

2022-2023

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
D.E.S. DE PEDIATRIE

**DIAGNOSTIC DU DEFICIT
GONADOTROPE DU GARCON
AVANT L'AGE D'UN AN**

Etude rétrospective multicentrique

GUEGUEN Tifenn

Née le 16 décembre 1995 à Rennes (35)

Sous la direction de M. COUTANT Régis

Membres du jury

Monsieur le Pr Régis COUTANT | Président

Monsieur le Pr Patrice RODIEN | Membre

Madame la Dr Aurélie DONZEAU | Membre

Madame la Dr Marie-Béatrice SAADE | Membre

Soutenue publiquement le :
02 octobre 2023

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Tifenn GUEGUEN
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **28/08/2023**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNÉCOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine

COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie

LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie

CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTROT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie

KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIODERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Au Pr Regis Coutant pour son accompagnement et sa disponibilité tout au long de ce travail ainsi que pour son engagement dans ma formation d'endocrinopédiatre.

Au Pr Patrice Rodien, au Dr Aurélie Donzeau et au Dr Marie-Béatrice Saade pour l'intérêt porté à mon travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

A Aurélie particulièrement pour sa présence et sa bienveillance depuis le premier semestre.

A Marie Béatrice Saade et à toute l'équipe d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Rennes pour leur accueil ce semestre et pour tous les patients gentiment partagés.

A tous les pédiatres angevins et particulièrement aux Dr Françoise Troussier, Emilie Chaillou Legault, Morgane Willaume, Jessica Amsellem Jager, Stéphanie Rouleau, Naatacha Bouhours Nouet, Nail Benallegue, Julien Durigneux, Maïlys Rupin Mas, Sophie Gueden, Pr Patrick Van Bogaert, Bertrand Leboucher, Frédérique Beringue, Stéphane Le Bouedec, Marie Moreau, Marion Plourde pour leur encadrement tout au long de l'internat.

Aux futurs pédiatres angevins pour leur joyeuse compagnie au fil des stages, des gardes, des déjeuners à l'internat, des verres et des tonus (pour les meilleurs) !

Aux co internes devenus plus que ça et particulièrement Elisa, Edith et Charly.

A Romée et Emilie sans qui cet internat n'aurait pas eu la même saveur. Merci pour ces stages partagés, ce soutien permanent, ces journées embellies par vos histoires et vos rires. Merci pour toutes ces soirées, ces brunchs, ces cinémas, ces guinguettes, ces cours de rock et de lindy. Merci pour ces vacances, corses, bretonnes, allemandes et pour toutes celles à venir.

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, chaque jour depuis quatre ans.

A toutes les équipes paramédicales côtoyées au cours de ces quatre années pour leur bienveillance et leur bonne humeur.

Aux co internes rennaises, pour leur soutien pendant ce semestre de rédaction.

Aux copains d'externat, Audrey, Marie, Clémence, Bérangère, Solène, Aurélien, pour ces années de fac nous ayant permis d'être là où nous sommes aujourd'hui.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à cette thèse, particulièrement Alexis et Paul pour leurs compétences statistiques et la patience dont ils ont fait preuve à l'égard de mon manque de compétence. Merci à Alexis et Mathieu pour leur participation dans la recherche d'articles introuvables. Merci à Aude et Killian pour leur hébergement pendant ce tour de France.

Aux copains, Ombeline, Thibault, Thomas, Marie, Antoine, Laurène, Marine, Kilian et les autres pour leur présence, leurs encouragements et leur disponibilité pour profiter des pauses bien méritées.

A Mathieu pour son soutien durant ce travail et tout au long de l'internat, pour sa patience pendant mes récits interminables contenant toujours trop de termes médicaux et pour tous les petits déjeuners post garde.

A ma famille, parents, grands-parents, frère, sœur pour leur soutien depuis le premier jour jusqu'à leur présence aujourd'hui.

Liste des abréviations

17 OHP	17-hydroxyprogesterone
ACTH	Hormone AdénoCorticotrope
AMH	Hormone Anti-Müllérienne
AUC	Area Under the Curve (aire sous la courbe)
CHARGE	Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies
CIM10	Classification Internationale des Maladies 10 ^{ème} version
FSH	Hormone Folliculo Stimulante
GH	Growth Hormone
GnRH	Hormone de libération des Gonadotrophines Hypophysaires
HCG	Hormone Chorionique Gonadotrope Humaine
HH	Hypogonadisme hypogonadotrope
IGF1	Insuline-like Growth Factor 1
INSL3	Insulin-Like factor 3
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LH	Hormone Lutéinisante
ROC	Receiver Operating Characteristic
SA	Semaines d'Aménorrhée
SDHEA	Sulfate de Déhydroépiandrostérone
SIPA	Syndrome d'Insensibilité Partielle aux Androgènes
SRY	Sex Determining Region of Y
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TSH	Thyroid Stimulating Hormone

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

1. **Description clinique**

- 1.1. Présentation des populations étudiées
- 1.2. Comparaison des profils cliniques des populations

2. **Description biologique**

2.1. Comparaison des profils biologiques des populations

- 2.1.1. Profils biologiques avant le quatrième jour de vie
- 2.1.2. Profils biologiques au cours de la minipuberté
- 2.1.3. Profils biologiques après la minipuberté

2.2. Courbes ROC et diagnostic de déficit gonadotrope

- 2.2.1. Diagnostic avant le quatrième jour de vie
- 2.2.2. Diagnostic au cours de la minipuberté
- 2.2.3. Diagnostic après la minipuberté

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

DIAGNOSTIC DU DEFICIT GONADOTROPE DU GARCON AVANT L'ÂGE D'UN AN.

Tifenn Gueguen¹, Pr Régis Coutant¹

¹ Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU d'Angers

RESUME

Introduction. L'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) est une pathologie rare qui peut entraîner une anomalie mineure de développement des organes génitaux externes (OGE) chez le garçon (cryptorchidie, micropénis). Son diagnostic peut alors être effectué pendant la minipuberté, période d'activation transitoire de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique du nouveau-né, devant un défaut d'ascension de la testostérone. Les objectifs de cette étude sont de décrire une cohorte de nourrissons présentant un HH, de la comparer à un groupe de patients contrôles présentant une anomalie mineure des OGE et d'identifier des marqueurs biologiques d'HH permettant d'en faire le diagnostic notamment en dehors de la minipuberté.

Matériel et méthodes. Cette étude est une étude rétrospective, non interventionnelle et descriptive menée à partir des données de 115 nourrissons garçons, ayant consulté avant l'âge d'un an aux CHU d'Angers, Bicêtre, Lyon, Marseille, Nantes ou Rennes pour un micropénis ou une cryptorchidie. Les patients ont été répartis en trois groupes : panhypopituitarisme, HH isolé et contrôles.

Résultats. Les patients présentant un HH isolé ou intégré dans un panhypopituitarisme présentent un micropénis plus sévères que les patients contrôles ($p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence de volume testiculaire ni dans l'incidence de la cryptorchidie. Biologiquement, les patients HH présentent des taux de testostérone, d'AMH et d'inhibine B significativement inférieurs à ceux des patients contrôles dès les premiers jours de vie. Ainsi, un bilan réalisé avant J4 retrouvant une valeur de testostérone $< 2.25 \text{ nmol/L}$ (Se 85.7%, Sp 72%), d'AMH $< 147.9 \text{ pmol/L}$ (Se 93.3%, Sp 72.7%) et inhibine B $< 86 \text{ pg/mL}$ (Se 100%, Sp 78%) oriente fortement vers un HH. Au cours de la minipuberté, l'association de gonadotrophines indosables, d'une testostérone $< 2.34 \text{ nmol/L}$ (Se 100%, Sp 95.8%) et d'inhibine B $< 106.5 \text{ pg/mL}$ (Se 92.3%, Sp 71.4%) signe le diagnostic d'HH. Après la minipuberté, des valeurs d'AMH < 598

pmol/L (Se 89.5%, Sp 80%) et d'inhibine B < 124.5 pg/mL (Se 91.7%, Sp 85.7%) sont fortement évocatrices d'HH.

Conclusion. La présence d'un micropénis ou d'une cryptorchidie doit faire rechercher un HH sous-jacent. Un bilan hormonal très précoce avant le quatrième jour de vie permet d'orienter le diagnostic étiologique qui sera confirmé lors de la minipuberté. Après la minipuberté, si le diagnostic est plus difficile à établir, un dosage de l'AMH et de l'inhibine B permet toutefois d'orienter le diagnostic. Le repérage précoce d'un HH permet d'orienter le suivi et la prise en charge.

INTRODUCTION

L'orientation de l'embryon vers un sexe masculin commence dès la fin de la cinquième semaine de grossesse sous l'influence de son sexe chromosomique et de la présence du gène SRY (Sex Determining Region of Y), qui oriente la différenciation de la gonade primitive en testicule (1-3). La première étape de cette différenciation consiste en la formation des tubes séminifères par agrégation des cellules de Sertoli et des cellules germinales (2). Dès la huitième semaine de grossesse, les cellules de Sertoli sécrètent de l'AMH permettant la régression des structures mullériennes (4,5). L'initiation de cette sécrétion a lieu sous l'influence de SOX9, indépendamment des gonadotrophines (2). En parallèle, le tubercule génital se développe et la plaque urétrale se forme en son sein, de manière similaire dans les deux sexes (6).

Quelques jours plus tard, les cellules de Leydig se différencient dans le tissu interstitiel testiculaire à partir des cellules mésenchymateuses. L'HCG placentaire stimule les récepteurs de la LH présents à leur surface et initie ainsi la sécrétion de testostérone et d'INSL3 (2). La testostérone, après conversion en dihydrotestostérone par la 5-alpha réductase, joue un rôle essentiel dans la fermeture urétrale, le développement du pénis, de la prostate et du scrotum tandis que l'INSL3 permet l'extension du gubernaculum, indispensable à la phase de descente transabdominale des testicules qui survient entre la 10^{ème} et la 15^{ème} semaine de grossesse (5-7).

Parallèlement à cette phase dépendante de l'HCG placentaire, l'axe hypothalamo-hypophysogonadique du fœtus se met en place suite à la migration des neurones à GnRH de la placode nasale à la partie antérieure de l'hypothalamus. La sécrétion pulsatile de GnRH ainsi mise en place, stimule la production de FSH et de LH hypophysaires à partir de la 12^{ème} semaine de grossesse (8), permettant aux gonadotrophines fœtales de prendre le relais de l'HCG placentaire dans la régulation des androgènes fœtaux.

On observe alors au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, sous l'influence des androgènes fœtaux, une période de croissance rapide du pénis et la phase inguino-scrotale de descente testiculaire qui se termine vers la 35^{ème} semaine de grossesse (5,6).

L'intégrité de l'ensemble de cet axe hypothalamo-hypophyso-gonadique au cours de la grossesse est ainsi nécessaire à l'obtention d'organes génitaux externes masculins normaux à la naissance.

En fin de grossesse, l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique du fœtus s'éteint, en lien avec la mise en place d'un rétrocontrôle négatif exercé par les oestrogènes placentaires sur l'hypophyse fœtale (5). La sécrétion de testostérone se poursuit a minima sous la dépendance de l'HCG placentaire (8).

