

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Déficit hypophysaire congénital

Argumentaire

Centre de référence HYPO
Maladies rares d'origine hypophysaire

&

Centre de référence CRMERCD
Maladies endocriniennes de la croissance et du développement

Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence HYPO
(Maladies rares d'origine hypophysaire) et CRMERCD
(Maladies endocriniennes de la croissance et du développement).
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Déficit hypophysaire congénital.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence HYPO
([http://fr.ap-hm.fr>site>defhy](http://fr.ap-hm.fr/site/defhy)) et CRMERCD (<http://crmerc.aphp.fr/>)

Sommaire

Liste des abréviations	6
Préambule	8
Argumentaire	9
1 Argumentaire sur l'épidémiologie, le diagnostic clinique, radiologique et génétique.....	9
1.1 Epidémiologie	9
1.2 Orientation clinique	10
1.2.1 Signes de déficit hypophysaire.....	10
1.2.1.1 En période néonatale	10
1.2.1.1.1 Déficit somatotrope.....	11
1.2.1.1.2 Déficit thyrotrope.....	11
1.2.1.1.3 Déficit corticotrope	12
1.2.1.1.4 Déficit gonadotrope.....	12
1.2.1.1.5 Diabète insipide central	12
1.2.1.2 Chez l'enfant, et l'adolescent	12
1.2.1.2.1 Déficit somatotrope	12
1.2.1.2.2 Déficit thyrotrope.....	13
1.2.1.2.3 Déficit gonadotrope.....	13
1.2.1.2.4 Déficit corticotrope	15
1.2.1.2.5 Diabète insipide	15
1.2.1.3 Chez l'adulte	16
1.2.1.3.1 Déficit somatotrope.....	17
1.2.1.3.2 Déficit gonadotrope.....	17
1.2.1.3.3 Déficit thyrotrope.....	18
1.2.1.3.4 Déficit corticotrope	18
1.2.1.3.5 Diabète insipide	18
1.2.2 Signes extra-hypophysaires	19
1.3 Diagnostic hormonal	20
1.3.1 En période néonatale	20
1.3.1.1 Déficit somatotrope	20
1.3.1.2 Déficit thyrotrope	21
1.3.1.3 Déficit corticotrope :	21
1.3.1.4 Déficit gonadotrope	22
1.3.1.5 Diabète insipide.....	22
1.3.2 Chez l'enfant et l'adolescent	23
1.3.2.1 Evaluation hormonale biologique.....	23
1.3.2.1.1 Déficit somatotrope.....	23
1.3.2.1.2 Déficit thyrotrope.....	26
1.3.2.1.3 Déficit corticotrope	27
1.3.2.1.4 Déficit gonadotrope.....	28
1.3.2.1.5 Diabète insipide	29
1.3.3 Chez l'adulte	31
1.3.3.1 Evaluation hormonale biologique.....	31
1.3.3.1.1 Déficit somatotrope.....	31
1.3.3.1.2 Insuffisance thyrotrope congénitale.....	31
1.3.3.1.3 Insuffisance corticotrope congénitale	31
1.3.3.1.4 Insuffisance gonadotrope congénitale.....	32
1.4 Diagnostic radiologique	32
1.5 Analyses génétiques.....	64
1.5.1 Formes non syndromiques.....	64
1.5.1.1 Déficit isolé.....	64
1.5.1.1.1 Déficit somatotrope isolé	64
1.5.1.1.2 Déficit thyrotrope isolé	65
1.5.1.1.3 Déficit corticotrope isolé.....	65
1.5.1.1.4 Hypogonadisme hypogonadotrope congénital (IHHC).....	65

