(6):437-46.
223. Moore SJ, Green JS, Fan Y, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA et al. *Clinical and Genetic Epidemiology of Bardet-Biedl Syndrome in Newfoundland: A 22-Year Prospective, Population-Based, Cohort Study.* Am J Med Genet A. 2005;132(4):352-60.
224. Farag TI, Teebi AS. *Bardet-Biedl and Laurence-Moon syndromes in mixed arab population [Abstract].* Clin Genet. 1988;33(2):72-82.
225. Zaghoul NA, Katsanis N. *Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy.* J Clin Invest. 2009;119(3):428-37.

226. Rooryck C, Lacombe D. Le syndrome de Bardet-Biedl. *Ann Endocrinol*. 2008;69(6):463-71.
227. Aloulou H, Cheikhrouhou H, Belguith N, BenAmeur S, BenMansour L, Chabchoub I et al. Le syndrome de Bardet- Biedl chez l'enfant. Etude de 11 observations. *Tunis Med*. 2011;89(1):31-6.
228. Ansley SJ, Badano OE, Hill J, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC et al. *Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic bardet-Biedl syndrome*. *Nature*. 2003;425(6958):628-33.
229. Warburg M, Ruse R. *Bardet-Biedl and Cohen syndromes: Differential diagnosis criteria* [letter]. *J Med Genet*. 2000;37(12):46.
230. Lynch HT, Ozer FL, McNutt CW, Johnson JE, Jampolsky NA. *Secondary male hypogonadism and congenital ichthyosis: Association of two rare genetic disease* [Abstract]. *Am J Hum Genet*. 1960;12:440-7.
231. Munk M, Kruse K, Goos M, Ropers HH, Tolksdorf M. *Genetic heterogeneity of the ichthyosis, hypogonadism, mental retardation, and epilepsy syndrome: Clinical and biochemical investigations of two patients with Rud syndrome and review of the literature* [Abstract]. *Europ J Pediatr* 1983;141(1):8-13.
232. Wang N, An K, Liu H, Fu X, Yu G, Yu Y et al. *Detection of the STS gene in a family with X-linked recessive ichthyosis* [en ligne]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 [consulté le 05 juillet 2017];79(2):268.
Disponible : <http://www.ijdv.com/text.asp?2013/79/2/268/107669>
233. Hand JL, Runke CK, Hodge JC. *The phenotype spectrum of X-linked ichthyosis identified by chromosomal microarray*. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):617-27.
234. Elias PM, Williams ML, Choi E-Ho, Feingold KR. *Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: Lessons from X-linked ichthyosis*. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):353-61.
235. Péliissier P, Merlin E, Prieur F, David M, Malpuech G, Forest MG et al. *Hypoplasie congénitale des surrénales : à propos de quatre observations*. *Arch Pediatr*. 2005;12(4):380-4.
236. Salvi R, Gomez F, Fiaux M, Schorderet D, Jameson JL, Achermann JC et al. *Progressive onset of adrenal insufficiency and hypogonadism of pituitary origin caused by complex genetic rearrangement within DAX-1*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4094-100.
237. Mantovani G, Ozisik G, Achermann JC, Romoli R, Borretta G, Persani L et al. *Hypogonadotropic hypogonadism as a presenting feature of late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):44-8.
238. Voutekakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, Livadas S, Xekouki P, Maniati-Christidi M et al. *Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop 1 gene mutations: Pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe*. *J clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5): 2200-6.
239. Barbeau C, Jouret B, Gallegos D, Sevely A, Manelfe C, Oliver I et al. *Syndrome d'interruption de la tige pituitaire*. *Arch Pédiatr*. 1998;5(3):274-9.
240. Tatsi C, Sertedaki A, Voutetakis A, Valavani E, Magiakou MA, Kanaka-Gantenbein C et al. *Pituitary Stalk Interruption Syndrome and Isolated Pituitary Hypoplasia May Be Caused by Mutations in Holoprosencephaly-Related Genes*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(4):779-84.

241. Pinto FC, da Cunha Neto MB, Rocha MG. *Hypopituitarism due to hydrocephalus: case report and review of the literature*. *Pediatr Neurosurg*. 2011;47(4):303-6.
242. Dange N, Redhu R, Kawale J, Mahore A. *Primary Amenorrhea due to Empty Sella: An Underestimated Entity*. *Turk Neurosurg*. 2012;22(4):499-501.
243. Cordray JP, Merceron RE, Nys P, Pigozzo P, Fevrier M, Dahan G et al. *Résultats de l'exploration clinique et hormonale de 10 enfants et adolescents ayant un aspect de selle turcique vide au scanner*. *Rev Franç Endocrinol Clin*. 1995;36(6):521-9.
244. Zucchini S, Ambrosetto P, Carla G, Tani G, Franzoni E, Cacciari E. *Primary empty sella: differences and similarities between children and adults* [Abstract]. *Acta Paediatr*. 1995;84(12):1382-5.
245. Soliman AT, Darwish A, Asfour MG. *Empty sella in short children with and without hypothalamic-pituitary abnormalities*. *Indian J Pediatr*. 1995;62(5):597-603.
246. Soliman AT, Rajab A, AISalmi I, Asfour MG. *Empty Sellae, Impaired Testosterone Secretion, and Defective Hypothalamic-Pituitary Growth and Gonadal Axes in Children With Bardet-Biedl Syndrome*. *Metabolism*. 1996;45(10):1230-4.
247. Shekhar S, Sharma C, Surya M, Aggarwal N. *Isolated gonadotropin deficiency with primary empty sella: Causal or casual association ?* *Open J Obstet Gynecol*. 2012;2(3):276-8.
248. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. *The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1789-93.
249. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman L. *Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: A longitudinal study*. *Pediatrics*. 1999;103(6):1257-62.
250. Muller HL. *Consequences of Craniopharyngioma Surgery in Children*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(7):1981-91.
251. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O et al. *Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up*. *Clin Endocrinol*. 2005;62(4):397-409.
252. Srinivansan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. *Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):81-6.
253. Billaud L, Cousin I, Luton JP. *Adénomes à prolactine développés pendant la puberté: diagnostic et évolution à long terme de 9 observations*. *Presse Med*. 1993;22(7):299-303.
254. Ward JD. *Pediatric cancer survivors: Assessment of late effects Nurse* [Abstract]. *Practitioner*. 2000;25(12):18.
255. Brandes AA, Pasetto LM, Lumachi F, Monfardini S. *Endocrine dysfunctions in patients treated for brain tumors: Incidence and guidelines for management*. *J Neurooncol*. 2000;47(1):85-92.
256. Olivier C, Darmon P, Frachebois C, Boullu S, Dadoun F, Grino M. *Choix des tests diagnostiques dans l'insuffisance corticotrope*. *Ann Endocrinol*. 1998;59(1):31-2.

257. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF et al. *Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors*. N Engl J Med. 1993;328(2):87-94.
258. American Academy of Pediatrics. Committee on genetics: *Health supervision for children with Turner syndrome*. Pediatrics. 1995;96(6):1166-73.
259. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schuring AN, Nieschlag E. *Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46,XX Male Syndrome, Compared with 47,XXY Klinefelter Patients*. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3458-65.
260. Kirk JMW. *Short stature in Noonan syndrome: Response to growth hormone therapy*. Arch Dis Child. 2001;84(5):440-3.
261. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y. *Protein-Tyrosin Phosphatase, nonreceptor type11, mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3359-64.
262. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. *Noonan syndrome*. Lancet 2013; 381(9863):333-42.
263. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittkindt NE. *PTPN11 mutations are associated with mild resistance in individuals with Noonan syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(9):5377-81.
264. Brauner R, Neve M, Allali S. *Clinical, Biological and Genetic Analysis of Anorchia in 26 Boys*. PLoS ONE. 2011;6(8):e23292.
265. El-Sherbiny Med. *Disorders of sexual differentiation: I. Genetics and pathology*. Arab J Urol. 2013;11(1):19-26.
266. Capito C, Leclair MD, Arnaud A, David A, Baron S, Corradini N et al. *46,XY pure gonadal dysgenesis: Clinical presentations and management of the tumor risk*. J Pediatr Urol. 2011;7(1):72-5.
267. Croxson M, Ogilvie CM, Milsom S, Lewis J, Davidson J, Rumsby G. *Delayed puberty from partial 17-alpha hydroxylase enzyme Deficiency*. N Z Med J. 2012;125(1355):71-4.
268. Miller WL. *Steroid 17 α -hydroxylase deficiency—Not rare everywhere*. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):40-2.
269. Biglieri EG, Herron MA, Brust N. *17-hydroxylation deficiency in man*. J Clin Invest. 1966;45(12):1946-54.
270. New MI. *Male pseudohermaphroditism due to 17-alpha-hydroxylase deficiency*. J Clin Invest. 1970;49(10):1930-41.
271. Biglieri EG. *A prismatic case:17 α -hydroxylase deficiency:1963-1966*. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(1):48-50.
272. Flück CE, Pandey AV. *Steroidogenesis of the testis—newgenes and pathways*. Ann Endocrinol. 2014;75(2):40-7.
273. Witchel SF. *Hyperandrogenism in adolescents*. Adolesc Med. 2002;13(1):89-100.
274. Castro-Magana M, Angulo M, Uy J. *Male hypogonadism with gynecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-ketosteroid reductase*. N Engl J Med. 1993;328(18):1297-1301.
275. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, Miller WL. *The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia*. N Engl J Med. 1996;335(25):1870-9.

276. Brook AM, Taylor NF, Shepherd JH, Gore ME, Ahmad T, Lin L et al. *A novel point mutation in P450c17 (CYP17) causing combined 17 alpha-hydroxylase/17-20-lyase deficiency.* J clin Endocrinol Metab. 2006;91(6): 2418-31.
277. Wang YP, Li J, Li JX, Zhao YJ, Zhang DY. *Three novel CYP17A1 gene mutations (A82D, R125X, and C442R) found in combined 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency.* Metabolism. 2011;60(10):1386-91.
278. Viner RM, Teoh Y, Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. *Androgen insensitivity syndrome: a survey of diagnosis procedures and management in the UK.* Arch Dis Child. 1997;77(4):305-9.
279. Ishii T, Sato S, Kosaki K, Sasaki G, Muroya K, Ogata T et al. *Micropenis and the AR gene: mutation CAG repeat-length analysis.* J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(11):5372-8.
280. Mongan NP, Jaaskelainen J, Green K, Schwabe JW, Shimura N, Dattani M et al. *Two de Novo mutations in the AR gene cause the complete androgen insensitivity syndrome in a pair of monozygotic twins.* J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):1057-61.
281. Sultan CH, Poujol N, Lumbroso S, Térouanne B, Belon C, Lobaccaro JM. *Pathologie moléculaire des récepteurs des androgènes.* Arch Pediatr. 1997;4 Suppl 2:S188-190.
282. Heemers HV, Tindall DJ. *Androgen receptor (AR) coregulators: A diversity of functions converging on and regulating the AR transcription complex.* Endocr Rev. 2007;28(7):778-808.
283. McPhaul MJ. *Molecular defect of the androgen receptor.* Recent Prog Horm Res. 2002;57(1):181-94.
284. Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. *Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome.* Arch Dis Child. 1999;80(4):324-9.
285. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. *Androgen insensitivity syndrome.* Lancet. 2012;380(9851):1419-28.
286. Tsigos C, Latronico C, Chrousos GP. *Luteinizing hormone resistance syndromes.* Ann N Y Acad Sci. 1997;816(1):263-73.
287. Rannikko A, Pakarinen P, Manna PR, Beau I, Misrahi M, Aittomäki K et al. *Functional characterization of human FSH receptor with inactivating Ala189Val mutation.* Mol Hum Reprod. 2002;8(4):311-7.
288. Baker PJ, Pakarinen P, Huhtaniemi Ilpo T, Abel MH, Charlton HM, Kumar TR et al. *Failure of normal Leydig cell development in follicle-stimulating hormone (FSH) receptor-deficient mice, but not FSH β -deficient mice: Role for constitutive FSH receptor.* Endocrinology. 2003;144(1):138-45.
289. Halac I, Zimmerman D. *Coordinating care for children with Turner syndrome.* Pediatr Ann. 2004;33(3):189-96.
290. Cunnif C. *Turner syndrome.* Adolescent Medicine. 2002;13(2):359-66.
291. Davenport ML. *Approach to the Patient with Turner Syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1487-95.
292. Cabrol S, Saab C, Gourmelin M, Raux-Demay MC, Le Bouc Y. *Syndrôme de Turner: croissance staturopondérale et maturation osseuse spontanée.* Arch Pediatr. 1996;3(4):313-8.
293. Ranke MB, Price DA. *Growth hormone in Turner syndrome [Letter].* Arch Dis Child. 2001;84(6):525.

294. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA et al. *Mortality in Women with Turner Syndrome in Great Britain: A National Cohort Study*. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4735-42.
295. Kalantaridou SN, Chrousos GP. *Molecular defect causing ovarian dysfunction*. Ann N Y Acad Sci. 2000;900(1):40-5.
296. Touraine P. *Corrélation phénotype-génotype des mutations des récepteurs des gonadotrophines chez la femme*. Ann Endocrinol. 2010;71(3):203-5.
297. Doherty E, Pakarinen P, TiiTinen A, Kiilavuori A, Huhtaniemi I, Forrest S et al. *A novel mutation in the FSH receptor inhibiting signal transduction and causing primary ovarian failure*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):1151-5.
298. Ronci-Chaix N, Christin-Maître S. *Insuffisance ovarienne prématuré*. EMC-Endocrinologie-Nutrition 2003:11p [article 10-027-C-20]
299. Flechtner I, Viauda M, Bideta M, Coeugnet F, Mollet-Boudjemline A, Labrune P et al. *Évaluation de la puberté et de la fertilité des patients atteints de galactosémie*. Arch Pediatr. 2013;20(5, suppl 1):79-80.
300. Lin L, Ercan O, Raza J, Burren CP, Creighton SM, Auchus RJ et al. *Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans*. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):982-90.
301. Verma S. *Fertility Preservation before Therapy for Cancer New Perspectives*. Apollo Medicine. 2006;3(1):15-26.
302. Chuai Y, Xu X, Wang A. *Preservation of Fertility in Females Treated for Cancer*. Int J Biol Sci. 2012;8(7):1005-12.
303. Duranteau L. *Aménorrhée de l'adolescente*. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2013;26(6):308-21.
304. Creatas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. *Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: Lipid profile*. Ann N Y Acad Sci. 2000;900(1):245-52.
305. Marumudi E, Khadgawat R, Surana V, Shabir I, Joseph A, Ammini AC. *Diagnosis and management of classical congenital adrenal hyperplasia*. Steroids. 2013;78:741-6.
306. Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. *21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease*. Ann Endocrinol. 2005;66(3):225-32.
307. Nimkarn S, New MI. *Steroid 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia*. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(3):96-9.
308. Raybaud C, Richard O, Arzim M, David M. *Syndrôme de Mayer Rokitansky Kuster Hauser : associations pathologiques*. Arch Pediatr. 2001;8(11):1209-13.
309. Gandar R, Collin D. *Aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles*. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1993;22:127-40.
310. Bruni V, Dei M, Morelli C, Schettino MT, Balzi D, Nuvolone D. *Body Composition Variables and Leptin Levels in Functional Hypothalamic Amenorrhea and Amenorrhea Related to Eating Disorders*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24(6):347-52.

311. Bomba. M, Gambera. A, Bonini. L, Peroni M, Neri F, Scagliola P et al. *Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents.* Fertil Steril. 2007;87(4):876-85.
312. Gupta N, Sharma JB, Mittal S. *Genital tuberculosis in Indian infertility patients.* Int J Gynaecol Obstet. 2007;97(2):135-8.
313. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. *Osteopenia in men with a history of delayed puberty.* N Engl J Med. 1992;326(27):600-4.
314. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J Grumbach MM. *Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency.* N Engl J Med. 1998;339(9):599-603.
315. Faienza MF, Ventura V, Colucci S, Cavallo L, Grano M, Brunetti G. *Bone Fragility in Turner Syndrome: Mechanisms and Prevention Strategies [en ligne].* Front Endocrinol. 2016;7(34):8 p. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4844601/>
316. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ.. *Normal bone mineral density in cystic fibrosis.* Arch Dis child. 2001;84(4):363-8.
317. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH et al. *Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: Prevalence and associated factors.* Thorax. 2000;55(9):798-804.
318. Bender BG, Harmon RJ, Linden MG, Robinson A. *Psychosocial of 39 adolescents with sex chromosome abnormalities.* Pediatrics. 1995;96(2):302-8.
319. Luine VN. *Steroid hormone influences on spatial memory.* Ann N Y Acad Sci 1994;743(1):201-11.
320. McEween B. *Estrogen action throughout the brain.* Recent Prog Horm Res. 2002;57(1):357-84.
321. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, Zinn A, Bondy C, Roeltgen D. *Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome?* Neurology. 2002;58(2):218-25.
322. Rappaport R. *Troubles de l'identité de genre et dysgénésie gonadique [Lettre].* Arch Pediatr. 1995;2(3):286.
323. National Center for Health Statistics. *NCHS growth curves for children, birth-18 years, United States Vital and Health Statistics series 11;n°165; DHEW Pub n°(PHS)78-1950; Washington DC 1997 (révision le 12 avril 2000).*
324. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and Wrist.* 2nd edition. California: Stanford University Press, 1959.
325. Bayley.N, Pinneau. SR. *Tables for Predicting Adult Height From Skeletal Age: Revised for Use With the Greulich-Pyle Hand Standards.* J. Pediatr. 1952;40(4):423-41.
326. Sutherland RS, Kogan BA, Baskin LS, Mevorach RA, Conte F, Kaplan SL et al. *The effect of prépubertal androgen exposure on adulte penile length.* J Urol 1996;156 Suppl 2:S783-7.
327. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. *Micropenis: Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches.* J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(4):217-23
328. Hawkins RC. *Short ACTH stimulation test: A single 60-minute cortisol sample is sufficient [Letter].* Clin Chim Acta. 2008;395:183.
329. Barrande G, Thomopoulos P, Luton JP. *Pièges de l'épreuve au synacthène immédiat dans l'insuffisance corticotrope.* Ann Endocrinol. 1998;59:27-30.

330. Dieusaert P. *Guide pratique des analyses médicales*. Paris: Maloine; 1996.1223 p.
331. Ducobu J. *Examens biologiques en endocrinologie*. Paris: Masson; 1993.93 p.
332. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E.. *Pelvic organs in premenarchal girls: real time ultrasonography*. Radiology. 1984;153(1):113-6.
333. Bhakhri BK, Prasad MS, Choudhary IP, Biswas K. *Delayed puberty: experience of a tertiary care centre in India*. Ann Trop Paediatr 2010;30:205-12.
334. Sedlmeyer IL, Palmert MR. *Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1613-20.
335. Léonhardt M, Lesage J, Croix D, Dutriez-Casteloot I, Beauvillain JC, Dupouy JP. *Effects of perinatal maternal food restriction on pituitary-gonadal axis and plasma leptin level in rat pup at birth and weaning and timing of puberty*. Biol Reprod. 2003;68(2):390-400.
336. Vincelet C, Tabone MD, Berthier M, Bonnefoi MC, Chevallier B, Lemaire JP et al. *Le carnet de santé de l'enfant est-il informatif ? Evaluation dans différentes structures de prévention et de soins*. Arch Pediatr. 2003;10:403-9.
337. Arends NJT, Boonstra VH, Hokken-Koelega ACS. *Head circumference and body proportions before and during growth hormone treatment in short children who were born small for gestational age*. Pediatrics. 2004;114(3):683-90.
338. Mekhancha-Dahel CC. *UNITE DE DEPISTAGE ET DE SUIVI. Cadre pour la surveillance nutritionnelle des enfants et adolescents. Cas du Khroub (Constantine, Algérie)-1996/97-1999/00- 2001/02*. Thèse de Doctorat d'Etat. Université Mentouri de Constantine INATAA : 2005.
339. Soliman AT, AILamki M, AISalmi I, Asfour M. *Congenital Adrenal Hyperplasia Complicated by Central Precocious Puberty: Linear Growth During Infancy and Treatment With Gonadotropin-Releasing Hormone Analog*. Metabolism. 1997;46(5):513-7.
340. Raverot G, Favre S, Lejeune H, Pugeat M. *Echec de l'induction de la spermatogenèse au cours du traitement des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) chez l'homme*. Ann Endocrinol. 2001;62(4):410.
341. Rey RA, Campo SM, Bedecarras P, Nagle CA, Chemes HE. *Is infancy a quiescent period of testicular development? histological, morphometric, and functional study of the seminiferous tubules of the cebus monkey from birth to the end of puberty*. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(5):1325-31.
342. Plotton J, Jomard S, Bachelot A, Bennet A, Dewailly D, David M et al. *L'hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique en France: Premiers résultats du réseau GIS Maladies Rares*. Ann Endocrinol. 2005;66(3):302-3.
343. Comploj E, Pycha A. *Diagnosis and Management of Cryptorchidism*. Eur Urol Supplements. 2012;11(2):2-9.
344. Theunissen N, Kamp G, Kopman H, Zwinderman KA, Vogels T, Wit JM. *Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature*. J Pediatr. 2002;140(5):507-15.
345. Hobbs AC, Mario AC, Simmons CJ. *Genetic epidemiology and congenital malformations from the chromosome to the crib*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156(4):315-20.
346. Guissard G, Damry N, Dan B, David P, Sékhara T, Zierysen F et al. *Imagerie de l'épilepsie chez l'enfant*. Arch Pediatr. 2005;12(3):337-46.

347. Craviari T, Sempé M, Chotel F, Bouchard M, Berard J. *Evaluation de la maturation squelettique au niveau du coude en orthopédie*. *Biom Hum Anthropol*. 2001;19(1-2):13-27.
348. Bouchard M, Sempé M. «*MATUROS 4.0*» CD : *un nouvel outil d'évaluation de la maturation squelettique*. *Biom Hum Anthropol*. 2001;19(1-2):9-12.
349. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Sävendahl L, van Rijn RR, Fricke O et al. *The Use of Bone Age in Clinical Practice-Part 1*. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(1):1-9.
350. Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, Invernizzi P. *The X chromosome and immune associated genes*. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J187-92.
351. Aussela C, Cynober L. L'albuminémie est-elle un marqueur de l'état nutritionnel ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2013;27(1):28-33.
352. Alberda C, Graf A, McCargar L. Malnutrition: Etiology, consequences, and assessment of a patient at risk. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):419-39.
353. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N et al. *Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women and children*. *Clin Chem*. 2003;49(8):1381-95.
354. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N et al. *Evaluation of gonadal function in 107 intersex patient by means of serum antimullerian hormone measurement*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):2627-31.
355. Young J. *Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux chez l'homme : aspects diagnostiques, physiopathologiques et génétiques*. *mt médecine de la reproduction*. 2007;9(5):318-28.
356. Resend EAMR, Lara BHJ, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. *Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric essays in normal children*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1424-9.
357. Prasad HK, Khadilkar VV, Jahagirdar R, Khadilkar AV, Lalwani SK. Evaluation of GnRH analogue testing in diagnosis and management of children with pubertal disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):400-5.
358. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, Hayes FJ, Thambundit A, Dwyer A et al. *Congenital Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism: Evidence of Defects in the Hypothalamus, Pituitary, and Testes*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):3019-27.
359. Young J, Couzinet B, Nahoul K, Brailly S, Chanson P, Baulieu EE et al. *Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2578-85.
360. Srinivasan B, Premkumar S. *Assessment of serum dehydroepiandrosterone sulphate in subjects during the pre-pubertal, pubertal, and adult stages of skeletal maturation*. *Eur J Orthod*. 2012;34(4):447-51.
361. Grinspoon SK, Biller Beverly MK. *Laboratory assessment of adrenal insufficiency*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(4):923-31.
362. Clayton RN. *Short synacthen test versus insulin stress test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: controversy revisited*. *Clin Endocrinol*. 1996;44(2):147-9.