Durant les premières heures suivant la naissance, on observe un pic très précoce et fugace de LH et de testostérone dont l'origine est mal connue mais possiblement en lien avec l'interruption de ce rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire du fœtus (9-11).

La deuxième phase importante de croissance des organes génitaux externes débute après la première semaine de vie, au cours de la minipuberté (3,5,8). Durant cette période, l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique du nouveau-né s'active transitoirement et les gonadotrophines sécrétées par son hypophyse stimulent la prolifération de tous les types cellulaires testiculaires (cellules de Sertoli, de Leydig et cellules germinales), créant ainsi une augmentation du volume testiculaire.

Les cellules de Sertoli représentent le principal contingent testiculaire au cours de l'enfance (12). Chacune de ces cellules étant le support d'un nombre limité de cellules germinales, elles joueront un rôle majeur dans la spermatogenèse. Elles sécrètent par ailleurs, sous l'influence

de la FSH, de l'AMH, dont le rôle post natal est assez mal connu chez le garçon et de l'inhibine B, qui joue un rôle important dans le rétrocontrôle de la FSH (13).

Les cellules de Leydig, sous l'influence de l'élévation de la LH, produisent de la testostérone, qui permet une croissance rapide du pénis entre 1 et 3 mm par mois durant les trois premiers mois de vie (1,14), et participe à la descente intra scrotale des testicules (8,15).

Les gonadotrophines hypophysaires ainsi que la testostérone présentent un pic précoce entre le premier et le troisième mois de vie puis diminuent rapidement pour devenir indétectables entre le quatrième et le sixième mois de vie (1).

Parallèlement, l'AMH et l'inhibine B, modérément élevées à la naissance, augmentent rapidement jusqu'à l'âge de 4 à 6 mois. L'AMH poursuit ensuite une croissance lente jusqu'à un an puis décline lentement jusqu'à la puberté, en lien avec la maturation des cellules de Sertoli et l'installation d'un rétrocontrôle négatif de la testostérone sur l'AMH (16). L'inhibine B diminue plus rapidement, avec un nadir entre 2 et 4 ans avant de réaugmenter pendant la puberté (8,12).

L'AMH et l'inhibine B sont donc les deux seules hormones de l'axe hypophyso-gonadique à rester détectables pendant toute l'enfance (17). Par ailleurs, leur production étant directement corrélée au nombre de cellules de Sertoli, elles sont un reflet indirect du nombre de cellules germinales et ainsi, souvent utilisées comme reflet du fonctionnement testiculaire au cours de l'enfance (18,19).

L'hypogonadisme se traduit par la diminution d'une des fonctions testiculaires selon ce qui est attendu pour l'âge (3). Les signes cliniques pouvant être évocateurs d'hypogonadisme à la période néonatale à savoir la présence d'un micropénis, d'une cryptorchidie ou d'un hypospade sont retrouvés chez 2 à 5 % des nouveaux nés de sexe masculin (20).

La plus fréquente de ces anomalies est la cryptorchidie, dont la prévalence, très variable selon les études réalisées, est généralement estimée entre 1 à 4% des garçons nés à terme (21,22). Vient ensuite l'hypospade dont la prévalence est estimée à 19/10 000 naissances (6). Enfin, un micropénis, correspondant à un pénis de taille inférieure à -2,5 DS de la moyenne pour l'âge (23) soit moins de 2,5 cm pour un enfant né à terme (24) est retrouvé chez 1.5/10 000 naissances masculines (25).

Parmi ces signes, la présence d'un micropénis ou d'une cryptorchidie doit faire rechercher en premier lieu un hypogonadisme hypogonadotrope en lien avec une insuffisance anté-hypophysaire du fait de sa prévalence, estimée entre 1/4 000 et 1/10 000 des naissances totales (26) et jusqu'à un tiers des patients présentant un micropénis congénital (27). De plus, il est important de mettre en évidence le plus précocement possible les déficits gonadotropes du fait du risque d'atteintes hypophysaires associées et de la possibilité d'une prise en charge thérapeutique précoce.

Au contraire, la présence d'un hypospade est plutôt évocatrice d'une dysfonction testiculaire. En effet, la fermeture de la plaque urétrale survient très précocement au cours de la grossesse, sous l'influence des androgènes produits sous la stimulation de l'HCG placentaire, avant la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique du fœtus (6). Une anomalie au cours de cette étape est donc évocatrice d'une incapacité testiculaire à produire de la testostérone sous la stimulation de l'HCG placentaire et non d'une dysfonction hypophysaire. Enfin, ces différents signes peuvent également être intégrés dans le cadre d'une insensibilité partielle aux androgènes ou être d'origine idiopathique, correspondant aux anomalies mineures du développement des organes génitaux externes. Il est en effet rapporté que la moitié des cryptorchidies mises en évidence à la naissance régresse spontanément avant l'âge de 3 mois (15).

Si le diagnostic de déficit gonadotrope est théoriquement facile à poser au cours de la période de minipuberté, il existe en pratique peu de séries descriptives du phénotype clinique et hormonal des garçons atteints par comparaison à des patients contrôles.

L'établissement de ce diagnostic en dehors de la période de minipuberté est de toute évidence difficile du fait de la quiescence physiologique de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et de l'impossibilité de doser les gonadotrophines ou la testostérone.

De plus en plus d'études s'intéressent à l'AMH et l'inhibine B, comme marqueurs de la fonction testiculaire au cours de l'enfance. Nombre d'entre elles ont étudié la fonction gonadique des garçons cryptorchidies en comparant les profils hormonaux de patients cryptorchidies à ceux de patients sains, retrouvant des résultats discordants avec des taux d'AMH et d'inhibine B équivalents dans les deux groupes pour Pierik et Al (20) et Christiansen et Al (28) alors que Hamdi et Al (29), Suomi et Al (30) et Matuszczak et Al (31) retrouvent des taux d'AMH et d'inhibine B significativement plus bas chez les patients cryptorchidies. Cette discordance entre ces études semble pouvoir s'expliquer par l'absence de classement des cryptorchidies selon leur étiologie et ainsi la présence de facteurs confondants entre les patients présentant un déficit gonadotrope sous-jacent et ceux présentant une cryptorchidie idiopathique. Il paraît donc intéressant de compléter ces études par une étude comparant les profils hormonaux des patients présentant un déficit gonadotrope et ceux des patients normaux.

L'objectif principal de cette étude est de décrire une cohorte multicentrique de nourrissons garçons, suivis entre 2000 et 2022 aux CHU d'Angers, Bicêtre, Lyon, Marseille, Nantes ou Rennes, présentant un déficit gonadotrope découvert avant l'âge d'un an.

Les objectifs secondaires sont de comparer les profils clinico-biologiques de cette population avec ceux d'un groupe de garçons normaux présentant une anomalie mineure des organes génitaux externes et de déterminer les dosages hormonaux les plus discriminants pour effectuer ce diagnostic tout au long de la première année de vie.

MÉTHODES

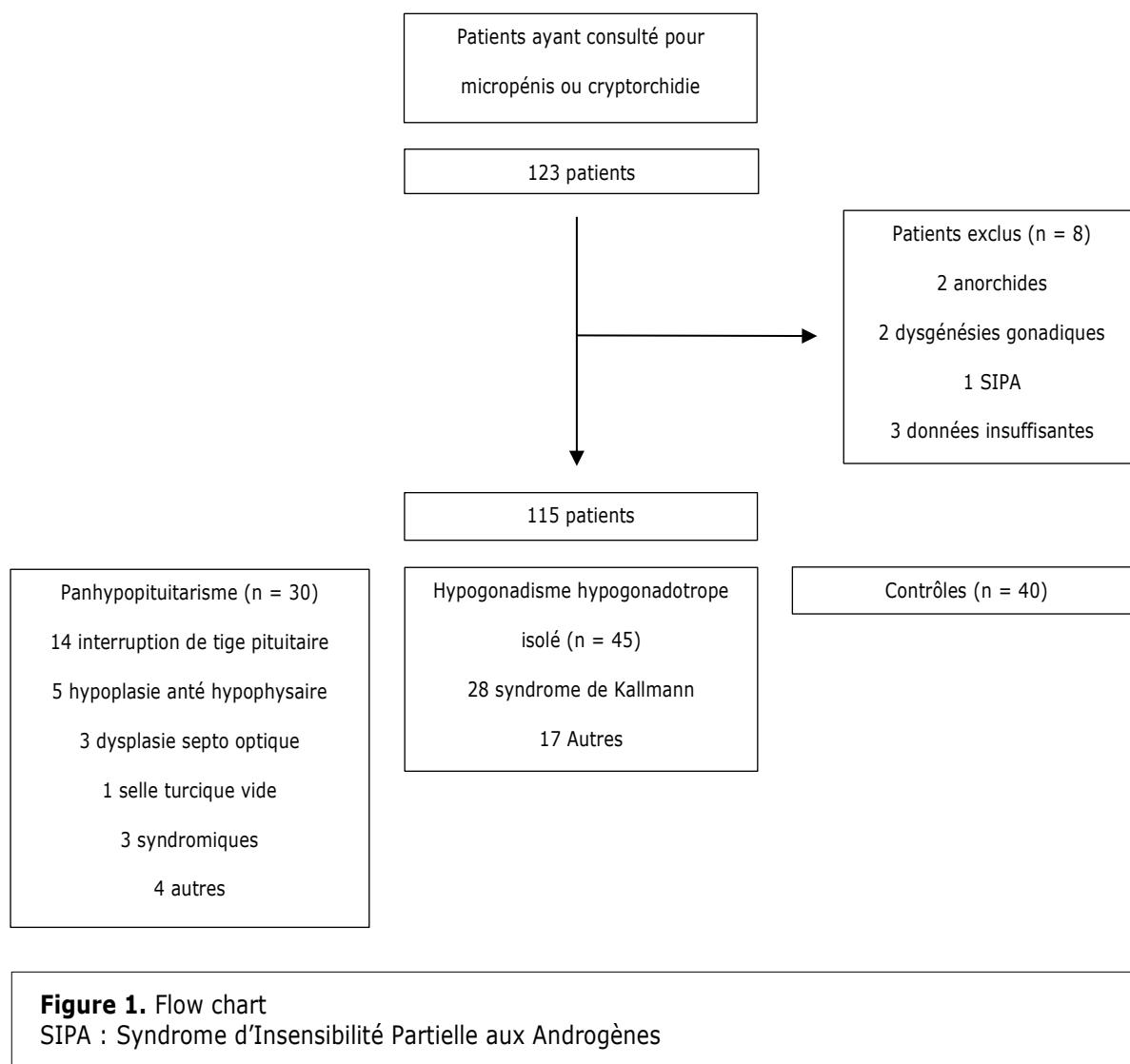
Cette étude est une étude descriptive, non interventionnelle, rétrospective menée à partir des données cliniques et biologiques de nourrissons garçons chez lesquels a été suspecté ou diagnostiqué un déficit gonadotrope au cours de la première année de vie.

Les critères d'inclusion étaient d'être de sexe masculin, d'être né entre 2000 et 2022, et d'avoir bénéficié au cours de sa première année de vie d'une consultation en endocrinologie pédiatrique pour un micropénis ou une cryptorchidie. Ces symptômes pouvaient être isolés ou combinés.

Les critères d'exclusion étaient l'existence d'une insuffisance testiculaire, d'un syndrome de résistance aux androgènes, d'anomalies sévères des organes génitaux externes dans le cadre d'une variation du développement génital 46 XY et l'existence de malformations multiples suggérant une atteinte syndromique sévère.