1.5.1.2 Déficit multiple.....	66
1.5.2 Formes syndromiques avec déficit hypophysaire isolé ou multiple (CPHD)	66
2 Argumentaire sur la prise en charge thérapeutique du déficit hormonal.....	75
2.1 Situations de base	75
2.1.1 Déficit GH	75
2.1.1.1 Professionnels impliqués, modalités administratives et réglementaires.....	75
2.1.1.1.1 Modalités administratives et réglementaires	75
2.1.1.1.2 Professionnels impliqués	75
2.1.1.2 Critères pour débiter le traitement en cas de déficit prouvé en hormone de croissance chez l'enfant.....	75
2.1.1.2.1 Indications.....	75
2.1.1.2.2 Contre-indications.....	77
2.1.1.3 Informations à donner aux patients et familles avant début du traitement chez l'enfant.....	78
2.1.1.4 Bilan pré-thérapeutique.....	78
2.1.1.5 Modalités pratiques du traitement chez l'enfant	79
2.1.1.5.1 Principes de la substitution hormonale par la somatropine (hormone de croissance).....	79
2.1.1.5.2 Dose, modalités des injections	79
2.1.1.5.3 Situations particulières.....	80
2.1.1.6 Surveillance et suivi du traitement chez l'enfant : clinique, biologique, radiologique	80
2.1.1.6.1 Efficacité clinique sur la croissance :.....	81
2.1.1.6.2 Efficacité clinique sur les autres paramètres :	82
2.1.1.6.3 Effets du traitement sur la cognition	82
2.1.1.6.4 Efficacité biologique.....	83
2.1.1.6.5 Analyse de l'âge osseux	83
2.1.1.7 Durée et critères d'arrêt du traitement chez l'enfant.....	84
2.1.1.7.1 La conduite à tenir en cas de réponse thérapeutique « insuffisante »	84
2.1.1.7.2 Effet du traitement par l'hormone de croissance chez l'enfant sur la taille adulte	85
2.1.1.8 Traitement par l'hormone de croissance à la phase de transition et chez l'adulte (TB)	86
2.1.1.8.1 Particularités liées au contexte de CPHD.....	87
2.1.1.9 Tolérance des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant et l'adulte (ou séparer enfant et adulte) (JCC, TB).....	88
2.1.1.9.1 Diabète et intolérance au glucose	88
2.1.1.9.2 Hypertension intracrânienne bénigne.....	88
2.1.1.9.3 Complications orthopédiques	88
2.1.1.9.4 Récurrence tumorale	88
2.1.1.9.5 Mortalité au long cours	88
2.1.1.9.6 Complication cardiovasculaire :	89
2.1.2 Déficit TSH	89
2.1.2.1 Quel traitement ?.....	89
2.1.2.2 Quelles posologies ?	89
2.1.2.3 Quelle surveillance et quels objectifs ?	89
2.1.3 Déficit gonadotrope	96
2.1.3.1 Prise en charge en période néonatale.....	96
2.1.3.2 Induction pubertaire chez la fille et traitement de la femme adulte	96
2.1.3.3 Induction pubertaire chez le garçon et traitement de l'homme adulte	98
2.1.3.4 Induction de la fertilité chez l'homme.....	99
2.1.4 Déficit ACTH.....	110
2.1.4.1 Quelle molécule ?	110
2.1.4.2 Quelle dose de substitution ?.....	111
2.1.4.3 Quel schéma de substitution ?.....	112
2.1.4.4 Quelle surveillance de la substitution hormonale ?	112
2.1.5 Diabète insipide	116
2.1.5.1 Stratégie thérapeutique de base.....	116
2.1.5.2 Quelle molécule ?	116
2.1.5.3 Quelle dose de substitution ?.....	117

2.1.5.3.1 Chez l'adulte	117
2.1.5.3.2 Posologies et voies d'administration chez le nouveau-né et le nourrisson	117
2.1.5.3.3 Risque et surveillance du traitement	117
2.1.5.4 Autres traitements du diabète insipide et cas particuliers.....	118
2.1.5.5 Alternatives à la desmopressine chez le nourrisson.....	118
2.1.5.6 L'adipsie hypernatrémique hypothalamique	119
2.1.6 Déficit en prolactine	126
2.2 Situations d'urgence	126
2.2.1 Déficit ACTH.....	126
2.2.1.1 Traitement de l'ISA.....	126
2.2.1.2 Prévention de l'ISA.....	127
2.2.2 Diabète insipide	127
2.3 Situations particulières (transition, grossesse, sujet âgé)	128
2.3.1 Transition.....	128
2.3.2 Grossesse	134
2.3.2.1 Désir de grossesse chez la femme.....	134
2.3.3 Personne âgée	144
2.3.3.1 En cas de déficit thyroïdienne	144
2.3.3.2 En cas de déficit corticotrope	145
2.3.3.3 En cas de déficit en GH	145
2.3.3.4 En cas de déficit gonadotrope	145
2.4 Education thérapeutique.....	149
2.5 Rôle des associations de patients	150
3 Argumentaire sur le dépistage, la prise en charge et le suivi des comorbidités et complications.....	153
3.1 Sur le plan neurologique.....	153
3.2 Sur le plan ophtalmologique	156
3.3 Sur le plan ORL	160
3.4 Sur le plan métabolique et cardiovasculaire.....	163
3.5 Sur le plan du métabolisme osseux.....	166
3.5.1 Déficit en hormone de croissance	167
3.5.2 Autres déficits	167
3.5.3 Stratégie proposée pour le dépistage	167
3.6 Sur le plan rééducatif et prise en charge neurocognitive	169
3.7 Sur le plan de l'insertion professionnelle et scolaire.....	170
3.7.1 Sur le plan de l'insertion scolaire.....	170
3.7.2 Sur le plan de l'insertion professionnelle.....	171
3.7.3 Sur le plan psychologique et de la qualité de vie	171
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	178
Annexe 2. Liste des participants	180
Références bibliographiques	184