363. Orme SM, Peacey SR, Barth JH, Belchetz PE. *Comparaison of tests of stress-released cortisol secretion in pituitary disease*. Clin Endocrinol. 1996;45(2):135-40.
364. Soule SG, Fahie-Wilson M, Tomlinson S. *Failure of the short ACTH test to unequivocally diagnose long-standing symptomatic secondary hypoadrenalism*. Clin Endocrinol. 1996;44(2):137-40.
365. Benat V, Archambeaud-Mouveroux F, Teissier MP, Galinat S, Bérout V. *Intérêt du test au synacthène à 1 µg dans l'exploration de la fonction corticotrope. Résultats préliminaires. XIX^e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie*. Ann Endocrinol. 2001;62(4):393.
366. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. *A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Clin Endocrinol. 1996;44(2):151-8.
367. Kazlanskaite R, Evans AT, Villaboma CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB et al. *Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: A metaanalysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4245-53.
368. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P. *The short synacthen and insulin stress tests in the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Clin Endocrinol. 1996;44(2):141-6.
369. August GP, Julius JR, Blethen SL. *Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: The national cooperative growth study experience*. Pediatrics. 1998;102(2, suppl 3):512-6.
370. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. *Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence*. Arch Dis Child. 2016; 101(1):96-100.
371. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, Vogel M, Koerner A, Thiery J et al. *Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry*. Eur J Endocrinol. 2014;171(3):389-97.
372. Hintz RL. *The role of auxologic and growth factor measurements in the diagnosis of growth hormone deficiency*. Pediatrics. 1998;102(2, suppl 3):524-6.
373. Strich D, Terespolsky N, Gillis D. *Glucagon Stimulation Test for Childhood Growth Hormone Deficiency: Timing of the Peak is Important*. J Pediatr. 2009;154(3):415-9.
374. Tilmann V, Buckler JMH, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK et al. *Biochemical test in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency*. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):531-5.
375. Yamakita N, Komaki T, Takao T, Murai T, Hashimoto K, Yasuda K. *Usefulness of thyrotropin (TSH)-releasing hormone test and nocturnal surge of TSH for diagnosis of isolated deficit of TSH secretion*. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1054-60.
376. Bielenski B, Shaw NJ, Clark PM. *IGFBP-3 as a predictor of growth hormone deficiency [Letters]*. Arch Dis Child. 2000;82(3):266.
377. Stanhope R, Adam SJ, Jacobs HS, Brook CG. *Ovarian ultrasound assesment in normal children, idiopathic precocious puberty and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotrophic hypogonadism*. Arch Dis Child. 1985;60(2):116-9.

378. Shields R, Mangla R, Almast J, Meyers S. *Magnetic resonance imaging of sellar and juxtaseellar abnormalities in the paediatric population: an imaging review*. Insights Imaging. 2015;6(2):241-60.
379. Christoforidis A, Haritandi A, Perifanis V, Tsatra I, Athanassiou-Metaxa M, Dimitriadis AS. *MRI for the determination of pituitary iron overload in children and young adults with β -thalassaemia major*. Eur J Radiol. 2007;62(1):138-42.
380. Zaghoulani H, Slim I, Ben Zina N, Mallat N, Tajouri H, Kraiem C. *Kallmann syndrome: MRI findings*. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17 Suppl 1:S142-5.
381. Famini P, Maya MM, Melmed S. *Pituitary Magnetic Resonance Imaging for Sellar and Parasellar Masses: Ten-Year Experience in 2598 Patients*. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1633-41.
382. Choi HK, Cho KS, Lee Hw, Kim KS. *MR imaging of intersexuality*. RadioGraphics. 1998;18(1):83-96.
383. Bondy CA. *Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group*. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(1):10-25.
384. Elleuch M, Mnif Feki M, Kammouna M, Charfi N, Rekik N, Bouraoui A et al. *Descriptive analyses of Turner syndrome: 49 cases in Tunisia*. Ann Endocrinol. 2010;71(2):111-6.
385. Haverkamp F, Wolfle J, Zerres K, Butenandt O, Amendt P, Hauffa BP et al. *Growth retardation in Turner syndrome: aneuploidy, rather than specific gene loss, may explain growth failure*. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4578-82.
386. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y et al. *Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients*. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(11):5496-5508.
387. Grossi A, Palma A, Zanni G. *Multiorgan autoimmunity in a Turner syndrome patient with partial monosomy 2q and trisomy 10p*. Gene. 2013;515(2):439-43.
388. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L et al. *Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(12):5495-8.
389. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marinó M, Mammoli C et al. *Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome*. Eur J Endocrinol. 1996;134(5):568-75.
390. Siegel PT, Clopper R, Stabler B. *The psychological consequences of Turner syndrome and review of the national cooperative growth study psychological substudy*. Pediatrics. 1998;102(2):488-91.
391. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S et al. *Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality: Population-based cohort study*. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2972-9.
392. Raymond CS, Parker ED, Kettlewell LR, Brown LG, Page DC, Kusz K. *A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators*. Hum Mol Genetics. 1999;8(6):989-96.
393. Bagci G, Bisgin A, Karauzum SB, Trak B, Luleci G. *Complete gonadal dysgenesis 46,XY (Swyer syndrome) in two sisters and their mother's maternal aunt with a female phenotype*. Fertil Steril. 2011;95(5):1786.e1-1786.e3.

394. Green JS, Penfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G et al. *The cardinal manifestations of Bardet-Biedl, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome*. N Engl J Med. 1989;321(15):1002-9.
395. Petrus M, Rittie JL, Causse JE, N. Moulie, Rhabbour M, Netter JC et al. *Syndrome de Turner et isoformes de LH et FSH : intérêt des techniques enzymatiques polyclonales*. Arch Pediatr. 1996;3(3):245-7.
396. Mendez JP, Schiavon R, Diaz-Cueto L, Ruiz AI, Canto P, Söderlund D et al. *A reliable endocrine test with human menopausal gonadotropins for diagnosis of true hermaphroditism in early infancy*. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3523-6.
397. Eriksson A, Tohonon V, Wedell A, Nordqvist K. *Isolation of the human testatin gene and analysis in patients with abnormal gonadal development*. Mol Hum Reprod. 2002;8(1):8-15.
398. Mendonca BB, Bardosa AS, Arnhold IJ, McElreavey K, Fellous M, Moreira-Filho CA. *Gonadal agenesis in XX and XY sisters: Evidence for the involvement of an autosomal gene*. Am J Med Genet. 1994;52(1):39-43.
399. Vinci G, Anjot MN, Triviu C, Lottmann H, Brauner R, McElreavey K. *An analysis of the genetic factors involve in testicular descent in a cohort of 14 male patients with anorchia*. J clin Endocrinol Metab. 2004;89(12): 6282-5.
400. Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, Nicolino M et al. *Bilateral anorchia in infancy: Occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment*. J Pediatr.. 2006;149:687-91.
401. Teo AQA, Khan AR, Williams MP, Carroll D, Hughes IA. *Is surgical exploration necessary in bilateral anorchia?* J Pediatr Urol. 2013;9(1):e78-e81.
402. BelhadjYoucef D, Kacem M, Khochtali. I, Moussa A, Saidani Z, Denguezli W et al. *Syndrome de résistance complete aux androgènes: Nouvelle mutation chez une famille tunisienne*. Ann Endocrinol. 2008;69(3):218-26.
403. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, DeCruz S, Seminara SB, MacLaughlin DT et al. *The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(1):152-62.
404. Xu N, Qing Y, Reindollar RH, Tho SPT, McDonough PG, Layman LC. *A mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene causes fully penetrant monosomic isolated hypogonadotropic hypogonadism*. J clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):1155-8.
405. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P et al. *Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype–phenotype relationships*. Eur J Endocrinol. 2010;162: 835-51.
406. Seminara SB, Acierno JS, Abdulwahid NA, Crowley WF Jr, Margolin DH. *Hypogonadotropic hypogonadism and cerebellar ataxia: Detailed phenotypic characterization of a large extended kindred*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1607-12.
407. Persson JW, Humphrey K, Watson C, Taylor P, Leigh D, McDonald B et al. *Investigation of a unique male and female sibship with Kallmann's syndrome and 46,XX gonadal dysgenesis with short stature*. Hum Reprod. 1999;14(5):1207-12.
408. Cassidy SB. *Prader-Willi syndrome*. J Med Genet. 1997;34(11):917-23.

409. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. *The Changing Purpose of Prader-Willi Syndrome Clinical Diagnostic Criteria and Proposed Revised Criteria*. Pediatrics. 2001;108(5):e92-5.
410. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahily S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL et al. *Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age and insuline concentrations in normal chidren and marquedly increased in prader-Willi syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(1):174-8.
411. Goldstone AP, Unmehopa UA, Bloom SR. et Swaab DF. Hypothalamic NPY and Agouti-Related Protein are increased in human illness but not in Prader-Willi syndrome and other obese subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):927-37.
412. Freemark M, Levitsky LL. *Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: Tow views of controversy*. Diabetes care. 2003;26(6):1932-9.
413. Takanashi J, Suzuki H, Nagasawa K, Kobayashi K, Saeki N, Kohno Y. Empty sella in children as a key for diagnosis. Brain Dev. 2001;23:422-3.
414. Cacciari E, Zuccini S, Ambrosetto P, Tani G, Carlà G, Cicognani A et al. *Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders*. J Clin Endocrinol Metab. 1994;78(3):767-71.
415. Akcurin S, Ocal G, Berberoglu M, Memioglu N. *Association of empty sella and neuroendocrine disorders in childhood*. Acta Paediatr Jpn. 1995;37(3):347-51.
416. Paul C, Popa I, Velea I, Vesa AM. Empty Sella Syndrome a Cause for Growth Hormone Deficiency (GHD) or just a Coincident Association? Jurnalul Pediatrulul. 2004;VII(25-26):25-6.
417. Agarwal JK, Sahay RK, Bhadada SK, Sekhar Reddy V, Agarwal NK. Empty Sella Syndrome. J Indian Acad Clin Med. 2001;2(3):198-202.
418. De Marinis L, Bonadona S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. *Primary empty sella : Extensive clinical experience*. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(9):5471-7.
419. Gulcan E, Gulcan A, Taser F, Korkmaz U, Erbilin E. May primary empty sella turcica be a cause of isolated ACTH deficiency ? A case report and the review of related literature [Abstract]. Neuro Endocrinol Lett. 2007;28(6):745-8.
420. Dergli Uberti EC, Teodori V, Trasforini G, Tamarozzi R, Margutti A, Bianconi M et al. *The empty sella syndrome. Clinical, radiological and endocrinologic analysis in 20 cases*. Minerva Endocrinol. 1989;14(1):1-18.
421. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A. *Turner's syndrome with concomitant hypopituitarism: case report*. Hum Reprod. 2000;15(11):2388-9.
422. Den Ouden DT, Kroon M, Hoogland PH, Geelhoed-Duijvestijn PH, Wit JM.. *A 43-year old male with untreated panhypopituitarism due to absence of the pituitary stalk: from dwarf to giant*. J clin Endocrinol Metab. 2002;87(12):5430-4.
423. Guignat L, Amselmen S, Netchine I, Thomopoulos P. *Hypopituitarisme par mutation du gène PROP-1 dans une famille*. Ann Endocrinol. 2001;62(4):400.
424. Cushman LJ, Watkins-Chow DE, Brinkmeier ML, Raetzman LT, Radak AL, Lloyd RV et al. *Persistent Prop1 expression delays gonadotrope differentiation and enhances pituitary tumor susceptibility*. Hum Mol Genet. 2001;10(11):1141-53.