Les patients ont été identifiés parmi les patients suivis en endocrinologie pédiatrique dans les différents centres de l'étude à savoir les CHU d'Angers, Bicêtre, Lyon, Marseille, Nantes et Rennes. Dans les centres tenant un listing des patients suivis par pathologie, ces listes ont été utilisés pour l'identification des patients. Dans les autres centres, les patients ont été identifiés par recherche via les codages de la CIM10 (E.230 pour les déficits hypophysaires, Q.556 pour les malformations congénitales du pénis et Q.531/532 pour les cryptorchidies). Toutes les données ont été recueillies, via les dossiers médicaux papiers et informatisés des patients par déplacement personnel dans les centres d'étude, puis anonymisées avant leur traitement.

Les données ont été recueillies pour 123 patients. Huit ont été exclus dont cinq sur la base des critères d'exclusion (deux pour anorchidie, deux pour dysgénésie gonadique, un pour résistance partielle aux androgènes), et trois en raison de données insuffisantes pour assurer le diagnostic. Les 115 patients restants ont ensuite été répartis en trois catégories : ceux présentant un panhypopituitarisme ($n = 30$), ceux présentant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé ($n = 45$) et les patients contrôles ($n = 40$) (figure 1).



Les patients ont été classés dans le groupe hypogonadisme hypogonadotrope isolé lorsqu'ils présentaient un micropénis et/ou une cryptorchidie avec un déficit en testostérone au cours de la minipuberté (< 1 ng/mL) et/ou un test à l'HCG négatif (testostérone J7 < 2 ng/mL) ou lorsqu'une anomalie moléculaire spécifique d'hypogonadisme hypogonadotrope était mise en évidence.

Les patients ont été classés dans le groupe panhypopituitarisme lorsqu'ils présentaient les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques que le groupe précédent, associées à un déficit d'au moins une autre hormone hypophysaire.

Les patients contrôles sont les patients chez lesquels aucun déficit hormonal n'a été mis en évidence et dont l'anomalie des organes génitaux externes a été considérée comme un extrême de la normale. Parmi ces patients, seuls deux ont bénéficié d'analyses génétiques mais aucune mutation n'a été mise en évidence.

Pour chaque patient, des données cliniques ont été recueillies concernant les biométries de naissance (poids, taille et périmètre crânien), la longueur et la largeur du pénis lors de la première consultation médicale, la présence éventuelle d'un hypospade ou d'une cryptorchidie et les dimensions des testicules. Afin de faciliter les analyses, le volume testiculaire a été estimé par la formule $\text{largeur} \times \text{longueur}^2 \times \pi/6$ selon l'article de Busch et Al (12). En cas d'association à des malformations d'autres systèmes, ces dernières ont également été relevées.

Sur le plan biologique, le recueil des données concernait les hormones de l'axe gonadotrope à savoir FSH, LH, testostérone, AMH, inhibine B mais également les autres hormones hypophysaires et surrénales que sont le cortisol, l'ACTH, la TSH, la T4, la T3, l'IGF1, la GH, la 17 OH progestérone, le SDHEA ainsi que les ionogrammes sanguins effectués au cours

de la première année de vie. Les résultats des tests à l'HCG ont également été notés pour les enfants en ayant bénéficié.

Les dosages de FSH et LH ont été réalisés par immunoanalyse sur les appareils COBASpro (Roche®), Architect (Abbott®) ou Centaur puis Immulite 2000 (Siemens®) selon les hôpitaux. Les dosages de testostérone ont été effectués par immunoanalyse via Spectria (Orion Diagnostica®) ou par spectrométrie de masse sur Xevo TQxS (Waters®), ou Chromsystem®. Les dosages d'AMH ont été réalisés par immunoanalyse sur les appareils COBASpro (Roche®) ou Immunotech reagents puis Access II (Beckman Coulter Company®) et ceux d'inhibine B par immunodosage ELISA à partir de machines Beckman Coulter Company® ou Oxford Bio-Innovation Reagents®.

Des statistiques descriptives ont ensuite été réalisées à partir des données cliniques et biologiques relevées dans les différents groupes. Les données ne suivant pas une répartition normale, les résultats présentés dans les tableaux sont ceux des valeurs de médiane et des 5^{ème} et 95^{ème} percentiles.

Ces données ont ensuite été comparées par les tests non paramétriques de Kruskal Wallis et de la médiane via le logiciel IBM SPSS Statistics. Les p values < 0.05 ont été considérées comme significatives. Ces deux tests trouvant des résultats similaires, les résultats présentés dans cette étude sont ceux du test de Kruskal Wallis.

Des analyses en sous-groupe ont été réalisées pour l'analyse des résultats biologiques afin de différencier les bilans réalisés avant, pendant, ou après la minipuberté. Les seuils correspondant à la période de minipuberté ont été fixés à 15 jours et 65 jours de vie afin d'isoler la période d'activité maximale de l'axe gonadotrope. Pour les bilans réalisés avant cette période, nos analyses portent uniquement sur les bilans très précoce réalisés avant le

quatrième jour de vie devant un trop faible nombre de données entre le quatrième et le quinzième jours de vie.

Pour ces analyses, les patients ayant bénéficié, avant toute prise en charge thérapeutique, de plusieurs bilans à des âges correspondant à différentes périodes d'étude, ont pu être intégrés dans différents sous-groupes.

Pour étudier la performance des différents dosages hormonaux dans l'établissement du diagnostic de déficit gonadotrope, des courbes ROC ont été réalisées à partir des valeurs de testostérone, d'AMH et d'inhibine B, des patients déficitaires et des patients contrôles au cours des différentes périodes d'étude. Les groupes panhypopituitarisme et hypogonadisme hypogonadotrope ayant des profils biologiques similaires prouvés dans les analyses précédentes, ils ont été regroupés dans un seul groupe de déficit gonadotrope pour cette partie.

La réalisation de cette étude a été validée par le comité d'éthique du CHU d'Angers et enregistrée auprès de la CNIL d'Angers sous le numéro ar23-0052v0.

RÉSULTATS

1. Description clinique

1.1. Présentation des populations étudiées

Parmi les 30 patients inclus dans le groupe panhypopituitarisme, 14 présentaient une interruption de tige pituitaire, 5 une hypoplasie anté-hypophysaire, 1 une selle turcique vide, 3 une dysplasie septo-optique, 3 un panhypopituitarisme syndromique et 4 une atteinte hypophysaire multiple avec un aspect IRM de l'hypophyse normale et sans diagnostic génétique identifié. Concernant les trois patients présentant un panhypopituitarisme syndromique, le premier patient présentait un syndrome de Pallister Hall associant un hamartome, un dysfonctionnement hypophysaire, une polydactylie et des malformations rénales et génito urinaires. Le deuxième patient présentait une atteinte hypophysaire associée à une hypotonie, des apnées centrales et un dédoublement du système urinaire gauche dans un contexte de consanguinité ; tandis que le troisième patient présentait une interruption de tige associée à une craniosténose. Ces deux derniers patients n'ont pas bénéficié de diagnostic génétique.

Concernant le groupe des hypogonadismes hypogonadotropes, 28 d'entre eux présentaient un syndrome de Kallmann, prouvé génétiquement chez 18 d'entre eux (5 mutations CHD7 dans le cadre de syndromes CHARGE, 5 mutations KAL1, 5 mutations FGFR1, une mutation SEMA3A, une association de deux variants hétérozygotes de pathogénicité inconnue ROBO3 et IGFS10 et une association d'un variant non-sens homozygote TACR3 et d'un variant hétérozygote WDR11 chez le dernier). Le diagnostic a été porté devant l'absence de bulbe olfactif à l'IRM chez cinq d'entre eux et diagnostiqué dans un second temps devant la présence d'une anosmie

à l'adolescence chez un patient. Les circonstances de diagnostic ne sont pas connues pour les quatre patients restants.

Parmi les autres patients de ce groupe, trois présentaient un hypogonadisme hypogonadotrope syndromique dont un syndrome de Rubinstein Taybi Like (associant une microcéphalie, une dysmorphie, des pouces et des hallux larges, une petite taille, un hypogonadisme hypogonadotrope, une déficience intellectuelle et des particularités comportementales (32)), un syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann (association d'une dysmorphie, d'anomalies des extrémités, d'une obésité tronculaire et d'un déficit intellectuel avec un hypogonadisme hypo ou hypergonadotrope (33)) et un patient associant un hypogonadisme hypogonadotrope avec un syndrome polymalformatif, une cataracte congénitale, une maladie des membranes hyalines et une entérocolite ulcéro-nécrosante dans un contexte de naissance prématurée à 35 semaines d'aménorrhée.

Le panel hypogonadisme hypogonadotrope est revenu négatif pour cinq autres patients. Les neuf patients restants n'ont pas bénéficié de diagnostic génétique.

Des analyses complémentaires ont été réalisées afin de comparer les patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope prouvé génétiquement ($n = 20$) et ceux ne bénéficiant pas de diagnostic génétique ($n = 25$). Ces analyses mettent en évidence des profils cliniques et biologiques comparables dans ces deux groupes (tableau 1).

Des analyses ont également été effectuées afin de comparer les patients présentant une cryptorchidie dans le cadre de leur hypogonadisme hypogonadotrope ($n = 24$) et ceux présentant un déficit gonadotrope isolé sans cryptorchidie ($n = 21$). Ces analyses mettent également en évidence des profils cliniques et biologiques comparables (tableau 2).

Tableau I. Comparaison des profils cliniques et biologiques des patients présentant un déficit gonadotrope prouvé génétiquement et non prouvé génétiquement.

	Prouvés génétiquement (n = 20)	Non prouvés génétiquement (n = 25)
Âge au diagnostic (jour)	22.5 [1.47-125.5]	20 [1.5-213.8]
Longueur verge (cm)	1.5 [1-2.41]	1.8 [1-2.45]
Hypospade	0/20 (0%)	0/25 (0 %)
Cryptorchidie	13/20 (65%)	11/25 (44%)
Volume testiculaire moyen (mL)	0.3 [0.3-1.58]	0.5 [0.1-1.83]
FSH (UI/L)	0.1 [0.05-1.82]	0.2 [0.05-1.89]
LH (UI/L)	0.05 [0.01-0.64]	0.1 [0.05-0.48]
Testostérone (nmol/L)	0.47 [0-3.15]	0.395 [0.05-4.76]
AMH (pmol/L)	387.95 [77.3-734.53]	173.4 [67.8-445.04]
Inhibine B (pg/mL)	76 [11.2-168.85]	60 [34.95-111.95]

Tableau II. Comparaison des profils cliniques et biologiques des patients présentant une cryptorchidie dans le cadre de leur hypogonadisme hypogonadotrope et des patients présentant un déficit gonadotrope isolé sans cryptorchidie.