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
ACTH	Adrénocorticotrophine, ou hormone corticotrope hypophysaire
ADH	Hormone anti-diurétique
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AGEFIPH	Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées
ALD	Affection de Longue Durée
AMH	Autorisation de Mise sur le Marché
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
AVP	Arginine-vasopressine, ou vasopressine, = hormone anti-diurétique (ADH)
CAMPS	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CGH-array	Puce d'hybridation génomique comparative
CECOS	Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humains
CMP	Centre Médico-Psychologique
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CPHD	Déficit hypophysaire combiné multiple (Combined Pituitary Hormone Deficiency)
DDAVP	Desmopressine (1-désamino-8-D-arginine vasopressine)
DHEA	Dehydroépiandrostérone
DMO	Densité Minérale Osseuse
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FIT	Fiche d'Information Thérapeutique
FSH	Hormone folliculo-stimulante
FO	Foyer de vie
GH	Hormone de croissance (Growth Hormone)
GHD	Déficit en hormone de croissance, ou déficit somatotrope (Growth Hormone Deficiency)
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone, aussi appelée LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
HbA1c	Hémoglobine glyquée
hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope
HHC	Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital
HSHC	Hémisuccinate d'hydrocortisone
IGF-I	Insuline-like Growth Factor – I

IGFBP3	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3
IM	Intra-musculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITEP	Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique
IV	Intraveineux
LH	Hormone lutéinisante
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Séquençage nouvelle génération (New Generation Sequencing)
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste / Oto-Rhino-Laryngologique
PAI	Plan d'Accueil Individualisé
PFMG 2025	Plan France Médecine Génomique 2025
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PSA	Antigène spécifique de la prostate (Prostate Specific Antigen)
rhCG	Hormone Chorionique Humaine Recombinante
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SDS	Standard Deviation Score
SEGPA	Sections d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
SOH	Syndrome Obésité-Hypoventilation
SC	Sous-cutané
T3L	Tri-iodotyronine libre
T4L	Thyroxine libre
TCG	Taille cible génétique. TCG fille = (taille père + taille mère - 13) / 2. TCG garçon = (taille père + taille mère +13) / 2
TSH	Thyréostimuline (Thyroid Stimulating Hormone)
TSHus	Thyréostimuline (Thyroid Stimulating Hormone) ultra-sensible
ULIS	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire
VC	Vitesse de Croissance

Préambule

Le PNDS sur le déficit hypophysaire congénital a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Le déficit hypophysaire, ou hypopituitarisme, est défini par une insuffisance de synthèse ou de sécrétion d'une ou de plusieurs hormones antéhypophysaires (hormone de croissance, TSH, ACTH, LH-FSH, prolactine), rarement associé à un diabète insipide (ADH). On parle de déficit hypophysaire isolé en cas d'atteinte d'une seule lignée hypophysaire, comme le déficit isolé en hormone de croissance ou le déficit gonadotrope isolé ou, de déficit hypophysaire combiné multiple en cas d'atteinte d'au moins deux lignées, et panhypopituitarisme en présence d'un déficit anté- et posthypophysaire. Les déficits hypophysaires combinés multiples (CPHD, de l'anglais combined pituitary hormone deficiency) comprennent le plus souvent un déficit somatotrope associé à un ou plusieurs autres déficits antéhypophysaires. Le panhypopituitarisme est le plus souvent acquis l'insuffisance ante-hypophysaire globale est le plus souvent congénitale, par anomalie lors du développement hypophysaire éventuellement associée à une anomalie développementale cérébrale (par exemple par défaut d'expression de facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse hypophysaire).

L'ocytocine, synthétisée dans l'hypothalamus, est libérée par la post-hypophyse. Les données sont actuellement insuffisantes dans la littérature concernant l'existence et les implications d'un éventuel déficit en ocytocine dans certaines formes de déficit hypophysaire congénital.

1 Argumentaire sur l'épidémiologie, le diagnostic clinique, radiologique et génétique

1.1 Epidémiologie

Le déficit hypophysaire congénital est une maladie rare dont les données épidémiologiques ne sont pas précises.

En période néonatale, les évaluations issues des données du dépistage du déficit thyéotrope (TSHD) a permis de rapporter une fréquence du TSHD isolé ou associé à d'autre(s) déficit (s) entre 1/16 000 à 1/20 000 aux Pays Bas et 1/31 000 à 1/160 000 au Japon (1,2) ; 78% des nouveaux nés dépistés présentaient un déficit hypophysaire multiple soit une prévalence autour de 1/26 000 pour les hypopituitarismes congénitaux multiples comprenant un déficit thyéotrope (3).

A l'âge adulte des études épidémiologiques d'hypopituitarisme en Espagne rapportent une prévalence des hypopituitarismes non acquis de 1/ 20 000 ce qui souligne la possibilité de développer un déficit hypophysaire constitutionnel au cours de la vie (4,5).