425. Zamboni G, Ziviani L, Antoniazzi F, Tato L. *Empty sella syndrome: 2 cases to show its polymorphism* [Abstract]. *Pediatr Med Chir* [Article in Italian]. 1997;19(1):65-7.
426. Fedala NS, Chentli F, Haddam A El Mahdi, Meskine D. *Anomalies endocriniennes au cours du syndrome de la ligne médiane : à propos de 66 cas*. *Diabetes & Metabolism*. 2007;33(1):24.
427. Traupe H, Fischer F, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses-an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(2):109-21.
428. Solomon IL, Schoen EJ. *Sex-linked ichthyosis in XO gonadal dysgenesis* [Letter]. *Lancet*. 1971;297(7712):1304-5.
429. Ben Ameer A, Ach K, Harzallah, Zaouali M, Maaroufi A, Chaieb Chadli M et al. *Le craniopharyngiome de l'adulte: a propos de 3 cas*. *Ann Endocrinol*. 2003;64(6):428-33.
430. Gupta V et Lee M. *Central hypothyroidism*. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15 Suppl 2:S99-106.
431. Roelfsema F, Veldhuis JD. *Thyrotropin Secretion Patterns in Health and Disease*. *Endocr Rev*. 2013;34(5):619-57.
432. Allix I, Rohmer V. *Quoi de neuf dans les hypophysites ?* *Rev Med Interne*. 2014;35(12):815-22.
433. O'Dwyer DT, Smith AL, Matthew ML, Andronicos NM, Ranson M, Robinson PJ et al. *Identification of the 49-kDa autoantigen associated with lymphocytic hypophysitis as alpha-enolase*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):752-7.
434. De Bellis A, Sinisi AA, Conte M, Coronella C, Bellastella G, Esposito D et al. *Antipituitary antibodies against gonadotropin secreting cells in adult male patients with apparently idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*. *J clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2): 604-7.
435. Kokshoorn. N-E, Wassenaar. MJE, Biermasz. NR, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA et al. *Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values*. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:11-8.
436. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J et al. *Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4929-36.
437. Foudil D. *Effets de l'hypothyroïdie primaire et de la carence iodée sur le développement pubertaire*. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Université d'Alger Faculté de médecine : 1993.
438. Marinovic D, Léger J, Garel C, Czernichow P. *Thyroidite chronique auto-immune chez l'enfant*. *Arch Pediatr*. 2000;7(12):1284-92.
439. Orgiazzi J. *Thyroid autoimmunity*. *Presse Med*. 2012;41(12P2): e611-e625.
440. Alves C, Alves AC. *Primary hypothyroidism in a child simulating a prolactin-secreting adenoma*. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24:1505-8.
441. Şimşek E, Şimşek T, Savaş-Erdeve Ş, Erdoğan B, Döşoğlu M. *Pituitary hyperplasia mimicking pituitary macroadenoma in two adolescent patients with long-standing primary hypothyroidism: case reports and review of literature*. *Turk J Pediatr*. 2009;51:624-30.

442. Becker PJ, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE et al. *Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition)*. J Acad Nutr Diet. 2014;114:1988-2000.
443. Malamut G, Cellier C. *Maladie coelique: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées?* Gastroenterol clin biol. 2004;28(10):863-67.
444. Admou B, Sbihi M, Bienvenu F, Chabaa L. *Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant. Mise au point. Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2009;24(4):217-22.
445. Lepers S, Soula F, Fily S, Fontaine E, Vuye S, Colombel JF et al. *Intérêt des anticorps anti-transglutaminase tissulaire dans le diagnostic de la maladie cœliaque*. Ann Biol Clin. 2003;61:337-43.
446. Llorente MJ, Sebastian M, Fernandez-Acenero MJ, Serrano G, Villanueva S. *IgA antibodies against tissue transglutaminase in the diagnosis of celiac disease: Concordance with intestinal biopsy in children and adults*. Clin Chem. 2004;50(2):451-3.
447. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Caradonna M, Cerni L, Villalta D et al. *The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of celiac disease: a french-italian multicenter study*. J Clin Pathol. 2003;56(5):389-93.
448. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, Koskinen LL, Saavalainen P, Koskinen O. *Celiac Disease without Villous Atrophy in Children: A Prospective Study*. J Pediatr. 2010;157(3):373-80.
449. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D. *Factors predicting the near-final height in growth hormone treated children and adolescent with chronic kidney disease*. J clin Endocrinol Metab 2008;93(4):1359-65.
450. Sinha R. *Chronic kidney disease in paediatric population*. Clinical Queries: Nephrology. 2013;2(3):107-15.
451. Garrido-Magaña E, Heyser-Ortiz SE, Aguilar-Kitsu A, Mendoza-Guevara L, Ramirez-Rivera A, Nishimura-Meguro E et al. *Thyroid dysfunction in children with chronic renal failure*. Nefrologia. 2009;29(5):449-55.
452. Asakura Y, Toyota Y, Muroya K, Kurosawa K, Fujita K, Aida N et al. *Endocrine and radiological studies in patients with molecularly confirmed CHARGE syndrome*. J clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):920-4.
453. Khadilkar UV, Cameron FG, Stanhope R. *Growth failure and pituitary function in CHARGE and VATER associations*. Arch Dis Child. 1999;80(2):167-70.
454. Fletcher J, Hu M, Berman Y, Collins F, Grigg J, McIver M et al. *Multicystic dysplastic kidney and variable phenotype in a family with a novel deletion mutation of PAX2*. J Am Soc Nephrol. 2005;16(9): 2754-61.
455. Ogata T, Muroya K, Susagawa I, Kosho T, Wakui K, Sakazume S et al. *Genetic evidence for a novel gene(s) involved in urigenital development on 10q26*. Kidney Int. 2000;58(6): 2281-90.
456. Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Augustin-Morales MC, Contreras-Chova F, Naranjo-Gómez A, Justicia-Martínez F et al. *Psychosocial dwarfism: Psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers*. Psychiatry Res. 2011;188(1):96-101.

457. Marianina. A, Chaliasa. S, Jeandela C, Rodière M. *Le nanisme psychosocial, une réalité toujours d'actualité – à propos d'un cas.* Arch Pediatr. 2010;17(5):486-90.
458. Albanese A, Stanhope R. *Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty.* J Pediatr. 1995;126(4):545-50.
459. Ghai K, Cara JF, Rosenfield RL. *Gonadotrophin releasing hormone agonist (nafarelin) test to differentiate gonadotropin deficiency from constitutionally delayed puberty in teenage boys- a clinical research center study.* J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(10):2980-6.
460. MAO Jiang-feng, WU Xue-yan, LU Shang-yu, NIE Min. *Clinical values of single or repeated triptorelin stimulating test in the differential diagnosis between idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delayed puberty.* Acta Acad Med Sin. 2011;33(5):566-70.
461. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardeshirpour L, Shamshiri A, Monfared MF et al. *A Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Letrozole to Oxandrolone Effects upon Growth and Puberty of Children with Constitutional Delay of Puberty and Idiopathic Short Stature.* Horm Res Paediatr. 2010;74:428-35.
462. de Ronde W, de Jong FH. *Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options.* Reprod Biol Endocrinol. 2011;9:93-9.
463. El Khamlichi. A, Allali. N, Dafiri. R. *Forme typique du syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser et rein ectopique : association rare.* Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2011;39(2):e40-e43.
464. Mehran L, Amouzegar A, Delshad H, Azizi F. *Association between Serum TSH Concentration and Body Mass Index in Euthyroid Subjects: The Role of Smoking.* Arch Iran Med. 2012;15(7):400-3.
465. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N et al. *Thyroid Function and Structure Are Affected in Childhood Obesity.* J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4749-54.
466. Charmandari E, Brook CGB, Hindmsh PC. *Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia: more difficult at puberty?* Arch Dis Child. 2002;86(4):266-9.
467. Lantz PM, House JS, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. *Socioeconomic factors, Health behaviors and mortality.* JAMA. 1998;279(21):1703-8.
468. Pereira KCX, Pugliese BS, Guimaraes MM, Gama MP. *Pubertal Development in Children Diagnosed with Diabetes Mellitus Type 1 before Puberty.* J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015;28(1):66-71.
469. Tapper Strawhacker MA. *Multidisciplinary teaming to promote effective management of type 1 diabetes for adolescents.* J Sch Health. 2001;71(6):213-7.
470. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S. *Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system.* Eur J Endocrinol. 2007;157(5):647-53.
471. El-Khayat HA, Shatla HM, Ali GK, Abdulgani MO, Abdulgani MO, Tomoum HY, Attya HA. *Physical and hormonal profile of male sexual development in epilepsy.* Epilepsia. 2003; 44:447-52.

472. El-Khayat HA, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY, Tohamy SM, Zaky AA, Mohamed MS et al. *Physical Growth and Endocrinal Disorders during Pubertal Maturation in Girls with Epilepsy*. *Epilepsia*. 2004;45(9):1106-15.
473. Wheeler PG, Bresnahan K, Shepard BA, Lau J, Balk EM. *Short stature and functional impairment. A Systematic Review*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:236-43.
474. Tran UN, O'Callaghan MJ, Mamun AA. *Relationship between childhood short stature and academic achievement in adolescents and young adults-a longitudinal study*. *J Pediatr Child Health*. 2010;46:660-7.
475. Alaimo K, Olson CM, Frongillo EA. *Food insufficiency and American school-aged children's cognitive, academic, and psychosocial development*. *Pediatrics*. 2001;108(1):44-53.
476. Miller JE, Korenman S. *Poverty and children's nutritional status in the United States*. *Am J Epidemiology*. 1994;140(3):233-43.
477. MacArthur Foundation, *Research Network on Socioeconomic status and Health*. Psychosocial notebook [En ligne]. Summary prepared by Nancy Adler and Judith Stewart in collaboration with the Psychosocial Working Group;2007 [Consulté le 1^{er} mai 2017]. Disponible : <http://www.macses.ucsf.edu/research/psychosocial/subjective.php>
478. Lock J. *Psychosexual development in adolescents with chronic medical illnesses*. *Psychosomatics*. 1998;39(4):340-9.
479. Rosen D, Foster C. *Delayed puberty*. *Pediatr Rev*. 2001;22(9):309-15.
480. Zimet G. *Psychosocial outcome of children evaluated for short stature*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(10):1017-23.
481. Gortmaker S, Must A, Perrin J, Sobol AM, Dietz WH. *Social and economic consequences of overweight in adolescent and young adulthood*. *N Engl J Med*. 1993;329(14):1008-12.
482. Alberda C, Graf A, McCargar L. *Malnutrition: Etiology, consequences, and assessment of a patient at risk*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):419-39.
483. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. *Consensus statement on management of intersex disorders*. *International Consensus Conference on Intersex*. *Pediatrics*. 2006;118:488-500.