	Cryptorchides (n = 24)	Non cryptorchides (n = 21)
Âge diagnostic (jour)	19.5 [1.07-209]	22.5 [1.5-120]
Longueur verge (cm)	1.7 [1-2]	1.5 [0.98-2.55]
Hypospade	0/20 (0%)	0/20 (0%)
Volume testiculaire moyen (mL)	0.4 [0.1-1.35]	0.3 [0.1-1.85]
FSH (UI/L)	0.2 [0.05-1.52]	0.2 [0.05-3.76]
LH (UI/L)	0.08 [0.02-0.26]	0.1 [0.04-0.81]
Testostérone (nmol/L)	0.395 [0.5-2.7]	0.48 [0-5.5]
AMH (pmol/L)	270 [78.2-723.59]	289.45 [63.195]
Inhibine B (pg/mL)	54 [9.6-128.75]	67 [35.25-156]

Enfin, dans le groupe contrôle, 21 patients présentaient un micropénis isolé et 10 présentaient une cryptorchidie isolée. Cinq patients présentaient une association entre un micropénis et une cryptorchidie dont l'un avait une mutation ATRX. Deux patients associaient un hypospade à un micropénis, un patient associait cryptorchidie et hypospade et un patient associait micropénis, cryptorchidie et hypospade.

1.2. Comparaison des profils cliniques des populations

Les trois populations étudiées présentent des termes et des biométries de naissance comparables. L'ensemble de la population comprenait 14 prématurés, dont huit entre 35 et 36 SA (deux dans le groupe panhypopituitarisme, quatre dans le groupe hypogonadisme isolé et deux dans le groupe contrôle) et quatre entre 33 et 34 SA (deux dans le groupe panhypopituitarisme, deux dans le groupe contrôle). Le groupe contrôle comprenait un enfant né à 31 SA et le groupe panhypopituitarisme un enfant né à 27 SA.

Les patients atteints de panhypopituitarisme ont bénéficié d'explorations endocriniennes plus précoces avec un âge médian au diagnostic de 2 jours, contre 20 jours pour les hypogonadismes hypogonadotropes isolés et 18 jours pour la population contrôle (tableau 3).

Le principal signe d'appel était la présence d'un micropénis, retrouvé chez 100 % des patients présentant un déficit gonadotrope et chez 72.5 % des patients contrôles (tableau 3).

La sévérité du micropénis était plus importante chez les patients atteints de panhypopituitarisme (1.7 cm [1-2.44]) et d'hypogonadisme hypogonadotrope (1.55 cm [1-2.49]) que chez les patients contrôles (2.5 [1.2-3] cm pour les 29 patients présentant un micropénis) ($p < 0.001$).

Une cryptorchidie était retrouvée chez 43.33% des patients atteints de panhypopituitarisme, 53.33% des patients atteints d'un hypogonadisme isolé et 42.5% des patients contrôles. La majorité de ces cryptorchidies étaient bilatérales dans les différents groupes étudiés. On ne retrouve pas de différence significative entre les volumes testiculaires présentés par les patients des différents groupes ($p = 0.27$).

Tableau III. Description clinique des populations étudiées.

	Panhypopituitarisme (n = 30)		Hypogonadisme isolé (n = 45)		Contrôles (n = 40)	
	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles
Terme (SA)	40.5	32.35-42	41	36-40.8	39	33.75-40.25
Poids naissance (g)	3250	1550.5-4408.5	3300	2288-3820	3155	1320-4286.25
Taille naissance (cm)	49.5	41.9-52	50	44.5-52	49.5	40.41-53.22
PC naissance (cm)	35	29.6-37	34.5	31.75-36.5	34	29.67-36.77
Âge diagnostic (jours)	2	1.17-79.5	20	1.5-208	18	1-300
Micropénis	30/30 (100 %)		45/45 (100 %)		29/40 (72.5 %)	
Longueur pénis (cm)	1.7	1-2.44	1.55	1-2.49	2.6	1.35-3.3
Largeur pénis (cm)	0.75	0.5-1	0.7	0.5-1	1	0.5-1.06
Cryptorchidie	13/30 (43.33 %)		24/45 (53.33 %)		17/40 (42.5 %)	
Unilatérale	4/30 (13.33 %)		8/45 (17.78 %)		3/40 (7.5 %)	
Bilatérale	9/30 (30 %)		16/45 (35.56 %)		14/40 (35 %)	
Volume testiculaire (mL)	0.45	0.1-1.07	0.3	0.1-1.79	0.6	0.14-2
Hypospade	2/30 (6.67%)		0/45 (0%)		4/40 (10%)	

Par ailleurs, six patients dont deux dans le groupe panhypopituitarisme et quatre dans le groupe contrôle présentaient un hypospade. Cet hypospade était antérieur pour les deux patients du groupe panhypopituitarisme et deux patients du groupe contrôle, postérieur pour les deux patients restants.

2. Description biologique

2.1. Comparaison des profils biologiques des populations

2.1.1. Profils biologiques avant le quatrième jour de vie

Parmi les 115 nourrissons inclus dans l'étude, 42.6 % (n = 49) ont bénéficié d'un bilan très précoce, au cours de leur séjour en maternité.

Ces bilans précoces montrent des taux de gonadotrophines effondrés chez les deux catégories de patients présentant un déficit gonadotrope alors que la FSH et la LH sont détectables chez la majorité des patients du groupe contrôle (p = 0.003 et p = 0.004) (tableau 4).

Les taux de testostérone sont détectables dans les trois groupes d'étude, mais présentent une différence significative entre les groupes déficitaires et le groupe contrôle (p = 0.005).

Les taux d'AMH et d'inhibine B sont relativement similaires dans les groupes panhypopituitarisme et hypogonadisme hypogonadotrope et statistiquement différents des valeurs retrouvées dans le groupe contrôle.

En effet, l'AMH présente un taux médian de 120 pmol/L [61.48-164.62] dans le groupe panhypopituitarisme, 113 pmol/L [49.96-439.2] dans le groupe hypogonadisme hypogonadotrope et 375 pmol/L [134.91-887.3] dans le groupe contrôle (p = 0.001).

De la même manière, l'inhibine B présente une médiane à 65.5 pg/mL [37.1-136.99] dans le groupe panhypopituitarisme, 43 pg/mL [39.6-99.4] dans le groupe hypogonadisme hypogonadotrope et 176 pg/mL [111.6-249.6] dans le groupe contrôle (p = 0.007).

2.1.2. Profils biologiques au cours de la minipuberté

65.2 % (n = 75) des nourrissons inclus dans l'étude ont bénéficié d'un bilan au cours de la minipuberté. Ces bilans ont été réalisés à un âge médian de 40 à 45 jours de vie selon les groupes d'étude.

L'analyse de ces bilans de minipuberté montre à nouveau des taux de gonadotrophines effondrés chez les patients atteints d'un déficit hormonal contre des taux détectables, particulièrement de LH dans le groupe contrôle (FSH 1.75 UI/L [0.67-4.73] p < 0.001 ; LH 4.2 UI/L [1.37-12.89]) p < 0.001) (tableau 5).

On retrouve des différences significatives entre les taux de testostérone (p < 0.001) et d'inhibine B (p < 0.001) entre les groupes déficitaires et le groupe contrôle au cours de cette période.

Nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les taux d'AMH des différents groupes lors de la minipuberté (p = 0.181).

2.1.3. Profils biologiques après la minipuberté

38.2 % (n = 44) des patients ont bénéficié, en complément d'un bilan réalisé pendant la minipuberté ou en premier bilan en cas de consultation tardive, d'un bilan après l'âge de 65 jours.

L'analyse de ces bilans nous montre des taux de gonadotrophines effondrés dans les groupes déficitaires et nettement diminués mais toujours détectables dans le groupe contrôle (FSH 0.7 [0.22-3.23] UI/L, p = 0.045 ; LH 0.8 [0.1-7.39] UI/L, p < 0.001).

La testostérone est effondrée dans tous les groupes (p = 0.24).

L'AMH et l'inhibine B présentent toutes deux des taux comparables entre les deux groupes déficitaires et une différence significative entre les groupes déficitaires et le groupe contrôle ($p < 0.001$) (tableau 6).

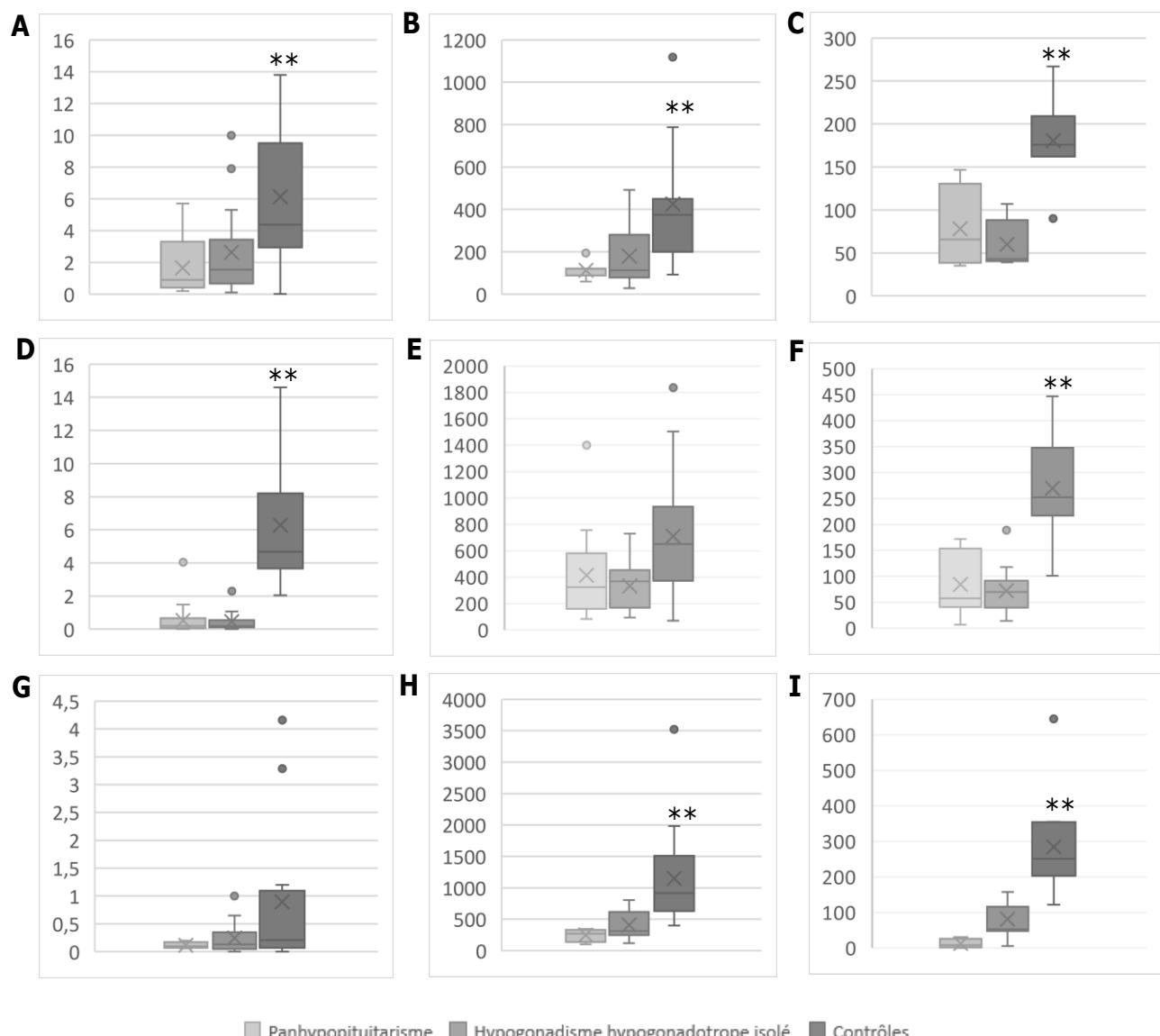


Figure 2. Comparaison des taux de testostérone, d'AMH et d'inhibine B chez les patients atteints d'un panhypopituitarisme, d'un hypogonadisme hypogonadotrope isolé et les patients contrôles avant le quatrième jour de vie (J4), au cours de la minipuberté et après 65 jours de vie.