La prévalence du déficit somatotrope est très variable, historiquement décrite à 1/8000 naissances (6) plus récemment rapportée à 1/30 000 pour les déficit somatotropes s'inscrivant dans un CPHD, extrapolé d'après les données de suivi des déficit thyroïdienne dépistés à la naissance aux Pays Bas (3). Le déficit en hormone de croissance (GHD) représente le premier déficit diagnostiqué en cas de déficit multiple et le plus fréquent (85,8 % des patients) (7).

La prevalence du déficit gonadotrope isolé n'a pas été réévalué récemment. Pour les hommes elle a été déterminée à 1/4000 (8,9) et évaluée à 3 fois moins fréquente pour les femmes (10). Les déficits partiels ne sont pas pris en compte dans cette évaluation.

La prevalence des déficits corticotropes ou lactotrope isolés constitutionnels n'est pas rapportée.

Le diabète insipide est le déficit le plus rare parmi les déficits hypophysaires congénitaux et révélateur d'une malformation hypothalamique (7,11).

Les données de suivi de cohorte avec analyse génétique permettent de préciser de manière biaisée l'âge moyen du diagnostic de l'hypopituitarisme: néonatal (24%), dans l'enfance (28%), à la puberté (32%), à l'âge adulte (7,2%) (7). Les déficits hormonaux hypophysaires peuvent continuer à évoluer à l'âge adulte. Ce diagnostic est d'autant plus précoce qu'il existe une forme syndromique et un déficit hypophysaire multiple : l'âge moyen rapporté alors est de 4,9 ans vs. 10,2 ans dans le cas de déficit isolé en hormone de croissance non syndromique (11). Le déficit en ACTH précède rarement le GHD, mais peut apparaître plus de 10 ans après.

Les patients peuvent présenter des anomalies malformatives hypothalamo-hypophysaire dans 50 à 75% des cas de CPHD et 29% des cas de GHD congénital isolé (12), allant de l'hypoplasie ou aplasie hypophysaire (60% des patients) au syndrome d'interruption de la tige pituitaire (30 à 40 %) (7,11), des malformations cérébrales extra-hypophysaires comme la dysplasie septo optique (5 à 20%) ou des malformations extracérébrales plus rares (polydactylie, anomalie rénale..) (7,11).

1.2 Orientation clinique

1.2.1 Signes de déficit hypophysaire

1.2.1.1 En période néonatale

La présentation clinique d'un hypopituitarisme congénital est très variable selon qu'il s'agisse d'un déficit hypophysaire isolé ou multiple associé ou non à une forme syndromique (13). Les signes de déficit hypophysaire chez le nouveau-né sont peu spécifiques en dehors, chez le garçon, d'une atypie de développement des organes génitaux liée à un déficit gonadotrope (micropénis et/ou cryptorchidie) ou somatotrope profond (micropénis, hypoglycémies). Les signes devant orienter vers un hypopituitarisme sont la survenue d'hypoglycémies (pouvant

être isolées) (14), un ictère prolongé, une hypotonie, une somnolence inappropriée, des difficultés de succion, une mauvaise prise de poids, des pauses respiratoires ou des bradycardies, une instabilité hémodynamique, des infections récurrentes, des convulsions, ou une dysnatrémie (13,15). Le manque de spécificité sémiologique rend donc le diagnostic difficile. Ces signes d'appel ne doivent pas être négligés (16,17) et leur présence non expliquée chez un nouveau-né doit impérativement faire évaluer les fonctions hypophysaires de base et IRM cérébrale. L'association d'un micropénis +/- cryptorchidie et d'hypoglycémies répétées chez un nouveau-né doit faire suspecter fortement le diagnostic de déficit hypophysaire multiple. Parfois, les signes extra-hypophysaires (ligne médiane) permettent le diagnostic d'hypopituitarisme, grâce à la connaissance de leur association possible à une anomalie de développement hypophysaire. Il est important de noter que les difficultés d'accouchement (naissance par siège, mauvaise adaptation néonatale, naissance post-terme) peuvent être secondaires au déficit hypophysaire et non la cause de ce dernier (18).

1.2.1.1.1 Déficit somatotrope

La croissance fœtale est peu sensible à la GH, aussi, la taille à la naissance des nouveau-nés avec hypopituitarisme est normale, autour de – 1 DS par rapport à la taille moyenne des nouveau-nés sains (19). En période post-natale, le signe d'appel principal est la survenue d'hypoglycémies observées lors d'un déficit profond de sécrétion de GH ou lors d'un déficit corticotrope associé (19,20). De même, le micropénis peut être présent en cas de déficit isolé sévère en hormone de croissance ou par déficit gonadotrope associé (19,21). En cas de déficit sévère en GH, un net infléchissement statural peut être observé dès les premiers 6 mois de vie (22).