Webographie (Date de la dernière consultation le 10/04/2017)

1. Site du ministère de l'Éducation Nationale
<http://web.archive.org/web/20041215181820/http://www.meducation.edu.dz/statistique/livre1/index.htm>
2. Centers for disease control and prevention-National center of health statistics
<http://www.cdc.gov/growthcharts/>
3. Fondation Nationale pour la Promotion de la Santé et le Développement de la Recherche (FOREM)
<http://www.forem.dz/index.php/fr/activites/etudes-et-enquetes/59-etudes-et-enquetes-ode-forem-2007>
4. Rapport de l'Afssaps du 14/11/2006.
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/868fa04b5837a7f0c9e437d5bbdb87d5.txt
5. Site officiel d'Orphanet <http://www.orpha.net/>
6. Site officiel d'Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.omim.org/>

XI. ANNEXES

ANNEXE 1

GLOSSAIRE

AGE OSSEUX

Il correspond, pour un individu, à l'âge réel de la majorité des individus de son sexe qui ont la même maturation squelettique.

ANOREXIE MENTALE

Privation active et volontaire de nourriture, influencée par les pressions sociales (valorisation de l'image de la minceur). Il faut 4 critères pour son diagnostic positif (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^e ed): 1] Refus de maintenir un poids corporel au dessus d'un poids minimum normal, 2] Peur intense de prendre du poids alors qu'il est inférieur à la normale, 3] Perturbation de l'estimation de son poids, de sa taille ou de ses formes, 4] Absence d'au moins 3 cycles menstruels consécutifs attendus (réf 193).

ASSOCIATION CHARGE

C'est un complexe de malformations en rapport avec une mutation du gène CHD7 en 8q12 (OMIM 608892) dans 60 à 70% des cas (Réf 451). Il s'agit d'un acronyme désignant : colobome (79%), malformations cardiaques (85%), atrésie choanale (57%), retard de croissance et/ou retard mental (100%), anomalies génitales (34%), anomalies de l'oreille externe (91%) et surdité (62%) (Réf 224).

«CASSURE» DE LA COURBE DE CROISSANCE

Ralentissement de la croissance à un moment donné. Elle peut être physiologique avant l'âge de 3 ans et juste avant la puberté, comme elle peut être pathologique lors de l'intervention d'un phénomène pathologique. Le rythme de croissance est négatif.

CENTILE

Place d'un individu dans une distribution de référence donnée, exprimée en pourcentage de la distribution au quel la valeur individuelle est supérieure ou égale. Un percentile est donc la limite au dessous de laquelle se trouve le pourcentage correspondant de la population.

CONVERSION GÉNIQUE

Transfert non réciproque, lors de la méiose, d'une information de séquences. La séquence d'ADN a été copiée et insérée dans un autre chromosome, le donneur est donc non modifié, alors que le récepteur ou accepteur est modifié.

COURBE DE CROISSANCE

Information génétique x Histoire de la santé

CROISSANCE NORMALE

Evolution de la taille parallèlement aux courbes de référence entre 2 écarts-types autour de la moyenne

DÉLÉTION

Excision d'une partie de l'ADN avec rétablissement de la continuité de la double hélice, il peut s'agir d'une base, d'une partie ou de la totalité d'un chromosome.

DUPLICATION

Répétition d'un fragment plus ou moins long d'ADN, d'une partie d'un chromosome ou de tout le chromosome.

EPISSAGE

Se dit du mécanisme d'excision des introns et de raboutage des exons au cours de la maturation des transcrits (ARNm).

EUNUCHISME

Ensemble de troubles qui apparaissent à partir de l'âge pubertaire chez des sujets privés depuis l'enfance de sécrétion de leurs glandes génitales, fait d'une taille anormalement élevée avec persistance de la morphologie et du psychisme infantile, absence de caractères sexuels secondaires et de développement des organes génitaux.

EXON

Fragment de gène dont la séquence d'ADN après transcription se retrouve les ARN maturés. Cette partie du gène est le plus souvent codante.

GENE

Unité de transmission héréditaire de l'information génétique. Un gène est un segment d'ADN situé à un locus précis sur un chromosome qui comprend la séquence codant pour une protéine, et les séquences qui en permettent et régulent l'expression.

GENOME

Ensemble des caractères génétiques d'un individu. Son expression conduit au phénotype.

GENOTYPE

Ensemble du matériel génétique présent dans chacune des cellules d'un individu. Patrimoine héréditaire d'un individu.

GHBP

Protéine de liaison de la GH correspondant au domaine extracellulaire du récepteur membranaire, présent surtout au niveau du foie.

HERMAPHRODISME VRAI

Anomalie de développement de gonades féminines et masculines.

HOMEBOX

Séquence conservée de 180 paires de bases que l'on retrouve chez les gènes homéotiques.

HOMEOGENES

Gènes régulateurs du développement embryonnaire qui déterminent le plan de l'organisme (mise en place spatio-temporelle).

HYBRIDATION IN SITU

Hybridation d'une sonde d'ADN ou d'ARN spécifique marquée avec l'ARN ou l'ADN cellulaire, sur une coupe de tissu ou de cellules fixées.

INSERTION

Anomalie de la méiose consistant dans l'adjonction, à un chromosome, d'un segment supplémentaire.

INTRON

Fragment d'un gène situé entre 2 exons. Les introns sont présents dans l'ARNm immature et absents dans l'ARNm mature. Fragment « non codant » du gène.

LOCUS

Emplacement précis d'un gène particulier sur un chromosome.

MALNUTRITION PROTÉINO-ÉNERGÉTIQUE^a

NORMAL

BMI normal par rapport à l'âge

< 5 % de perte de poids

Valeurs anthropométriques normales (plus ou moins 1 DS de la moyenne de référence)

Consommation alimentaire normale couvrant les besoins

Pas de réponse au support nutritionnel

MODEREE

BMI entre le 5^e et le 15^e centile ou - 2 à - 2.9 z score

5 à 10 % de perte de poids involontaire au cours des derniers 3 à 12 mois

Diminution de l'appétit et de la consommation alimentaire, prise de 26 à 50 % des besoins protéino-énergétiques

Périmètre brachial et pli cutané < 15^e et > 5^e centile ou - 2 à - 2.9 z score

Altérations fonctionnelles modérées et marquées

Altération de la croissance

Réponse modérée ou pas de réponse clinique au soutien nutritionnel

SEVERE

BMI < 5^e centile ou ≥ -3 z score

10 % de perte de poids involontaire au cours des derniers 3 à 12 mois

Diminution de l'appétit et/ou de la consommation alimentaire, prise de ≤ 25 % des besoins protéino-énergétiques

Périmètre brachial et pli cutané < 5^e centile ou ≥ -3 z score

Altérations fonctionnelles

Arrêt de la croissance

Bonne réponse clinique au soutien nutritionnel

^aadaptée d'Alberda C, 2006 et du consensus de l'académie américaine de nutrition et de diététique, 2014 (réf 442,482)

MATURATION

Processus par lequel un individu atteint le stade adulte, structurellement et fonctionnellement.

MUTATION

Modification d'un segment plus ou moins étendu de la molécule d'ADN qui constitue le chromosome, elle peut intéresser une fraction de gène, un ou plusieurs gènes, parfois même un volumineux segment de chromosome. La mutation est donc génomique, chromosomique ou génique. Cette altération du matériel génétique entraîne une modification durable de certains caractères du fait de la transmission héréditaire de ce matériel de génération en génération.

MUTATION FAUX-SENS

Substitution d'un acide aminé par un autre acide aminé, elle peut être neutre, délétère ou suppressive.

MUTATION NON-SENS (MUTATION STOP)

Remplacement d'un codon par l'un des 3 codons stop : UAA, UAG, UGA, avec arrêt de la traduction et création d'une protéine de taille réduite (protéine tronquée).

MUTATION FRAMESHIFT

La délétion, comme l'insertion, d'une base dans un exon décale le cadre de lecture avec formation d'un codon stop prématuré.

ONTOGENÈSE DE LA PUBERTÉ

C'est la mise en place, au cours du développement de l'être humain, des structures et des

fonctions permettant le démarrage et le bon déroulement de la puberté.

PHENOTYPE

Ensemble de caractères observables chez un individu résultant de l'interaction entre son génotype et les effets de son environnement.

PSEUDOHERMAPHRODISME FEMININ

Virilisation d'un embryon féminin aboutissant à des anomalies de développement des organes génitaux féminins.

PSEUDOHERMAPHRODISME MASCULIN

Défaut de virilisation d'un embryon masculin responsable d'anomalies de développement des organes génitaux masculins.

RETARD DE CROISSANCE

Non réalisation du potentiel linéaire de croissance par suite de l'insuffisance de l'alimentation et/ou d'un mauvais état de santé (OMS- 1995)

SENSIBILITE ANALYTIQUE

Correspond au plus petit niveau de concentration, d'une hormone ou d'une autre molécule, que l'on peut distinguer du signal correspondant au point 0 de la calibration. Elle correspond à une reproductibilité intra essai et se détermine, en pratique, comme la moyenne + 2 DS du comptage itératif du point 0.

SENSIBILITE FONCTIONNELLE

Elle se définit comme la plus petite concentration, d'une hormone ou d'une autre molécule, qui correspond à une variabilité (CV) inter essai $\leq 20\%$. Elle est utile mais coûteuse.

TAILLE CIBLE

Taille que devrait avoir l'enfant si n'interviennent que les facteurs génétiques.

TRANSLOCATION

Anomalie de structure des chromosomes consistant en un transfert d'un segment de chromosome ou d'un chromosome entier, à un chromosome d'une autre paire.

VITESSE DE CROISSANCE

Information sur la situation de santé récente, c'est la mesure de la croissance rapportée au temps.

$$Z \text{ OU ECERT-TYPE} = \frac{\text{Valeur observée} - \text{Médiane de référence}}{\text{Ecart type de la population de référence}}$$

ANNEXE 2

QUESTIONNAIRE

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom : Prénom : Instruction^a : Niveau Abandon Aucun
Sexe civil : Résultats scolaires si le malade est toujours
Date de naissance : scolarisé^b
Lieu de naissance : Profession : Catégorie Sans
Adresse :
Télé :

MODE DE RECRUTEMENT

Nom de médecin : Temps perdu avant sa consultation (an) :
Spécialité du médecin :

CROISSANCE

Grossesse pathologique : oui non
SF : oui non RCIU : oui non
Développement psychomoteur : Normal Retardé
Cassure/courbe de croissance : oui non
Poids (kg) : **Taille (cm) :** **BMI (kg/m²) :** **Tour de Taille (cm) :**
Envergure (cm) : **ΦBA (cm) :** **Φ BT (cm) :** **PC (cm) :**
Age osseux/Radiographie de la main gauche
Niveau pubertaire/Ao : atteint non atteint
Taille cible (cm) Taille prédite (cm)

APPAREIL GENITAL

Fille		Garçon	
Prise d'hormones sexuelles : oui	non	Prise d'hormones sexuelles : oui	non
Stade de Tanner		Cryptorchidie opérée : oui	non
Adrénarche : oui	non	Testicules en place : oui	non
		Volume testiculaire (ml) :	
		Verge (cm) =	
		Gynécomastie : oui	non
		Stade de Tanner	
		Adrénarche : oui	non

DSD

Caryotype Stade de Prader Stade de Quigley

DYSMOPRPHIES & MALFORMATIONS

Dysmorphie crânio-faciale : oui non si oui préciser:
Dysmorphie des MS : oui non si oui préciser :
Dysmorphie des MI : oui non si oui préciser :
Dysmorphie thoraco-abdominale : oui non si oui préciser :
Malformations : oui non si oui préciser :

ŒIL

ANOMALIES NEUROLOGIQUES

Acuité visuelle : normale basse cécité	Epilepsie : oui non
Troubles visuels : oui non si oui préciser	Céphalées : oui non
Cataracte : oui non	Syndrome cérébelleux : oui non si oui préciser
Rétinite pigmentaire : oui non	Troubles du comportement : oui non si oui préciser :
Autres (préciser) :	Retard mental : oui non
	Trauma crânien : oui non
	Autres (préciser) :