A. Testostérone (nmol/L) avant J4. **B.** AMH (pmol/L) avant J4. **C.** Inhibine B (pg/mL) avant J4. **D.** Testostérone (nmol/L) pendant la minipuberté. **E.** AMH (pmol/L) pendant la minipuberté. **F.** Inhibine B (pg/mL) pendant la minipuberté. **G.** Testostérone (nmol/L) après J65. **H.** AMH (pmol/L) après J65. **I.** Inhibine B (pg/mL) après J65.

Tableau IV. Comparaison des profils biologiques des patients avant le quatrième jour de vie.
HH isolé = hypogonadisme hypogonadotrope isolé

	Panhypopituitarisme (n = 18)		HH isolé (n = 14)		Contrôles (n = 17)		P value
	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	
Âge bilan (jour)	1.5	1-3	1.5	1-3.35	1.5	1-3.2	
FSH (UI/L)	0.2	0.01-0.9	0.1	0.07-0.44	0.4	0.15-0.85	0.003
LH (UI/L)	0.1	0.01-0.2	0.1	0.07-0.62	1.5	0.1-3.19	0.004
Testostérone (nmol/L)	0.9	0.25-4.76	1.54	0.43-8.63	4.86	1.26-31.26	0.005
AMH (pmol/L)	120	61.48-164.62	113	49.96-439.2	375	134.91-887.3	0.001
Inhibine B (pg/mL)	65.5	37.1-136.99	43	39.6-99.4	176	111.6-249.6	0.007

Tableau V. Comparaison des profils biologiques des patients au cours de la minipuberté.
HH isolé = hypogonadisme hypogonadotrope isolé

	Panhypopituitarisme (n = 23)		HH isolés (n = 31)		Contrôles (n = 21)		P value
	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	
Âge bilan (jour)	45	20.1-60	40	19-60	41	27.65-60.15	
FSH (UI/L)	0.2	0.05-2.2	0.3	0.05-2.38	1.75	0.67-4.73	< 0.001
LH (UI/L)	0.1	0.02-1.2	0.1	0.02-0.62	4.2	1.37-12.89	< 0.001
Testostérone (nmol/L)	0.2	0.03-1.45	0.2	0.05-1.56	4.67	2.37-14.22	< 0.001
AMH (pmol/L)	325	115.65-917.35	368.5	126.25-562.25	651.6	93.98-1554.65	0.181
Inhibine B (pg/mL)	68.35	24.6-498.7	70	24.4-117.8	252.1	109.8-443	< 0.001

Tableau VI. Comparaison des profils biologiques des patients après 65 jours de vie.
HH isolé = hypogonadisme hypogonadotrope isolé

	Panhypopituitarisme (n = 5)		HH isolés (n = 22)		Contrôles (n = 17)		P value
	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	Médiane	5-95 ^{ème} percentiles	
Âge bilan (jour)	120	93-204	92	80-250	210	74-337	
FSH (UI/L)	0.25	0.06-0.55	0.25	0.05-2.34	0.7	0.22-3.23	0.045
LH (UI/L)	0.1	0.02-0.18	0.08	0.04-0.31	0.8	0.1-7.39	< 0.001
Testostérone (nmol/L)	0.1	0.06-0.18	0.13	0.04-0.68	0.21	0.03-3.68	0.24
AMH (pmol/L)	270	123.55-336.55	312	140.14-761.71	916	399.8-2291.6	< 0.001
Inhibine B (pg/mL)	11	6.5-29	53	31.6-158	251.5	136.85-514.5	< 0.001

2.2. Courbes ROC et diagnostic de déficit gonadotrope

Dans cette partie, les groupes panhypopituitarisme et hypogonadisme hypogonadotrope isolé ont été rassemblés en un groupe commun de déficit gonadotrope du fait de leurs profils similaires au cours des analyses précédentes.

2.2.1. Diagnostic avant le quatrième jour de vie

L'analyse des courbes ROC nous montre un fort pouvoir discriminant de la testostérone, de l'AMH et de l'inhibine B dès les premiers jours de vie pour orienter le diagnostic de déficit gonadotrope avec des AUC respectivement à 0.803 ($p = 0.002$), 0.855 ($p < 0.001$) et 0.968 ($p = 0.002$) (figures 3A, 3B, 3C).

Les seuils pouvant être utilisés pour orienter le diagnostic à cette période sont 2.25 nmol/L de testostérone (sensibilité 85.7%, spécificité 72%), 147.9 pmol/L d'AMH (sensibilité 93.3%, spécificité 72.7%) et 86 pg/mL d'inhibine B (sensibilité 100%, spécificité 78%).

2.2.2. Diagnostic au cours de la minipuberté

Au cours de la minipuberté, la testostérone permet le diagnostic de déficit gonadotrope avec une AUC de 0.993 ($p < 0.001$). Nous retenons le seuil de 2.34 nmol/L qui permet de poser ce diagnostic avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 95.8% (figure 3D).

L'inhibine B peut elle aussi être utilisée au cours de cette période avec une AUC de 0.926 ($p < 0.001$) et permet de poser le diagnostic au seuil de 106.5 pg/mL avec une sensibilité de 92.3% et une spécificité de 71.4% (figure 3F).

L'AMH n'est pas discriminante pour le diagnostic de déficit gonadotrope au cours de la minipuberté (figure 3E).

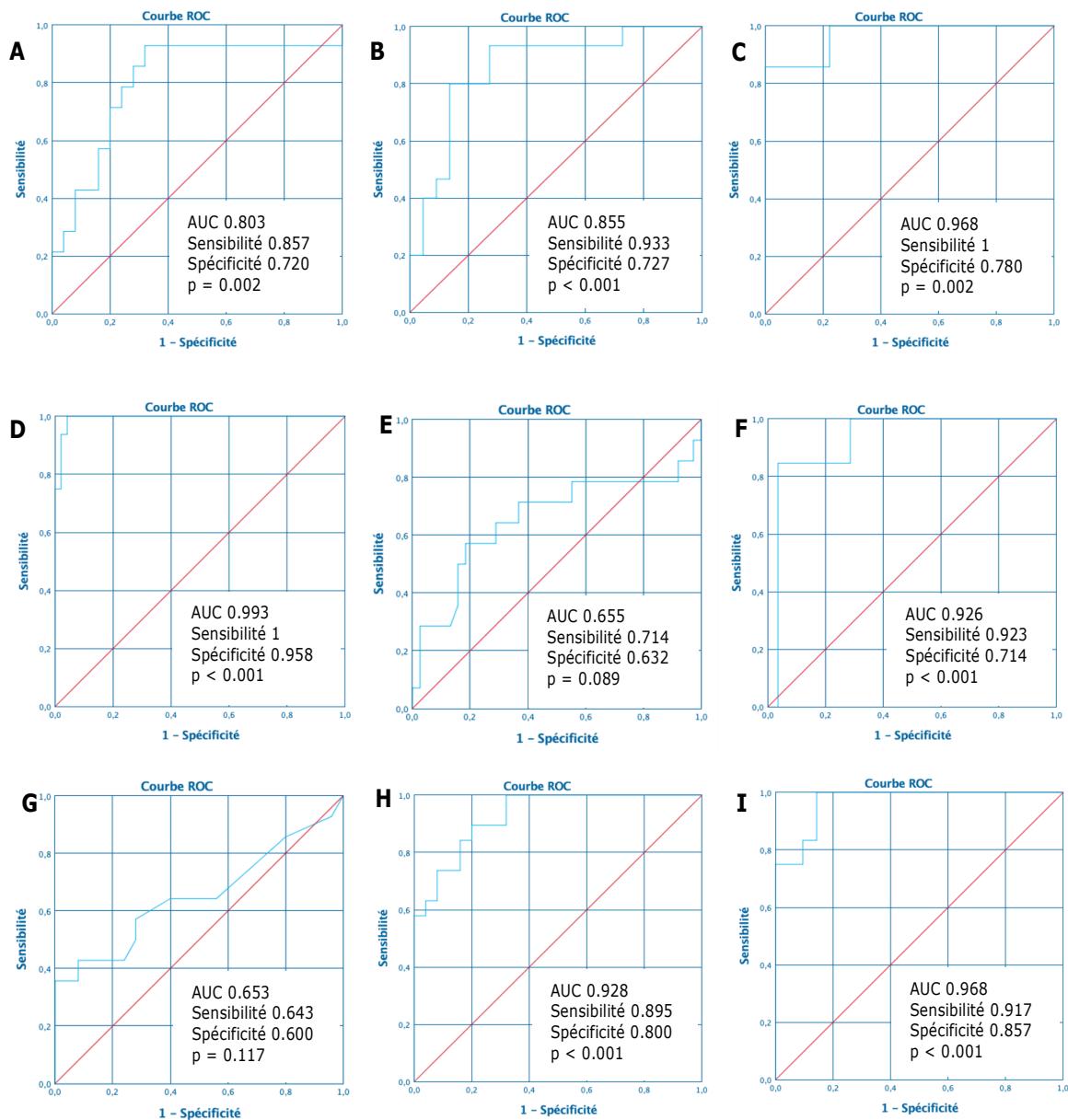


Figure 3. Courbes ROC des taux de testostérone/inhibine B/AMH chez les patients atteints d'un déficit

gonadotrope et chez les patients contrôles au cours des différentes périodes d'étude.

- A.** Testostérone avant J4. **B.** AMH avant J4. **C.** Inhibine B avant J4. **D.** Testostérone pendant la minipuberté.
- E.** AMH pendant la minipuberté. **F.** Inhibine B pendant la minipuberté. **G.** Testostérone après J65. **H.** AMH après J65. **I.** Inhibine B après J65.

2.2.3. Diagnostic après la minipuberté

Après la période de minipuberté, la testostérone n'est plus utilisable dans le diagnostic de déficit gonadotrope alors que l'AMH et l'inhibine B restent nettement discriminantes avec des AUC respectivement à 0.928 ($p < 0.001$) et 0.968 ($p < 0.001$) (figures 3G et 3H).

Les seuils retenus pour orienter le diagnostic après cette période sont de 598 pmol/L d'AMH (sensibilité 89.5%, spécificité 80%) et 124.5 pg/mL d'inhibine B (sensibilité 91.7%, spécificité 85.7%).

DISCUSSION ET CONCLUSION

Cette étude descriptive multicentrique nous permet d'avoir un aperçu des circonstances diagnostiques des déficits gonadotropes découverts au cours de la première année de vie ainsi que des profils cliniques et biologiques des patients atteints.

Les patients présentant un hypogonadisme dans le cadre d'un panhypopituitarisme ont tendance à bénéficier d'explorations endocriniennes plus précocement que les patients présentant un hypogonadisme isolé ou que les patients contrôles du fait de l'association des signes d'hypogonadisme aux autres symptômes de déficit hypophysaire tels que l'ictère ou les hypoglycémies.