1.2.1.1.2 Déficit thyrotrope

La stratégie de dépistage choisie en France utilise un seuil d'alerte par une valeur élevée de la TSH ce qui exclut le dépistage de l'hypothyroïdie centrale (T4L basse et TSH inadaptée normale ou basse). Aussi, la connaissance des signes d'appel du déficit thyrotrope est indispensable (23,24). La sémiologie correspond à aux signes classiques d'hypothyroïdie congénitale sans goître et peut comprendre : une hypotonie, un ictère cytolytique persistant, une hypothermie, un enfant trop calme, des difficultés d'alimentation, un myxoedème, une macroglossie (25–28). Cependant les signes sont souvent pauvres voire même absents à la naissance (29) (du fait entre autres de la stimulation de la thyroïde fœtale par l'hCG) (28). Le déficit thyrotrope doit donc être recherché systématiquement en cas de suspicion de déficit hypophysaire multiple (hypoglycémies, micropénis), et/ou de signes d'appels extra-hypophysaires (surdité, anomalies cranio-faciales, anomalies à l'IRM), et/ou d'histoire familiale, même en l'absence de symptômes.

1.2.1.1.3 Déficit corticotrope

Les symptômes évocateurs de déficit corticotrope sont la survenue d'hypoglycémies récidivantes sans hyperinsulinisme (30), l'ictère cholestatique prolongé (par défaut de clairance des sels biliaires) (31,32), l'hyponatrémie de dilution sans hyperkaliémie (par levée d'inhibition de la synthèse et sécrétion d'ADH) et des antécédents de mortalité périnatale dans la famille (20).

1.2.1.1.4 Déficit gonadotrope

L'axe gonadotrope est physiologiquement actif *in utero*. Chez le garçon, cette activité *in utero* (qui a abouti à une production de testostérone et d'INSL3) contribue à la migration testiculaire jusqu'en situation intrascrotale et à la croissance de la verge : l'absence d'activité *in utero*, dans le cas d'un déficit gonadotrope congénital, peut entraîner des signes cliniques néonataux (Bouvattier 2011) : micropénis (doi :10.1001/archpediatrics.2010.223) et/ou une cryptorchidie bilatérale et/ou d'un petit volume testiculaire (33,34), ou exceptionnellent hypospade (35).

Chez la fille, *in utero*, les ovaires n'ont pratiquement pas d'activité de production hormonale. Il n'y a pas de signes cliniques néonataux de carence en stéroïdes gonadiques (10,33).

1.2.1.1.5 Diabète insipide central

Très rare en période néonatale, le DI central et plus souvent l'hypernatrémie neurogène doit être évoqué en présence d'une polyurie inadaptée dans un contexte malformatif cérébral (holoprocéphalie, dysplasie septo-optique ou anomalies de ligne médiane), ou de diarrhée néonatale (ref PCSK1). La polyurie se manifeste de manière décalée à partir de 2 à 3 semaines de vie. La polyurie (> 150 ml/kg/j) est toutefois difficilement rapportée, la sémiologie d'appel étant alors une absence de prise de poids, une hypernatrémie, une déshydratation, des épisodes fébriles inexplicés (36) ou le plus souvent une hypernatrémie de découverte fortuite (37). Cette polyurie est réversible à l'administration prudente d'AVP (cf thérapeutique) Le DI peut être sous-estimé en cas d'association à un déficit corticotrope (par levée d'inhibition de la synthèse et sécrétion d'ADH) (38) et apparaitre à l'instauration de l'hydrocortisone. Le DI peut par ailleurs être responsable d'un déficit somatotrope fonctionnel.

1.2.1.2 Chez l'enfant, et l'adolescent

1.2.1.2.1 Déficit somatotrope

Le déficit somatotrope chez l'enfant doit être évoqué devant un retard statural (39) défini par :

- Un infléchissement statural : il est défini par une vitesse de croissance est inférieure à – 1 DS amenant à un changement de couloir de taille de plus de 0.5DS en 1 an. -

Deux tranches d'âge peuvent rendre l'interprétation des cinétiques de vitesse de croissance plus difficile :

- o Entre 2 et 4 ans la taille va se positionner progressivement dans son couloir de taille cible parentale (TCP)
- o après l'âge de 8-10 ans, dans un contexte de retard pubertaire simple, l'infléchissement pré-pubertaire physiologique est plus marqué.
- Une taille < -1,5 DS de la taille cible génétique
- Une taille < - 2 DS pour les références de tailles de la population dont est issu l'enfant
- Une absence d'accélération staturale (taille en DS < taille cible parentale), en présence d'une prise pondérale excessive ou d'une puberté évolutive

Plusieurs algorithmes de prédiction de croissance anormale (qui doit conduire à une évaluation médicale) ont été proposés : appliqués au diagnostic de post-hypophyse ectopique, leur spécificité dépasse 98%, mais leur sensibilité est au mieux de 50% (40). Ceci souligne que le diagnostic de déficit en hormone de croissance congénital doit également s'appuyer sur des signes diagnostiques non staturaux (40) comprenant des signes évocateurs d'autres déficits hypophysaires ou des signes extra-hypophysaires associés (cf chapitre 1.2.2)

Ces circonstances de diagnostic sont sensibles (elles sont rencontrées chez la plupart des enfants avec déficit hypophysaire), mais peu spécifiques si signes isolés (de nombreux enfants sans déficit hypophysaire peuvent présenter ces signes).