THYROÏDE

ORL

Normal Goitre Nodule(s)	Anosmie : oui non
Ectopie Hypoplasie	Audition : normale hypoacousie surdité
	Autres (préciser) :

ANOMALIES DIGESTIVES

ANOMALIES URINAIRES

Appétit : conservé anorexie hyperphagie	Insuffisance rénale : oui non
Transit : normal diarrh� constipation	Malformations : oui non
Autres (préciser) :	Si oui préciser

AXE GONADOTROPE

Fille

Garçon

E2 =	Testostérone =
FSH =	FSH =
Prog�st�rone =	LH =
Delta-4 Androsténédione =	HCG/Testo : base=
LHRH/FSH : base=	pic=
LHRH/LH : base=	LHRH/FSH : base=
Test au clomid: positif	pic=
	LHRH/LH : base=
	pic=
	négatif

AXE SOMATOTROPE		AXE LACTOTROPE	
GH1/base =		PRL/base =	
pic/1 ^{er} Test (préciser) =		pic/TRH =	
GH2/base =			
pic/2 ^{eme} Test (préciser) =			
IGF1 =			
AXE CORTICOTROPE			
Cortisol 08h =		Hi/cortisol/base =	pic=
ACTH 08h =		Hi/ACTH/base =	pic=
SDHEA =		Test au So/17OHP/ base =	pic=
Test au So/cortisol/base =	pic =	Autres bilans (préciser) :	
AXE THYREOTROPE		AUTRES ANOMALIES	
TSHus/base :	pic/TRH	Diabète sucré :	oui non
F-T4 :	F-T3	Anémie :	oui non
		Hypoalbuminémie :	oui non
		Autres (préciser)	
IMAGERIE CEREBRALE			
Taille/Hypophyse (mm)		Selle turcique vide : oui non	
Tige pituitaire : normale absente grêle		Bulbe olfactif : présent absent	
Posthypophyse : normale absente ectopique		Autres anomalies (préciser) :	
IMAGERIE GENITALE/FILLE		IMAGERIE GENITALE/GARCON	
Utérus : présent absent		Taille/testicules	
Taille/utérus :		Prostate : présente absente	
Ovaires : présents absents bandelettes		Vésicule séminale : prése ⁿ re absente	
Taille/ovaires :			
RENSEIGNEMENTS SUR LA FAMILLE DU PATIENT			
PERE		MERE	
Prénom :		Nom :	
Age :		Prénom :	
RP : oui non		Age :	
Taille (cm) :		Ménarches (âge/an):	
ATCD particuliers :		Taille (cm) :	
Consanguinité parentale : oui non		ATCD particuliers :	

FRATRIE

Nombre :

Petite taille : oui non

Cas similaire : oui non

ATCD particuliers :

DIAGNOSTIC FINAL**PATHOLOGIES ASSOCIEES**

^aInstruction

Niveau 1 : primaire

Niveau 2 : moyen

Niveau 3 : secondaire

Niveau 4 : universitaire, chercheur.

^bRésultats scolaires : moyenne générale et appréciation des enseignants

Excellents : Excellent et Félicitation,

Très bons : Encouragement

Bons : Tableau d'honneur

Moyens : sans mention

Faibles : avertissement

Très faibles : blâme

Abréviations

ΦBA = diamètre bi acromial

ΦBT = diamètre bi trochantérien

IRM = imagerie par résonance magnétique

MS = membres supérieurs

MI = membres inférieurs

OGI = organes génitaux internes

PC = périmètre crânien

So = synacthène immédiat

Testo = testostérone

TDM = tomodensitométrie

ANNEXE 3

INDICATEURS ANTHROPOMETRIQUES RECOMMANDES POUR LES ADOLESCENTS (NCHS/OMS)

Indicateur	Variable Anthropométrique	Seuils
Retard de croissance ou faible taille/âge	Taille/âge	< 3 ^e centile ou Z < -2
Maigreux ou faible BMI/âge	BMI/âge	< 5 ^e centile
Risque de surcharge pondérale	BMI/âge	≥ 85 ^e centile
Obésité	BMI/âge	≥ 95 ^e centile
	PCT/âge	≥ 90 ^e centile
	PCS/âge	≥ 90 ^e centile

NCHS : National Center for Health Statistics

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ANNEXE 4

PROTOCOLE DES MESURES RECOMMANDEES ET CALCUL DES INDICES (OMS, 1995)

4.1 POIDS

Le malade porte des vêtements d'intérieur légers, sans chaussures et sans vêtements lourds. Il se tient debout, immobile sur le plateau du pèse-personne ou de la balance, le poids du corps est réparti sur les deux pieds.

4.2 TAILLE

Le patient se tient debout sur une surface plane, pieds nus ou avec de fines chaussettes, habillé très léger. Le poids est réparti sur les deux pieds, talons joints, bras pendent librement le long du corps, et la tête, le dos, les fesses et les talons sont au contact avec la planche verticale. On demande au patient d'inspirer profondément et de rester dans cette position d'extension complète, on amène le curseur mobile au contact avec le point le plus haut de la tête en comprimant légèrement sur la chevelure.

4.3 PERIMETRE CRANIEN

On enlève tout objet de la chevelure, le ruban est disposé juste au dessus des sourcils, on doit le mettre autour du périmètre crânien suffisamment serré pour comprimer les cheveux et donner une mesure la plus proche du PC.

4.4 TOUR DE TAILLE

Le patient se tient debout, le poids réparti entre les deux pieds écartés de 25 à 30 cm, on dispose le ruban sur un plan horizontal à égale distance du bord inférieur de la dernière côte et la crête iliaque. Le ruban ne doit pas comprimer les tissus mous sous-jacents et la mesure est faite à la fin d'une expiration normale.

4.5 ENVERGURE

Le patient se tient debout et droit, il tend horizontalement les 2 membres supérieurs, le dos contre un mur, l'envergure est mesurée du bout des doigts de la main à l'autre.

4.6 INDICE DE QUETELET

Il se calcule selon la formule suivante : Poids (kg) / Taille (m²)

4.7 SURFACE CORPORELLE

Elle se calcule selon la formule suivante, le résultat est exprimé en m²

$$4 \times \text{Poids (kg)} + 7 / \text{Poids (kg)} + 90$$

ANNEXE 5

5.1 CLASSIFICATION CLINIQUE DE LA PUBERTE SELON TANNER (1962)

EVOLUTION DE LA PUBERTÉ NORMALE CHEZ LA FILLE

STADE	DESCRIPTION
Stade 1	Pré pubertaire
Stade 2	Bourgeon mammaire avec ou sans pilosité axillaire
Stade 3	Elargissement net de l'aréole et de la glande sans individualisation nette de leur contour Pilosité frisée et foncée de la symphyse
Stade 4	Aréole et mamelon nettement individualisé Pilosité presque adulte Parfois saignement génital
Stade 5	Mamelon seul fait saillie Aréole englobée à nouveau dans le contour de la glande Pilosité adulte, pilosité pubienne triangulaire Ménarches

EVOLUTION DE LA PUBERTÉ NORMALE CHEZ LE GARÇON

STADE	DESCRIPTION
Stade 1	Pré pubertaire Testicules < 2.5 cm de grand axe ou < 4 ml de volume
Stade 2	Testicules = 2.5 – 3.2 cm ou 4-6 ml Quelques poils longs et peu pigmentés à la base du pénis Scrotum rosé
Stade 3	Testicules = 3.3 – 4 cm ou 6-12 ml Allongement de la verge Pilosité plus foncée et plus frisée couvrant la symphyse pubienne Odeur corporelle caractéristique
Stade 4	Testicules = 4.1 – 4.5 cm ou 12-16 ml Pilosité pubienne adulte mais ne couvrant pas la face interne des cuisses et la ligne abdominale Pilosité corporelle et axillaire Verge augmentée en longueur et en diamètre Acquisition de l'éjaculation Voix rauque et grave par élargissement du larynx et épaissement des cordes vocales
Stade 5	Testicules > 4.5 cm ou > 16 ml Organes génitaux et pilosité de type adulte, atteignant la face interne des cuisses

5.2 CLASSIFICATION CLINIQUE DU SYNDROME D'INSENSIBILITE PERIPHERIQUE AUX ANDROGENES SELON QUIGLEY (1995).

STADE	1	2	3	4	5	6	7
Phénotype	M	M	Amb	Amb	F	F	F
Micropénis	-	±	±	+	-	-	-
Hypospadias	-	±	+	+	-	-	-
Scrotum bifide	-	-	+	-	-	-	-
Cryptorchidie	-	-	+	+	+	+	+
Organe péno-clitoridien	-	-		+	+	-	-
Repli labio-scrotal	-	-	-	+	-	-	-
Fusion post/gdes lèvres	-	-	-	-	+	-	-
Orifice périnéal unique	-	-	-	+	+	+	+
Pilosité pubienne/puberté	N	N	D	D	D	D	A
Gynécomastie/puberté	±	+	+	+	+	GM	GM
Spermatogénèse	-	±/N	-	-	-	-	-

* Quigley. CA, Debellis. A, Marschke. KB & al. Androgen Receptor Defects: Historical, clinical, and molecular perspectives. Endocrine Review. 1995;16:271-321.

A : Absente, Amb : Ambiguïté, N : Normal, M : Masculin, F : Féminin, D : Diminuée, GM : Gynécomastie, gdes : grandes.

ANNEXE 6

PROTOCOLES D'EXPLORATION HORMONALE DYNAMIQUE

6.1 TESTS DE STIMULATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE (GH)

PRODUIT	PRELEVEMENT (min)	DOSE / TEMPS
INSULINE RAPIDE*	-30', 00', +30' +45', +60', +90' +120'	0.1- 0.2 unités/kg en IVD à + 00 min ou 0.05U/kg ^a Glycémies à tous les points
L-DOPAMINE ^d 250 mg	-30', 00', +30' +45', +60', +90' +120'	0.5 g /1.73 m ² ou 10 mg/kg à +00 min, per os
CLONIDINE ^e 0.15 mg	-30', 00', +30' +60', +90', +120'	150 µg /m ² ou en fonction du poids ^b à +00 min, per os
GLUCAGON 1 mg + PROPRANOLOL 40 mg	-30', 00', +30' +60', +90', +120' +150', +180'	0.75 mg per os propranolol ^c à - 30 min 1mg en IM glucagon à +00' Glycémies à tous les points
L-DOPAMINE 250 mg + PROPRANOLOL 40 mg	-30', 00', +30' +60', +90', +120'	10 mg /kg dopamine + 0.75 mg propranolol à +00 min Glycémie à +00' et +120'
GLUCAGON 1 mg	-30', 00', +150'	1 mg en IM à 00' Glycémies à 00' et +150'

(a) en cas d'insuffisance antéhypophysaire probable

(b) 05-15 kg = 0.05 mg

15-25 kg = 0.10 mg

25-35 kg = 0.15 mg

35-50 kg = 0.20 mg

> 50 kg = 0.25 mg

(c) Avlocardyl, AstraZenaca,

(d) Modopar, Roche ou Levomed, Medochemie.

(e) Catapressan, Bohringer Ingelheim, le patient doit rester alité depuis le coucher et tout au long de l'épreuve pour éviter l'hypotension artérielle.