Le principal signe d'appel dans cette étude était la présence d'un micropénis, retrouvé chez 90.4% des patients de l'étude, loin devant la cryptorchidie, présente chez seulement 46.9% des patients. Cette différence est notamment retrouvée dans la population contrôle où 72.5% des patients présentent un micropénis et seulement 42.5% une cryptorchidie alors qu'il est clairement établi dans la littérature que la prévalence de la cryptorchidie est nettement supérieure à celle du micropénis en population générale (respectivement 1 à 4% (21,22) et 1.5/10 000 naissances masculines (25)).

Dans les populations déficitaires, la cryptorchidie semble largement représentée avec une prévalence de 49.33% pour une prévalence généralement estimée autour de 30% des patients présentant un déficit gonadotrope (8,10).

Cette observation nous amène à supposer que, possiblement du fait de sa prévalence moindre, la présence d'un micropénis chez un nouveau-né ou un nourrisson amène plus sûrement les médecins à orienter leur patient vers un endocrinologue pédiatre que la présence d'une cryptorchidie isolée.

Par ailleurs, cette étude ne met pas en évidence de différence significative entre les volumes testiculaires présentés par les patients déficitaires et les patients contrôles. Ces volumes sont concordants avec les volumes testiculaires rapportés dans la littérature à savoir 0.20-0.25 cm³ à la naissance pour un enfant à terme (12,14), augmentant jusqu'à 0.50 cm³ au cours de la minipuberté (2).

Sur le plan étiologique, cette cohorte contient 26% de patients présentant un panhypopituitarisme, 39% de patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé et 35% de patients contrôles.

Le seuil de 1 ng/mL de testostérone au cours de la minipuberté a été choisi pour classer les patients dans les groupes de déficit gonadotrope devant l'absence de patients normaux avec une testostérone inférieure à cette valeur dans les différentes études menées chez des patients sains au cours de la minipuberté (12,14,34). La répartition entre les déficits gonadotropes isolés et multiples s'explique par des prévalences très différentes entre ces deux pathologies à savoir 1/5000 pour les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (35) et 1/16 000 voire 1/26 000 pour les panhypopituitarismes congénitaux (36).

Parmi les patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé, 64.22 % présentent un syndrome de Kallmann. Cette proportion concorde également avec la littérature, estimant à deux tiers des patients présentant un déficit gonadotrope isolé les patients atteints d'un syndrome de Kallmann (37).

Les analyses complémentaires réalisées au sein du groupe hypogonadisme hypogonadotrope renforcent l'homogénéité de ce groupe avec des profils cliniques et biologiques comparables chez les patients ayant un déficit gonadotrope prouvé génétiquement et ceux n'ayant pas de diagnostic génétique ainsi que chez les patients cryptorchides et non cryptorchides. Cette

dernière comparaison permet d'établir la cryptorchidie comme une conséquence de l'hypogonadisme et non comme une cause des perturbations du bilan hormonal.

Sur le plan biologique, la population contrôle est représentative de la population générale avec des valeurs de testostérone, d'inhibine B et d'AMH comparables aux valeurs décrites dans la littérature.

En effet, le pic de testostérone au cours de la minipuberté dans notre groupe contrôle est à 4.67 nmol/L [2.37-14.22] alors qu'il est décrit à 4.02 nmol/L [1.83-6.54] par Andersson et Al dans une étude réalisée sur 15 nouveaux nés garçons normaux (38).

Les valeurs d'AMH retrouvées chez la population contrôle dans l'étude au cours des premiers jours de vie, lors de la minipuberté et après 65 jours de vie sont respectivement de 375 pmol/L [134.91-887.3], 651.6 pmol/L [93.98-1554.65] et 916 pmol/L [399.8-2291.6]. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés par Guibourdenche et Al (39) dans une étude réalisée sur 48 nouveaux nés garçons sains, retrouvant des valeurs d'AMH entre J1 et J30 à 407.8 pmol/L [169.7-884.1], lors de la minipuberté à 630.3 pmol/L [333.7-1233.5] et après 3 mois de vie à 889.1 pmol/L [480.6-1404.6].

De la même manière, l'inhibine B à la naissance chez les patients contrôles de cette étude est à 176 pg/mL [111.6-249.6] alors qu'elle est décrite à 140 pg/mL [87-243] selon Andersson et Al (38) et 238 pg/mL [140-362] selon le modèle établi par Kelsey et Al (40) à partir des données de 709 études sur le sujet. La valeur en cours de minipuberté dans l'étude est autour de 252.1 pg/mL [109.8-443] alors qu'elle est rapporté entre 270 pg/mL et 361 pg/mL [254-513] dans la littérature (38,40). Sa valeur entre 65 jours de vie et un an est de 251.5 pg/mL [136.85-514.5] alors que la médiane à 9 mois selon Andersson et Al est de 262 pg/mL [126-501].

Les valeurs d'AMH et d'inhibine B des groupes présentant un déficit gonadotrope sont elles aussi concordantes avec la littérature avec, par exemple pour le groupe panhypopituitarisme des valeurs d'AMH et d'inhibine B pendant la minipuberté respectivement à 325 pmol/L [115.65-917.35] et 68.35 pg/mL [24.6-498.7], concordantes avec l'étude de Braslavsky et Al menée sur 27 garçons entre 0 et 6 mois atteints de panhypopituitarisme retrouvant des valeurs d'AMH à 461 ± 236 pmol/L et d'inhibine B à 69.6 ± 42 pg/mL (34).

Les patients inclus dans cette étude sont donc représentatifs des différentes populations dont ils sont issus, rendant les résultats présentés généralisables à l'ensemble de ces populations. Ainsi, chez un nouveau-né masculin présentant une anomalie mineure des organes génitaux externes, la réalisation d'un bilan hormonal très précoce, avant le quatrième jour de vie, permet déjà d'orienter le diagnostic avec une forte valeur prédictive de déficit gonadotrope devant l'association d'une testostérone < 2.25 nmol/L (Se 85.7%, Sp 72%), d'AMH < 147.9 pmol/L (Se 93.3%, Sp 72.7%) et d'inhibine B < 86 pg/mL (Se 100%, Sp 78%).

Au cours de la minipuberté, le diagnostic est principalement réalisé par le dosage des gonadotrophines et de la testostérone avec des valeurs indosables ou très faibles pour les groupes déficitaires contre des valeurs de FSH à 1.75 UI/L [0.67-4.73], de LH à 4.2 UI/L, [1.37-12.89] et de testostérone à 4.67 nmol/L [2.37-14.22] pour le groupe contrôle ($p < 0.001$). L'inhibine B peut toutefois elle aussi aider au diagnostic avec une forte suspicion de déficit gonadotrope pour une valeur inférieure à 106.5 pg/mL (Se 92.3%, Sp 71.4%, $p < 0.001$).

L'absence de mise en évidence d'une différence significative entre les taux d'AMH chez les patients présentant un déficit gonadotrope et les patients contrôles au cours de la minipuberté s'explique possiblement par un important chevauchement entre les valeurs extrêmes d'AMH

du groupe contrôle (5^{ème} percentile 93.98 pmol/L) et du groupe panhypopituitarisme (95^{ème} percentile : 917.35 pmol/L).

Après la minipuberté, le diagnostic de déficit gonadotrope est généralement plus difficile à établir du fait de la quiescence de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique rendant indosables les gonadotrophines et la testostérone.

Les valeurs de FSH et de LH retrouvées dans le groupe contrôle dans cette étude (FSH 0.7 UI/L [0.22-3.23] et LH 0.8 UI/L [0.1-7.39]) s'expliquent par les seuils choisis pour étudier la minipuberté (entre 15 jours et 65 jours de vie), rendant possible l'inclusion dans le groupe post minipuberté de patients ayant encore un axe hypothalamo-hypophyso-gonadique partiellement actif. Toutefois, les taux de testostérone, déjà effondrés à partir de 65 jours de vie renforcent le choix de ce seuil assez précoce pour étudier la minipuberté à la période d'activité maximale de l'axe gonadotrope.

L'AMH et l'inhibine B permettent d'orienter le diagnostic de déficit gonadotrope après la minipuberté pour des valeurs inférieures à 598 pmol/L d'AMH (Se 89.5%, Sp 80% ; p < 0.001) et 124.5 pg/mL d'inhibine B (Se 91.7%, Sp 85.7% ; p < 0.001).

Ainsi, la mise en évidence d'une anomalie des organes génitaux externes d'un nouveau-né garçon doit faire rechercher très précocement un déficit gonadotrope du fait de sa prévalence et du risque d'atteinte hypophysaire associée. La réalisation d'un bilan hormonal dès les premiers jours de vie permet d'orienter le diagnostic, qui sera confirmé lors de la minipuberté. En cas de mise en évidence tardive d'un micropénis ou d'une cryptorchidie après la minipuberté, un dosage d'AMH et d'inhibine B pourra permettre d'orienter le diagnostic vers la présence d'un déficit gonadotrope sous-jacent ou non.

BIBLIOGRAPHIE

1. Renault CH, Aksela L, Wøjdemann D, Hansen AB, Jensen RB, Juul A. Minipuberty of human infancy – A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development? *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 30 juin 2020;25(2):84-91.
2. Grinspon RP, Rey RA. Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(2):81-92.
3. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology.* janv 2013;1(1):3-16.
4. Aksela L, Sørensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, et al. Changes in Anti-Müllerian Hormone (AMH) throughout the Life Span: A Population-Based Study of 1027 Healthy Males from Birth (Cord Blood) to the Age of 69 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2010;95(12):5357-64.
5. Kuri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73-80.
6. Van Der Horst HJR, De Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr.* avr 2017;176(4):435-41.
7. Hutson JM, Southwell BR, Li R, Lie G, Ismail K, Harisis G, et al. The Regulation of Testicular Descent and the Effects of Cryptorchidism. *Endocr Rev.* 1 oct 2013;34(5):725-52.
8. Kuri-Hänninen T, Koskenniemi J, Dunkel L, Toppari J, Sankilampi U. Postnatal Testicular Activity in Healthy Boys and Boys With Cryptorchidism. *Front Endocrinol.* 23 juill 2019;10:489.
9. Corbier P, Dehennin L, Castanier M, Mebazaa A, Edwards DA, Roffi J. Sex Differences in Serum Luteinizing Hormone and Testosterone in the Human Neonate during the First Few Hours after Birth*. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1990;71(5):1344-8.
10. Varimo T, Hero M, Laitinen EM, Miettinen PJ, Tommiska J, Känsäkoski J, et al. Childhood growth in boys with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatr Res.* mai 2016;79(5):705-9.
11. Clarkson J, Herbison AE. Hypothalamic control of the male neonatal testosterone surge. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 19 févr 2016;371(1688):20150115.
12. Busch AS, Ljubicic ML, Upniers EN, Fischer MB, Rakett LL, Frederiksen H, et al. Dynamic Changes of Reproductive Hormones in Male Minipuberty: Temporal Dissociation of Leydig and Sertoli Cell Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 mai 2022;107(6):1560-8.
13. Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylor MRH, Holland CV, Kelnar CJH. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone: *Inhibin B in boys.* *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2002;56(2):215-21.