Elles conduisent à demander une évaluation hormonale hypophysaire et une IRM cérébrale au moindre doute (et à engager une démarche d'analyse étiologique du retard statural, non développée ici).

1.2.1.2.2 Déficit thyroïdienne

Les signes cliniques du déficit thyroïdienne dans le cadre d'un hypopituitarisme sont plus modérés que pour l'insuffisance thyroïdienne primaire.

Il peut s'agir d'un retard de croissance staturale, d'un surpoids, d'une asthénie, d'un retard neurocognitif, une surdité et de constipation (23).

1.2.1.2.3 Déficit gonadotrope

L'axe gonadotrope présente physiologiquement une activation transitoire dénommée minipuberté, de chronologie différente selon le sexe (cf. chapitre 1 .3.1) Son défaut d'expression lors d'un déficit gonadotrope n'aura pas de conséquence clinique chez les filles.

Chez le garçon, le défaut d'activation testiculaire médié par les gonadotrophines ne permettra pas de correction d'un micropénis, ni de migration testiculaire en cas de cryptorchidie.

Dans l'enfance, après la période des premiers mois de vie marqués par la mini-puberté, l'axe gonadotrope est physiologiquement peu actif.

Chez le garçon Le diagnostic de déficit gonadotrope s'appuie sur le défaut de développement des organes génitaux externes précédemment décrit :

Le micropénis est défini en fonction de courbes de référence selon l'âge et la population de référence (41–43). Le micropénis est présent dans 20 à 40 % des déficits gonadotropes profonds isolés ou associés à d'autres déficits hypophysaires, mais peut être absent dans les déficits gonadotropes partiels (44,45).

- la cryptorchidie est rapportée dans 10 à 50% des cas de déficits gonadotropes profonds, isolés ou associés à d'autres déficits antéhypophysaires (10,45,46). La valeur diagnostique de la cryptorchidie unilatérale est faible, sa persistance au-delà de l'âge de 6 mois se rencontre chez 1 % des garçons (47), et seule une minorité a un déficit gonadotrope congénital. La cryptorchidie bilatérale est présente chez 1/3 des garçons avec un déficit gonadotrope (48).

- La micro-orchidie (Longueur testiculaire < 15 mm ou volume < 1,1 ml) peut également correspondre à un déficit gonadotrope profond, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 91% (46)

- Exceptionnellement un hypospade (35).

Chez la fille, il n'y a pas de signe clinique ni biologique de carence de production hormonale ovarienne avant l'adolescence.

A l'adolescence :

A partir de l'adolescence, l'axe gonadotrope se réactive physiologiquement

Le retard pubertaire est le signe majeur de déficit gonadotrope : il est défini chez la fille par une absence de développement mammaire au-delà de l'âge de 13 ans, chez le garçon par une absence d'augmentation du volume testiculaire ≥ 4 ml (ou longueur > 25 mm) au-delà de l'âge de 14 ans.

Le diagnostic différentiel principal est le retard pubertaire simple, qui correspond à l'extrême de la courbe gaussienne de l'âge de début pubertaire. Les arguments en faveur d'un retard pubertaire simple sont la présence d'antécédents familiaux de retard pubertaire (deux fois plus fréquents que dans les déficits gonadotropes (46)), le sexe masculin (3% des garçons entre 14 et 15 ans ont un retard simple), l'absence de cryptorchidie ou de micropénis chez le

garçon, ou d'autres déficits hypophysaires ou formes syndromiques associés (cf chapitres 1.2.1.3 et 1.2.2). Le déficit gonadotrope devient l'étiologie prédominante à un âge plus avancé : le déficit gonadotrope touche environ 1 sujet masculin sur 10 000 (10). Il explique moins de 5% des cas des retards pubertaires entre 14 et 15 ans (49), et la grande majorité des cas au-delà de l'âge de 18 ans. Le diagnostic de déficit gonadotrope partiel est très difficile à l'adolescence, car la puberté débute mais ne s'achève pas : chez le garçon, le volume testiculaire « maximum » dépasse rarement 9 ml (50) justifiant la nécessité de poursuivre la surveillance clinique jusqu'à un stade de Tanner 5

- Chez la fille, la probabilité de retard pubertaire simple diminue progressivement entre 13 et 17 ans, les insuffisances ovariennes représentent pour cette tranche d'âge 25% des cas. Au-delà de 17 ans le déficit gonadotrope est majoritaire mais il est peu diagnostiqué car masqué par une prescription fréquente d'une contraception oestroprogestative avant cet âge) (49).