6.2 TEST AU LHRH OU GnRH OU GONADORELINE* SUR FSH ET LH

DOSE 100 – 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de surface corporelle en IV au temps zéro
minute (dose moyenne = 100 μg)

TEMPS DE
PRÉLÈVEMENT POUR FSH ET LH (MIN)

-15'	+00'	+15'	+30'	+60'	+90'	+120'
------	------	------	------	------	------	-------

*ampoule dosée à 50 μg , Stimu-LH, laboratoire Ferring

IV : Intra Veineux

**6.3 TEST A L'HCG OU GONADOTROPHINES CHORIONIQUES* SUR
TESTOSTERONE**

NATURE DU TEST	AVANT HCG	ADMINISTRATION DE L'HCG	APRES HCG
TEST RAPIDE	Testostérone plasmatique à J0	100 UI/Kg en IM (5000 UI en moy)	Testostérone plasmatique à J4
TEST LONG	Testostérone plasmatique à J0	1500 UI en IM tous les 2 ou 3 jours, en 6 à 7 injections	Testostérone plasmatique à J14

*Ampoules dosées à 500, 1500 et 5000 unités, laboratoire Organon.

IM : Intra Musculaire, Moy : moyenne.

6.4 TEST A LA TRH OU PROTIRELINE* SUR TSH ET PRL

DOSE	7 µg/Kg ou 250 µg/m ² ou 200 µg/1.73m ² de surface corporelle, en IV à zéro minute						
TEMPS DE PRÉLÈVEMENT POUR TSH ET PRL (MIN)	-15'	+00'	+15'	+30'	+60'	+90'	+120'

*ampoule dosée à 125 µg, Stimu-TSH, laboratoire Ferring.

6.5 TEST AU SYNACTHENE IMMEDIAT (250 µg) SUR CORTISOL ET 17OHP.

Au temps zéro : cortisol et 17OHP de base puis injection IM de 250µg de So

Au temps + 60 minutes : dosage de cortisol et de 17OHP.

6.6 TEST A L'ACETATE DE CLOMIFENE OU CLOMID (50 mg).

- 100 mg/jour pendant 5 jours
- courbe ménothermique au cours de la prise et pendant les 20 jours suivants,
- dosage de l'oestradiol, de FSH et de LH plasmatiques à J0, J7, J10 et J15,
- dosage de l'oestradiol et de la progestérone en phase lutéale si décalage thermique.

ANNEXE 7

CLASSIFICATION NEURORADIOLOGIQUE DES ADENOMES HYPOPHYSAIRES (WILSON, 1984)

GRADES : RELATION ENTRE ADENOME ET SELLE TURCIQUE

- 0 Selle normale
- I Déformation localisée
- II Selle élargie, > 10 mm
- III Perforation localisée de la selle
- IV Destruction diffuse de la selle (selle fantôme)
- V Diffusion du LCR ou du sang

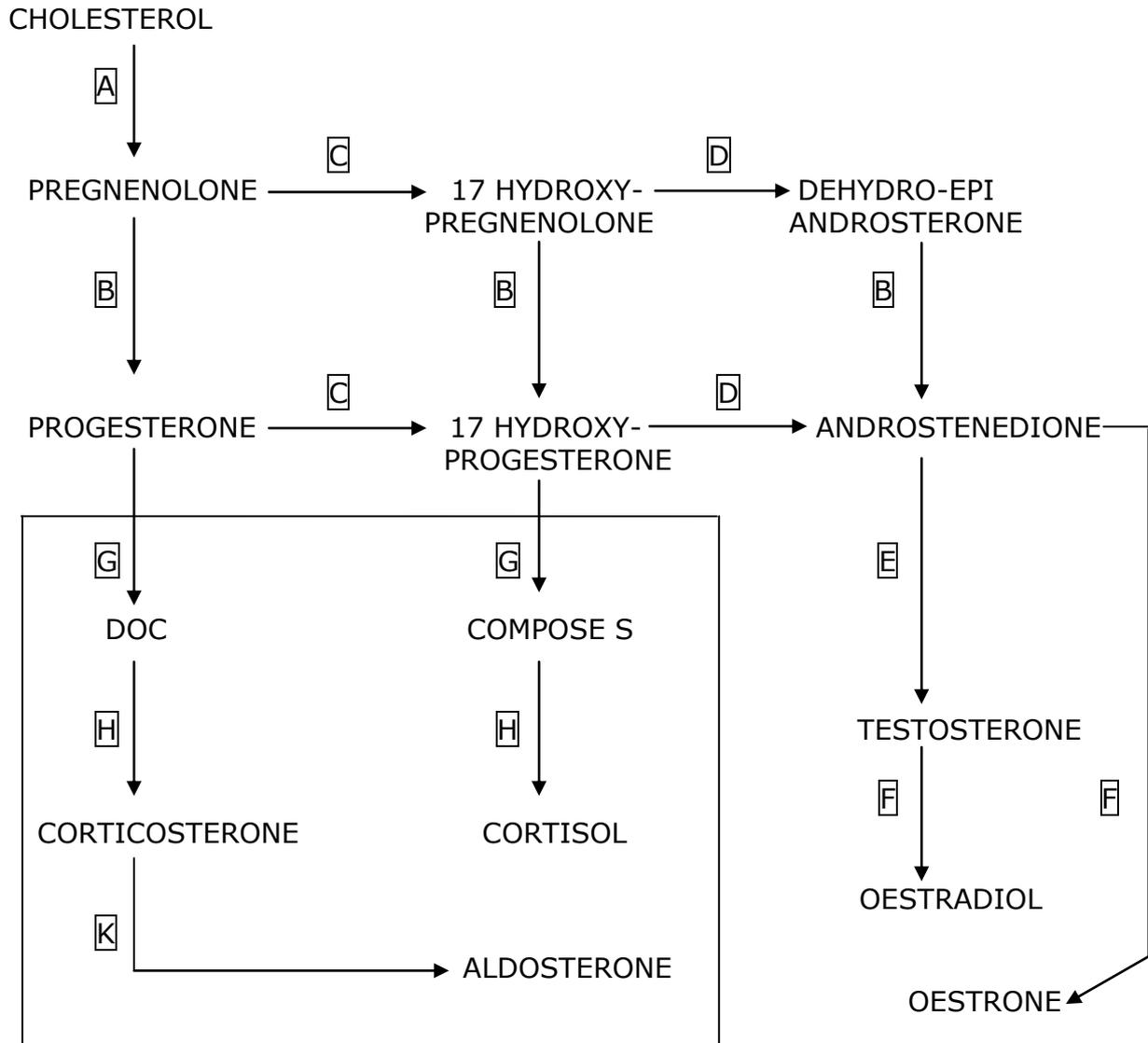
STADES : EXTENSION EXTRASELLAIRE

- 0 Aucune
- A Citernes comblées, contact avec le chiasma
- B Oblitération du récessus antérieur du 3^{ème} ventricule
- C 3^{ème} Ventricule refoulé
- D Envahissement intracrânien
- E Envahissement du sinus caverneux

Wilson. C B. A decade of pituitary microsurgery. J. Neurosurg. 1984;61(5):814-833.

ANNEXE 8

SCHEMA DE BIOSYNTHESE DES STEROIDES SEXUELS.



- A** 20-OH/22-OH/20,22- Desmolase
- B** 3 β -ol- Dehydrogenase ou 3 β -Hydroxystéroïde déshydrogénase
- C** 17 α -Hydroxylase
- D** 17,20- Desmolase ou 17,20-Lyase
- E** 17 β -Hydroxystéroïde oxydoréductase (17 β -HSD)
- F** Aromatase ovarienne, spécifique du sexe féminin, l'aromatization chez l'homme se fait en périphérie
- G** 21-Hydroxylase **H** 11 β - Hydroxylase **K** 18-Hydroxylase

NB: La partie encadrée désigne les produits et les enzymes spécifiques de la surrénale.

ANNEXE 9

CRITÈRES ÉCHOGRAPHIQUES DE DÉBUT PUBERTAIRE, SELON GILBERT SIMONIN* (2000).

	Avant la puberté	Début de puberté
Longueur de l'utérus	< 30 mm	> 35 mm
Ligne de vacuité	absente	présente
Longueur de l'ovaire	< 25 mm	> 25 mm
Rapport col/corps utérin	col > corps	corps > col

* <http://www.sfip-radiopediatrie.org/SFIPoldpages/EPUTIM00/SIMTIM00.HTM>

ANNEXE 10

CLASSIFICATION DES DESORDRES DE DEVELOPPEMENT SEXUEL BASEE SUR LE CONSENSUS DE CHICAGO (2006)

Anomalies du chromosome sexuel

- A. 45,X0/46,XY Dysgénésie Gonadique Mixte
 - B. 45,X0/46,XY Dysgénésie Gonadique Partielle
 - C. 46,XX/XY ou 45,X0/46,XY Ovotestis
 - D. 45,X0 or 45,X0/46,XY Syndrome de Turner
 - E. 47,XXY Syndrome de Klinefelter (dysgénésie des tubes Séminifères)
-

46, XX DSD

- A. excès en Androgènes
 - i. HCS
 - 1. Déficit en 21-Hydroxylase
 - 2. Déficit en 11 β -Hydroxylase
 - 3. Déficit en 3 β -Hydroxysteroid déshydrogenase
 - ii. Androgènes d'origine Maternelle
 - 1. Endogène: tumeurs Virilisantes (Androblastome, Lutéome, Corticosurréalome)
 - 2. Exogène : Apport d'androgène entre la 6^{ème} et 12^{ème} semaine d'aménorrhée
 - 3. Mutation inactivatrice de l'aromatase placentaire
 - B. Désordres de développement ovarien
 - i. Ovotestis
 - ii. DSD testiculaire (translocation du SRY, duplication de SOX9)
 - iii. Dysgénésie gonadique
 - C. Aplasie des canaux de Muller, autres malformations ou syndromes
-

46, XY DSD

- A. Désordres de développement testiculaire
 - i. Dysgénésie Gonadique (Pure=syndrome de Swyer, Duplication DAX-1, mutation SF-1)
 - ii. Ovotestis
 - iii. Syndrome de régression testiculaire
 - B. Désordres de synthèse ou d'action des androgènes
 - i. Déficit des récepteurs de LH (aplasie ou hypoplasie des cellules Leydig)
 - ii. Déficits enzymatiques
 - 1. Déficit StAR (hyperplasie surrénalienne lipidique)
 - 2. Déficit en 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase
 - 3. Déficit en 17alpha-Hydroxylase
 - 4. Déficit en 17,20-Lyase
 - 5. Déficit en 17 β -Hydroxysteroid oxydo-reductase
 - 6. Déficit en 5 α -Reductase
 - iii. Déficit de l'action des androgènes
 - 1. IAC (testicules féminisants)
 - 2. IAP
 - C. Persistance des canaux de Muller, Exstrophie cloacale, Hypospadias, autres syndromes
-

ANNEXE 11

CAUSES RARES D'HYPOGONADISME CHEZ LA FILLE ET LE GARÇON.