14. Chin HB, Kelly A, Adgent MA, Patchel SA, James K, Vesper HW, et al. Reproductive Hormone Concentrations and Associated Anatomical Responses: Does Soy Formula Affect Minipuberty in Boys? *J Clin Endocrinol Metab.* 18 août 2021;106(9):2635-45.
15. Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Wohlfahrt-Veje C, Löyttyniemi E, Skakkebaek NE, Juul A, et al. Postnatal Changes in Testicular Position Are Associated With IGF-I and Function of Sertoli and Leydig Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2018;103(4):1429-37.
16. Stoupa A, Samara-Boustani D, Flechtner I, Pinto G, Jourdon I, González-Briceño L, et al. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Infusion of Recombinant Human Gonadotropins for Congenital Micropenis during Early Infancy. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(2):103-10.
17. Kubini K, Zachmann M, Albers N, Hiort O, Bettendorf M, Wölflé J, et al. Basal Inhibin B and the Testosterone Response to Human Chorionic Gonadotropin Correlate in Prepubertal Boys¹. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2000;85(1):134-8.
18. Hildorf S, Dong L, Thorup J, Clasen-Linde E, Yding Andersen C, Cortes D. Sertoli Cell Number Correlates with Serum Inhibin B in Infant Cryptorchid Boys. *Sex Dev.* 2019;13(2):74-82.
19. Kato T, Mizuno K, Matsumoto D, Nishio H, Nakane A, Kurokawa S, et al. Low Serum Inhibin B/Follicle-Stimulating Hormones and Anti-Müllerian Hormone/Follicle-Stimulating Hormones Ratios as Markers of Decreased Germ Cells in Infants with Bilateral Cryptorchidism. *J Urol.* mars 2022;207(3):701-9.
20. Pierik FH, Deddens JA, Burdorf A, Keizer-Schrama SMPFDM, Jong FHD, Weber RFA. The hypothalamus-pituitary-testis axis in boys during the first six months of life: a comparison of cryptorchidism and hypospadias cases with controls. *Int J Androl.* oct 2009;32(5):453-61.
21. Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I, Bérard E, Mas JC, Bornebush L, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France: Study on the prevalence and risk factors of cryptorchidism. *Int J Androl.* oct 2011;34(5pt2):e499-510.
22. Barthold JS, González R. The Epidemiology of Congenital Cryptorchidism, Testicular Ascent and Orchiopexy. *J Urol.* déc 2003;170(6):2396-401.
23. Nihal H, Selim K. Micropenis: Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(4):217-23.
24. Anderson CC, Kapoor S, Mark TE, éditeurs. The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers. Twenty-third edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024.
25. Johannsen TH, Main KM, Ljubicic ML, Jensen TK, Andersen HR, Andersen MS, et al. Sex Differences in Reproductive Hormones During Mini-Puberty in Infants With Normal and Disordered Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2018;103(8):3028-37.

26. Vizeneux A, Hilfiger A, Bouligand J, Pouillot M, Brailly-Tabard S, Bashamboo A, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism during childhood: presentation and genetic analyses in 46 boys. *PLoS One*. 2013;8(10):e77827.
27. Adan L, Lechevalier P, Couto-Silva AC, Boissan M, Trivin C, Brailly-Tabard S, et al. Plasma inhibin B and antimüllerian hormone concentrations in boys: discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional pubertal delay. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. nov 2010;16(11):CR511-517.
28. Christiansen P, Andersson A, Skakkebaek N, Juul A. Serum inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism. *Eur J Endocrinol*. 1 juill 2002;147(1):95-101.
29. Hamdi SM, Almont T, Galinier P, Mieusset R, Thonneau P. Altered secretion of Sertoli cells hormones in 2-year-old prepubertal cryptorchid boys: a cross-sectional study. *Andrology*. juill 2017;5(4):783-9.
30. Suomi AM, Main KM, Kaleva M, Schmidt IM, Chellakooty M, Virtanen HE, et al. Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2006;91(3):953-8.
31. Matuszczak E, Hermanowicz A, Debek W, Oksiuta M, Dzienis-Koronkiewicz E, Zelazowska-Rutkowska B. Serum AMH concentration as a marker evaluating gonadal function in boys operated on for unilateral cryptorchidism between 1st and 4th year of life. *Endocrine*. avr 2012;41(2):334-7.
32. Ahmed W, Pahwa D, Jalal A, Takalloo A, Ganta V, Zenebe A, et al. Abstract #1407524: Endocrinopathies in Rubinstein Taybi Syndrome (RTS). *Endocr Pract*. mai 2023;29(5):S43.
33. Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome Borjeson Forssman Lehman [Internet]. 2021. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/borjeson_forssman_lehman-final.pdf
34. Braslavsky D, Grinspon RP, Ballerini MG, Bedecarrás P, Loretí N, Bastida G, et al. Hypogonadotropic Hypogonadism in Infants with Congenital Hypopituitarism: A Challenge to Diagnose at an Early Stage. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(5):289-97.
35. Roze C, Touraine P, Leger J, De Roux N. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. *Ann Endocrinol*. mars 2009;70(1):2-13.
36. Castets S, Thomas-Teinturier C, Villanueva C, Saveanu A, Coutant R, Léger J, et al. Diagnostic et prise en charge du déficit hypophysaire congénital en pédiatrie. *Perfect En Pédiatrie*. déc 2022;5(4):279-87.
37. Wang Y, Gong C, Qin M, Liu Y, Tian Y. Clinical and genetic features of 64 young male paediatric patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2017;87(6):757-66.

38. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, et al. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 1998;83(2):675-81.
39. Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, et al. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human foetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endocrinol.* déc 2003;211(1-2):55-63.
40. Kelsey TW, Miles A, Mitchell RT, Anderson RA, Wallace WHB. A Normative Model of Serum Inhibin B in Young Males. Handelsman DJ, éditeur. PLOS ONE. 14 avr 2016;11(4):e0153843.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Flow chart	11
Figure 2. Comparaison des taux de testostérone, d'AMH et d'inhibine B chez les patients atteints d'un panhypopituitarisme, d'un hypogonadisme hypogonadotrope isolé et les patients contrôles avant le quatrième jour de vie, au cours de la minipuberté et après 65 jours de vie	22
Figure 3. Courbes ROC des taux de testostérone/inhibine B/AMH chez les patients atteints d'un déficit gonadotrope et chez les patients contrôles au cours des différentes périodes d'étude.	25

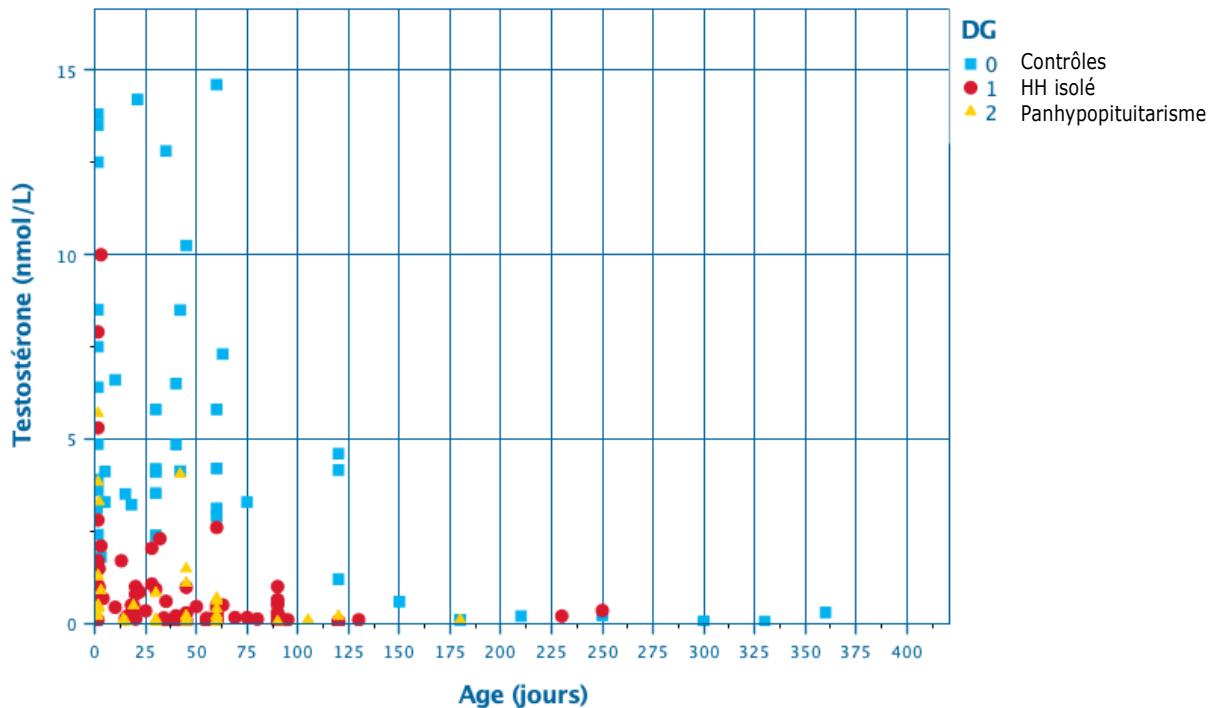
LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Comparaison des profils cliniques et biologiques des patients présentant un déficit gonadotrope prouvé génétiquement et non prouvé génétiquement	17
Tableau II - Comparaison des profils cliniques et biologiques des patients présentant une cryptorchidie dans le cadre de leur hypogonadisme hypogonadotrope et des patients présentant un déficit gonadotrope isolé sans cryptorchidie	17
Tableau III - Description clinique des populations étudiées.	19
Tableau IV - Comparaison des profils biologiques avant le quatrième jour de vie	23
Tableau V - Comparaison des profils biologiques au cours de la minipuberté	23
Tableau VI - Comparaison des profils biologiques après 65 jours de vie	23