- Dans les deux sexes, le retard pubertaire peut s'associer à un infléchissement statural. Cette donnée auxologique a été discutée pour différencier un déficit gonadotrope isolé d'un retard pubertaire simple (infléchissement moins important voire absent si déficit gonadotrope isolé) sans avoir une bonne sensibilité ni spécificité (46). Les hypogonadismes centraux isolés ont en fin de croissance une envergure supérieure à la taille, et leur taille finale est conservée voire supérieure d'une DS à leur taille cible (10).

Les données de l'IRM cérébral peuvent parfois permettre d'amener au diagnostic lorsqu'il s'y associe une agénésie des bulbes olfactifs.

1.2.1.2.4 Déficit corticotrope

Dans les hypopituitarismes congénitaux, le déficit corticotrope peut être présente d'emblée ou apparaître secondairement. Le dépistage du déficit corticotrope clinique et biologique donc être régulier et systématiquement lors du suivi des enfants présentant un hypopituitarisme.

Les signes cliniques d'alerte seront essentiellement l'asthénie, la difficulté à maintenir un effort physique voire des symptômes d'hypoglycémie avec ou sans convulsions. L'insuffisance corticotrope doit être envisagée chez un enfant présentant une hyponatrémie sans hyperkaliémie ou des hypoglycémies inexplicables.

1.2.1.2.5 Diabète insipide

Le diabète insipide est secondaire à un défaut de synthèse de la vasopressine (AVP). Le signe d'appel sera donc une polyurie avec polydypsie ou plus rarement adipsie par atteinte hypothalamique. Le diabète insipide est habituellement présent dès le diagnostic de déficit

hypophysaire ; il apparaît rarement au cours du suivi d'un déficit hypophysaire congénital préalablement connu.

Le diabète insipide central est caractérisé par une polyurie hypotonique supérieure à 100-110 ml/kg/jour chez l'enfant jusqu'à 2 ans et 40-50 ml/kg/jour chez l'enfant plus âgé (> 2l/m2/jour). Les urines sont diluées, claires, insipides, hypo-osmolaires, c'est-à-dire que leur osmolalité est inférieure à 250 mosmol/kg d'eau alors que l'osmolarité sérique est > 300mOsm/kg.

La polyurie peut manquer en cas

de dilatation des voies urinaires compliquant une forme ancienne de diabète insipide en particulier chez l'enfant, notamment dans le syndrome de Wolfram ++

ou d'insuffisance corticotrope, la polyurie n'étant démasquée qu'après mise en place d'un traitement substitutif par l'hydrocortisone.++

Un interrogatoire minutieux doit rechercher la persistance nocturne de la polyurie après 3 ans, préciser le début et l'ancienneté des troubles, et le caractère éventuellement familial de ce dernier.

Le volume nyctéméral des boissons et de la diurèse doit être mesuré dont le nombre de changes nocturnes chez le petit enfant. Des signes de déshydratation, un éventuel globe vésical, des signes d'hyper- ou d'hypo-sécrétion hormonale hypophysaire, des troubles sensoriels (surdité, cécité), une dysmorphie seront recherchés. Un syndrome tumoral, des signes de granulomatose doivent être écartés en cas d'apparition secondaire (51–56).

L'adipsie hypernatrémique hypothalamique est une maladie hypothalamique rare caractérisée par une perte de soif en réponse à une hypernatrémie (> 150 mmol/l) et une hyperosmolarité (> 310 mOsmol/l) et accompagnée de diabète insipide. La physiopathologie est complexe comprenant une perturbation de l'osmorégulation du mécanisme de la soif, de la sécrétion d'arginine vasopressine et de la capacité de concentration urinaire rénale. Les pathologies neuro-développementales de l'enfant représentent 5 à 20% des causes d'adipsie hypernatrémique, notamment la dysplasie septo-optique (57–59). Les patients présentent d'autres dysfonctions hypothalamiques à explorer, notamment les troubles respiratoires (apnées obstructives, centrales ou hypoventilation), une obésité morbide (20 à 40%) et des troubles neuro-développementaux qui impactent fortement le pronostic.

1.2.1.3 Chez l'adulte

Chez l'adulte les causes génétiques de déficit hypophysaire sont minoritaires par rapport aux causes acquises, dominées par les causes tumorales directes (tumeurs hypothalamo-hypophysaires) ou indirectes (radiothérapie, chirurgie, inhibiteurs de checkpoint). Toutefois, les déficits hypophysaires congénitaux isolés ou combinés, apparaissant dans l'enfance ou à

la puberté, peuvent être diagnostiqués à l'âge adulte. Ces situations rares de retard au diagnostic sont associées à une absence de consultation médicale pédiatrique antérieure et/ou à une méconnaissance de la pathologie à l'âge adulte, avec souvent des difficultés socio-économiques (60). Dans une cohorte consécutive de 1213 patients, les déficits hypophysaires génétiques diagnostiqués chez l'adulte représentaient 7.2% des patients (7).