Association CHARGE
Aplasie-hypoplasie des cellules de Leydig
Syndrome d'Aarskog-Scott
Adrénoleucodystrophie
Adrénomyélongueuropathie
Syndrome d'Alagille
Syndrome d'Alstrom
Anémie de fanconi
Ataxie téléangiectasie
Ataxie cérébelleuse avec hypogonadisme
Ataxie de Friedreich
Syndrome de Biemond type II
Syndrome de Bickwith-Wiedmann
Syndrome de Bloom
Syndrome de Borjeson-Forsmann-Lehmann
Syndrome de Boucher-Neuhauser
Syndrome de Carney
Syndrome de Cockayne
Syndrome de Coffin-Lowry
Syndrome de Cohen
Maladie de Cowden
Déficit en 17 céto-stéroïde réductase
Déficit en stéroïdes sulfatase
Déficit en protéine-carboxyl méthylase
Déficit de clivage de chaîne latérale du cholestérol
Défaut de maturation des pro-hormones
Disomie maternelle du chromosome 14
Dysplasie septo-optique
Dysplasie campomélique
Dystrophie myotonique de Steinert 19q11.3
Syndrome de déficits polyglandulaires
Syndrome de Down
Drépanocytose 11p1
Syndrome d'Escobar
Maladie de Fabry
Fusion spléno-gonadique
Glutaracidémie type II
Hémochromatose
Syndrome de Holmes
Hypo bêta lipoprotéïnémie
Syndrome de Jarcho-Levin
Syndrome de Juberg-Masidi
Syndrome de Kearns-Sayre
Maladie de Kennedy
Syndrome de Klein-Levin
Syndrome de King
Syndrome de Léopard
Syndrome de Malouf
Syndrome de Marfan cryptorchidie hypogonadisme
Syndrome de Marinesco-Sjogren
Myopathie myotubulaire
Syndrome de Nathalie
Néoplasies Endocriniennes Multiples (MEN 1)
Syndrome de Opitz
Syndrome oro-facio-digital VI
Syndrome de Pasqualini
Syndrome de Peutz-Jeghers
Syndrome POEMS
Syndrome de Progeria
Maladie de Refsum
Syndrome de Rhyns
Syndrome de Richards-Rundle
Syndrome de Robinow
Syndrome de Rothmund-Thompson
Syndrome de Russel-Silver
Syndrome de Ruvalcaba-Myhre
Sclérose latérale amyotrophique
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz
Syndrome de Sohval Soffer
Syndrome de Shy-Drager
Syndrome de Usher
Syndrome de Von Hippel-Lindau
Syndrome de Young
Syndrome de Werner
Autres...

LISTE DES FIGURES

Fig. 01. Age chronologique des 125 patients présentant un retard pubertaire	96
Fig.02. Répartition étiologique générale du retard pubertaire	99
Fig.03. Répartition étiologique générale du retard pubertaire en fonction du sexe	99
Fig.04. Croissance staturale en fonction de l'âge chronologique entre les différentes catégories étiologiques	105
Fig.05. Croissance pondérale en fonction de l'âge chronologique et de la taille entre les différentes catégories étiologiques	106
Fig.06. Etude de l'envergure entre les différentes classes étiologiques	107
Fig.07. Etude du morphotype entre les différentes classes étiologiques	109
Fig.08. Répartition de l'adrénarche parmi les catégories de patients à croissance staturo-pondérale normale et retardée	112
Fig.09. Etude du volume testiculaire parmi les différentes catégories étiologiques	114
Fig.10. Etude des organes génitaux externes masculins entre les 4 classes étiologiques du RP	115
Fig.11. Valeurs de l'œstradiol plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les filles et les cas de PHM	122
Fig. 12. Valeurs de la testostérone plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les garçons et les cas de PHM	122
Fig. 13.a. Valeurs de LH plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les filles	124
Fig. 13.b Valeurs de LH plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les garçons	124
Fig. 14.a. Valeurs de FSH plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les filles	125
Fig. 14.b. Valeurs de FSH plasmatique de base en fonction des différentes catégories étiologiques chez les garçons	125
Fig.15 : Répartition étiologique des hypogonadismes périphériques en fonction du sexe	136
Fig.16.a : Caryotype d'un syndrome de Turner 45 X0	138
Fig.16.b. Syndrome de Turner avec anneau de l'X [46 Xr (X)]	138
Fig.16.c. Syndrome de Turner 46 X, iso (Xq)	139
Fig.17. Caryotype 46 XY de la patiente présentant le syndrome de Morris	146
Fig.18.a. Testicule. Tube séminifère. Syndrome de Morris. Coupe semi-fine	149
Fig.18.b. Cellules de Leydig. Testicule. Syndrome de Morris. Coupe semi-fine	149
Fig.19.a. Patiente L.F : Testicule. Tubes séminifères. Coupe transversale et longitudinale	150
Fig.19.b. Patiente L.F : Testicule. Tubes séminifères. Coupe semi-fine	150
Fig.20. Répartition étiologique des hypogonadismes hypogonadotrophiques électifs en fonction du sexe	152
Fig.21. Répartition étiologique des insuffisances antéhypophysaires en fonction du sexe	161
Fig. 22.a. IRM. Coupe axiale. Dilatation des ventricules latéraux	169

Fig. 22.b. IRM. Coupe coronale. Kyste de la poche de Rathke hypophysaire et kyste arachnoïdien supra sellaire	169
Fig.22.c. IRM. Coupe coronale. Le kyste arachnoïdien supra-sellaire	169
Fig.22.d. IRM. Coupe sagittale. Kyste de la poche de Rathke	169
Fig. 22.e. IRM. Coupe sagittale. Kyste de la poche de Rathke situé entre les lobes antérieur et postérieur de la glande hypophyse	170
Fig. 22.f : IRM. Coupe axiale. Kyste arachnoïdien différent de l'hémorragie adénomateuse	170
Fig. 23. Répartition étiologique des retards de maturation secondaires (hypogonadismes fonctionnels) en fonction du sexe	175
Fig. 24.a. IRM. Anomalie de Chiari type I.	183
Fig. 24.b. IRM. Syringomyélie cervico-dorsale C2-D8.	183
Fig. 25.a. Exemple d'Arbre décisionnel de diagnostic étiologique du retard pubertaire	281
Fig. 25.b. Exemple d'Arbre décisionnel de diagnostic étiologique devant une aménorrhée primaire avec développement mammaire	282

LISTE DES TABLEAUX

Tableau. I. Répartition des malades selon le mode de recrutement	94
Tableau. II. Répartition des 125 patients selon leur Origine et résidence	95
Tableau.III. Retard de prise en charge du RP des patients des deux sexes civils en fonction de la croissance staturo-pondérale	97
Tableau. IV. Répartition de la consanguinité selon les groupes étiologiques	101
Tableau. V. Répartition étiologique selon la présence de cas similaires dans la famille.....	102
Tableau.VI. Répartition étiologique selon les antécédents périnataux	103
Tableau.VII.a. Cause du RP associées à une microcéphalie chez les filles	111
Tableau.VII.b. Causes du RP associées à une microcéphalie chez les garçons	111
Tableau. VIII. Répartition des patients selon la classification de Tanner du développement pubertaire spontané	113
Tableau. IX. Principales caractéristiques cliniques étiologiques du RP des 125 patients	117
Tableau.X. Etude comparative de la maturation osseuse entre les groupes étiologiques du Retard pubertaire en fonction du sexe	119
Tableau.XI. Répartition étiologique générale des maladies auto-immunes	121
Tableau.XII. Valeurs des hormones sexuelles et des gonadotrophines en fonction des groupes étiologiques du RP chez les 2 sexes	126
Tableau.XIII. Comparaison des résultats radiologiques des 15 patients ayant bénéficié d'une TDM et d'une IRM cérébrales	132
Tableau.XIV. Répartition générale étiologique g du RP des 125 observations	134-35
Tableau.XV. Caractéristiques cliniques et biologiques du syndrome de Turner chez 11 patientes de la série	137
Tableau.XVI. Caractéristiques cliniques et biologiques de 2 patientes atteintes d'hypogonadisme périphérique 46 XX	140
Tableau.XVII. Caractéristiques cliniques et biologiques des 2 cas d'hypogonadisme périphérique associé à une rétinite pigmentaire chez 2 sœurs	140
Tableau. XVIII. Caractéristiques cliniques et paracliniques des Hypogonadismes périphériques féminins relevant d'autres étiologies	141
Tableau.XIX. Caractéristiques cliniques et paracliniques des 4 cas d'anorchidie	143
Tableau. XX. Caractéristiques cliniques et para-cliniques des 2 cas de dysgénésie gonadique 46 XY	144
Tableau.XXI. Caractéristiques cliniques et para cliniques des 3 cas d'Insensibilité périphérique aux androgènes	145
Tableau. XXII. Caractéristiques cliniques et paracliniques du syndrome de Noonan clinique chez une patiente	147
Tableau.XXIII. Caractéristiques cliniques et paracliniques du syndropme de l'hypoplasie des cellules de Leydig	148
Tableau. XXIV. Caractéristiques cliniques et paracliniques des 06 HHE isolés féminins	153
Tableau.XXV. Caractéristiques cliniques et paracliniques des 13 HHE isolés masculins	154

Tableau.XXVI. Réponses de la testostérone au test à l’HCG chez les 09 patients avec hypogonadisme central électif	155
Tableau.XXVII. Caractéristiques clinique et paracliniques des HHE syndromiques féminins secondaire à un syndrome de Kallmann	156
Tableau.XXVIII. Caractéristiques cliniques et paracliniques des 2 cas de syndrome de Willi Prader	157
Tableau.XXIX. Caractéristiques clinique et paracliniques des 2 cas masculins associant Hypogonadisme central et Rétinite pigmentaire	158
Tableau.XXX. Caractéristiques clinique et paracliniques des 2 cas d’HHE féminin associé à une selle turcique vide	159
Tableau.XXXI. Caractéristiques cliniques et para cliniques du syndrome de Cohen clinique chez un patient	160
Tableau.XXXII.a. Caractéristiques cliniques de la selle turcique vide congénitale chez les filles	162
Tableau.XXXII.b. Caractéristiques cliniques de la selle turcique vide congénitale chez les garçons	163
Tableau.XXXIII.a. Caractéristiques paracliniques de la selle turcique vide congénitale chez les filles	164
Tableau.XXXIII.b. Caractéristiques paracliniques de la selle turcique vide congénitale chez les garçons	164
Tableau.XXXIV. Caractéristiques cliniques et paracliniques des cas d’anomalies de la ligne médiane	166
Tableau.XXXV. Caractéristiques cliniques et paracliniques des insuffisances antéhypophysaires masculines relevant d’autres étiologies	167
Tableau.XXXVI. Caractéristiques cliniques et paracliniques des 2 cas d’insuffisance antéhypophysaire idiopathique	168
Tableau.XXXVII.a. Caractéristiques cliniques et hormonales des 04 cas de Craniopharyngiome au moment de leur 1ère prise en charge en Endocrinologie	171
Tableau.XXXVII.b. Caractéristiques radiologiques et évolutives des 04 cas de Craniopharyngiome	172
Tableau.XXXVIII. Caractéristiques cliniques et biologiques des 2 cas d’hypogonadisme féminin rattaché à une hypophysite auto-immune	173
Tableau XXXIX. Présentation clinique et paraclinique de l’IAH sur selle turcique vide post-traumatique	174
Tableau.XL.a. Caractéristiques cliniques des 8 déficits en GH isolés masculins	177
Tableau.XL.b. Caractéristiques hormonales et évolutives des 8 déficits en GH isolés masculins	178
Tableau.XLI. Caractéristiques cliniques et biologiques de l’HHF lié à une Hypothyroïdie primaire auto-immune chez 2 filles	179
Tableau.XLII.a. Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des cas de malnutrition chez les filles	181
Tableau.XLII.b. Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des cas de malnutrition chez les garçons	182
Tableau.XLIII. Caractéristiques cliniques et paracliniques des cas d’HHF secondaire relevant d’autres causes générales	184

Tableau.XLIV. Caractéristiques cliniques et évolutives des patients avec Retard constitutionnel de la croissance masculin	186
Tableau.XLV. Caractéristiques clinique et paracliniques des 4 cas d'Aménorrhée primaire sans ambiguïté des organes génitaux	188
Tableau.XLVI. Présentation clinique et paracliniques de la patiente avec HCS par bloc en 21 Hydroxylase	189
Tableau.XLVII. Principales pathologies associées aux causes du RP de la série	190
Tableau.XLVIII. Catégorisation des DSD basée sur le consensus de Chicago	191
Tableau.XLIX. Retentissement du retard pubertaire sur la scolarisation des 112 patients instruits des 2 sexes	194