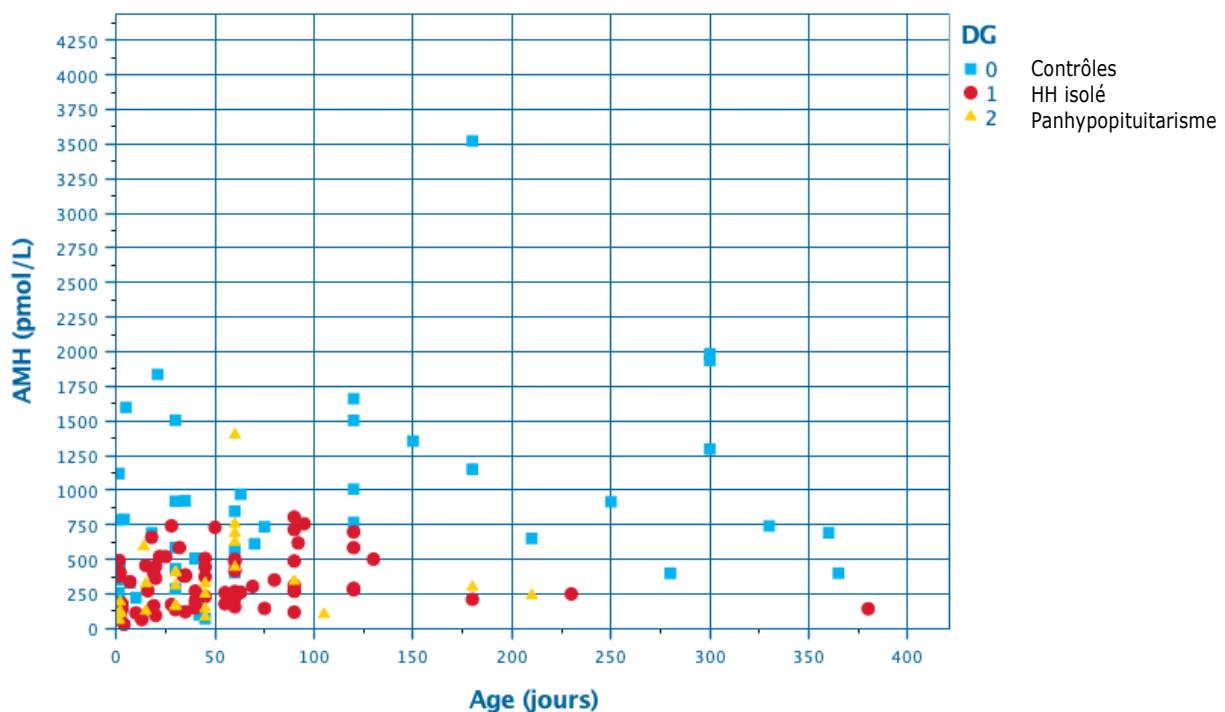
TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	D
INTRODUCTION	4
MÉTHODES	10
RÉSULTATS	15
1. Description clinique	15
1.1. Présentation des populations étudiées	15
1.2. Comparaison des profils cliniques des populations	18
2. Description biologique	20
2.1. Comparaison des profils biologiques des populations	20
2.1.1. Profils biologiques avant le quatrième jour de vie	20
2.1.2. Profils biologiques au cours de la minipuberté	21
2.1.3. Profils biologiques après la minipuberté	21
2.2. Courbes ROC et diagnostic de déficit gonadotrope	24
2.2.1. Diagnostic avant le quatrième jour de vie	24
2.2.2. Diagnostic au cours de la minipuberté	24
2.2.3. Diagnostic après la minipuberté	26
DISCUSSION ET CONCLUSION	27
BIBLIOGRAPHIE.....	32
LISTE DES FIGURES	36
TABLE DES MATIERES	38
ANNEXES.....	I

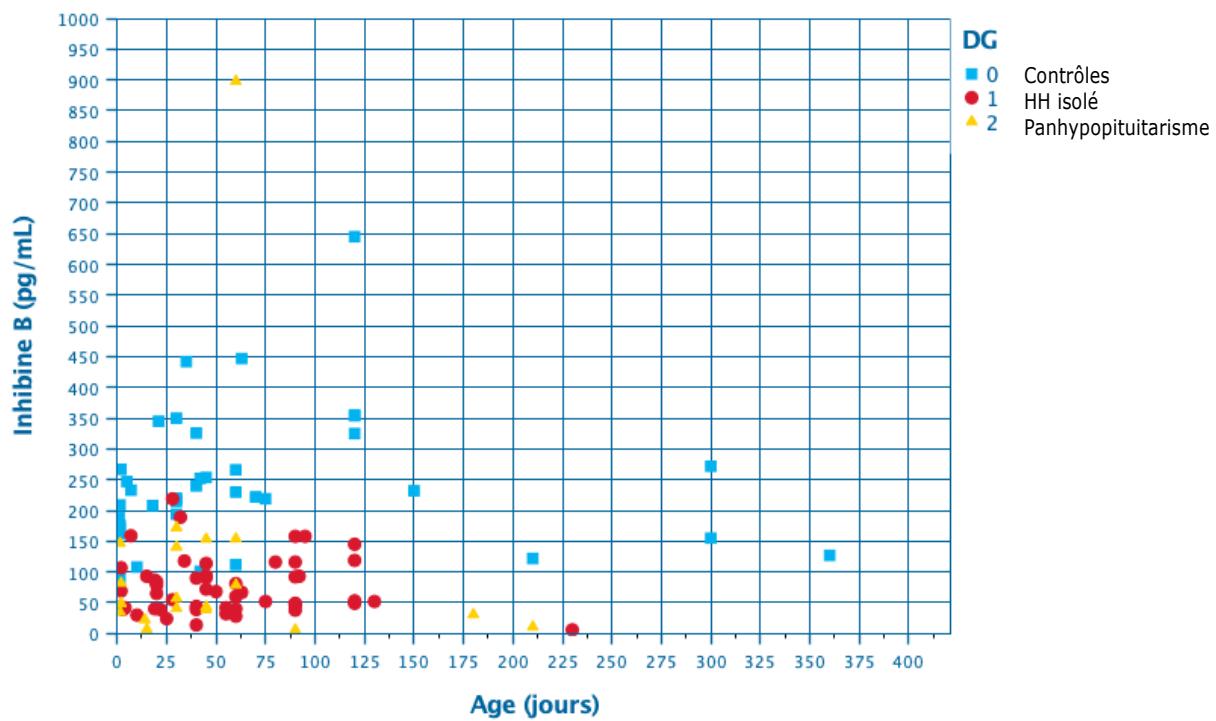
ANNEXES



Annexe I. Répartition des valeurs de testostérone au cours de la première année de vie chez les patients atteints d'un panhypopituitarisme, d'un hypogonadisme hypogonadotrope isolé et chez les patients contrôles.



Annexe II. Répartition des valeurs d'AMH au cours de la première année de vie chez les patients atteints d'un panhypopituitarisme, d'un hypogonadisme hypogonadotrope isolé et chez les patients contrôles.



Annexe III. Répartition des valeurs d'inhibine B au cours de la première année de vie chez les patients atteints d'un panhypopituitarisme, d'un hypogonadisme hypogonadotrope isolé et chez les patients contrôles.

Diagnostic du déficit gonadotrope du garçon avant l'âge d'un an.

Introduction. L'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) est une pathologie rare qui peut entraîner une anomalie mineure de développement des organes génitaux externes (OGE) chez le garçon (cryptorchidie, micropénis). Son diagnostic peut alors être effectué pendant la minipuberté, période d'activation transitoire de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique du nouveau-né, devant un défaut d'ascension de la testostérone. Les objectifs de cette étude sont de décrire une cohorte de nourrissons présentant un HH, de la comparer à un groupe de patients contrôles présentant une anomalie mineure des OGE et d'identifier des marqueurs biologiques d'HH qui permettent d'en faire le diagnostic notamment en dehors de la minipuberté.

Matériel et méthodes. Cette étude est une étude rétrospective, non interventionnelle et descriptive menée à partir des données de 115 nourrissons garçons, ayant consulté avant l'âge d'un an aux CHU d'Angers, Bicêtre, Lyon, Marseille, Nantes ou Rennes pour un micropénis ou une cryptorchidie. Les patients ont été répartis en trois groupes : panhypopituitarisme, HH isolé et contrôles.

Résultats. Les patients présentant un HH isolé ou intégré dans un panhypopituitarisme présentent un micropénis plus sévères que les patients contrôles ($p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence de volume testiculaire ni dans l'incidence de la cryptorchidie. Biologiquement, les patients HH présentent des taux de testostérone, d'AMH et d'inhibine B significativement inférieurs à ceux des patients contrôles dès les premiers jours de vie. Ainsi, un bilan réalisé avant J4 retrouvant une valeur de testostérone $< 2.25 \text{ nmol/L}$ (Se 85.7%, Sp 72%), d'AMH $< 147.9 \text{ pmol/L}$ (Se 93.3%, Sp 72.7%) et d'inhibine B $< 86 \text{ pg/mL}$ (Se 100%, Sp 78%) oriente fortement vers un HH. Au cours de la minipuberté, l'association de gonadotrophines indosables, d'une testostérone $< 2.34 \text{ nmol/L}$ (Se 100%, Sp 95.8%) et d'inhibine B $< 106.5 \text{ pg/mL}$ (Se 92.3%, Sp 71.4%) signe le diagnostic d'HH. Après la minipuberté, des valeurs d'AMH $< 598 \text{ pmol/L}$ (Se 89.5%, Sp 80%) et d'inhibine B $< 124.5 \text{ pg/mL}$ (Se 91.7%, Sp 85.7%) sont fortement évocatrices d'HH.

Conclusion. Un micropénis ou une cryptorchidie doivent faire rechercher un HH sous-jacent. Un bilan hormonal très précoce avant le quatrième jour de vie permet d'orienter le diagnostic étiologique qui sera confirmé lors de la minipuberté. Après la minipuberté, si le diagnostic est plus difficile à établir, un dosage de l'AMH et de l'inhibine B permet toutefois d'orienter le diagnostic. Le repérage précoce d'un HH permet d'orienter le suivi et le traitement.

Mots-clés : hypogonadisme hypogonadotrope ; panhypopituitarisme ; micropénis ; cryptorchidie ; minipuberté ; AMH ; inhibine B.

Diagnosis of hypogonadism of the boy before the age of one year.

Introduction. Hypogonadotropic hypogonadism (HH) is a rare pathology that can lead to a minor abnormality in the development of the external genitalia in boys (cryptorchidism, micropenis). Its diagnosis can then be made during minipuberty, a period of transient activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of the newborn, in front of a defect in testosterone ascent. The objectives of this study are to describe a cohort of infants with HH, to compare it to a group of control with minor abnormality of the external genitalia and to identify biological markers of HH that can be used to diagnose it especially outside of minipuberty.

Materials and methods. This study is a retrospective, non-interventional and descriptive study conducted using data from 115 infant boys, who consulted before the age of one year at the CHU of Angers, Bicêtre, Lyon, Marseille, Nantes or Rennes for a micropenis or cryptorchidism. Patients were divided into three groups according to etiology (panhypopituitarism, isolated hypogonadotropic hypogonadism and controls).

Results. Patients with HH isolated or integrated into panhypopituitarism have more severe micropenis than control patients ($p < 0.001$). There was no difference in testicular volume or in the incidence of cryptorchidism. Biologically, HH patients have significantly lower levels of testosterone, AMH and inhibin B than control patients from the first days of life. Thus, a blood test carried out before the fourth day of life, finding testosterone $< 2.25 \text{ nmol/L}$ (Se 85.7%, Sp 72%), AMH $< 147.9 \text{ pmol/L}$ (Se 93.3%, Sp 72.7%) and inhibin B $< 86 \text{ pg/mL}$ (Se 100%, Sp 78%) strongly orient towards HH. During minipuberty, the combination of indosable gonadotropins, testosterone $< 2.34 \text{ nmol/L}$ (Se 100%, Sp 95.8%) and inhibin B $< 106.5 \text{ pg/mL}$ (Se 92.3%, Sp 71.4%) signals the diagnosis of HH. After minipuberty, AMH $< 598 \text{ pmol/L}$ (Se 89.5%, Sp 80%) and inhibin B $< 124.5 \text{ pg/mL}$ (Se 91.7%, Sp 85.7%) are strongly suggestive of HH.

Conclusion. Micropenis or cryptorchidism should look for an underlying HH. A hormonal assessment accomplished very early before the fourth day of life can guide the etiological diagnosis that will be confirmed during minipuberty. After minipuberty, if the diagnosis is more difficult to establish, a test for AMH and inhibin B can guide the diagnosis. Early identification of HH helps guide follow-up and treatment.

Keywords : hypogonadotropic hypogonadism ; panhypopituitarism ; micropenis ; cryptorchidism ; minipuberty ; AMH ; inhibin B.