1.2.1.3.1 Déficit somatotrope

Un déficit isolé en hormone de croissance peut être diagnostiqué à l'âge adulte sur une petite taille. Le déficit isolé est exceptionnel à l'âge adulte et est le plus souvent associé à une insuffisance ante-hypophysaire multiple avec un impubérisme (61). Les autres symptômes associent asthénie, douleurs neuromusculaires, diminution de la résistance à l'effort de sévérité variable, la fonte musculaire au profit du tissu adipeux et une altération de la qualité de vie. La voix est souvent haut perchée (62). Une puberté plus tardive, une ménopause anticipée et une sexualité altérée sont également rapportés (63,64).

1.2.1.3.2 Déficit gonadotrope

Des formes partielles d'insuffisance gonadotrope idiopathique isolée peuvent être diagnostiquées à l'âge adulte.

Chez la femme, l'insuffisance gonadotrope se présente sous forme d'aménorrhée primaire, primo-secondaire ou secondaire 90 % des cas. Le développement mammaire est parfois normal, parfois absent (65). Parfois, le diagnostic des formes modérées est posé en présence d'une oligoménorrhée, une infertilité (liée à une anovulation alors que la sécrétion d'estradiol est normale) ou une ostéoporose (66).

Chez l'homme, une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité peuvent faire évoquer le diagnostic. Le développement pubertaire peut être variable suivant la profondeur et l'ancienneté de l'hypogonadisme.

Des formes sévères d'hypogonadisme isolé peuvent être diagnostiquées à l'âge adulte : un impubérisme complet (micropénis, volume testiculaire <4 ml, absence de développement musculaire, voix non muée, individu imberbe). Les signes cliniques associés sont une grande taille, une obésité gynoïde, une adipomastie, une fragilité osseuse et des troubles de l'humeur (67). Les formes partielles à phénotype plus modéré sont plus fréquentes : elles s'accompagnent d'une puberté spontanée parfois incomplète définie par un volume des testicules inférieur à 10 ml, une virilisation partielle et une gynécomastie (10,68).

Le diagnostic de syndrome de Kallman est le plus fréquent. Il est défini par l'association d'un déficit gonadotrope et d'une anosmie/hyposmie pour l'individu ou dans la famille. La variabilité phénotypique intra- et inter-familiale est forte. Les autres particularités cliniques associées peuvent orienter vers une cause génétique : syncinésies controlatérale d'imitation (5 à 15

% des cas), agénésie dentaire, fente labiale ou palatine, agénésie rénale unilatérale, surdité centrale ou une ataxie (69), ichtyose (rare mais pathognomonique du syndrome des gènes contigus). L'insuffisance gonadotrope dans le syndrome de Kallmann peut être spontanément réversible chez 15% des patients, surtout en présence d'une mutation de la voie de signalisation de la neurokinine (*TAC3/TACR3*) (70).

1.2.1.3.3 Déficit thyro trope

Les signes cliniques du déficit thyro trope dans le cadre d'un hypopituitarisme sont en général plus modérés que pour l'insuffisance thyroïdienne primaire, et peuvent dépendre de l'étiologie génétique (cf chapitre genetique). Les tableaux d'hypothyroïdie sévère sont rares (notamment parce que la fonction thyro trope n'est souvent que partiellement altérée) (28) .Ces tableaux sévères peuvent toutefois exister par exemple dans le cas de mutations de *TSH * responsable de déficit thyro trope profond (retard mental en l'absence de traitement, retard de croissance, myxoedème...) (23,71–73). Il peut s'agir dans les autres situations d'un surpoids ou d'une ob sitt  (74), d'un retard de croissance, d'une asthénie et de constipation sans retard mental (28,74–76). Le profil cognitif des patients avec un traitement précoce de l'hypothyroïdie centrale après dépistage néonatal est normal, avec cependant une diminution de la vitesse de traitement et plus de difficultés motrices que pour la fratrie (77).

Cependant il manque de données solides dans la littérature concernant le profil neurocognitif en cas d'hypothyroïdie centrale non traitée (77).

Les patients présentant un CPHD semblent avoir des scores de QI légèrement plus bas qu'en cas de déficit thyro trope isolé, tout en restant dans la norme. Ceci pourrait s'expliquer par la profondeur de l'hypothyroïdie (hypothyroïdie modérée à sévère plus fréquente en cas de CPHD que de TSHD isolé, 69% vs 37%), par les hypoglycémies néonatales, ou par l'atteinte cérébrale possiblement associée (77).

1.2.1.3.4 Déficit corticotrope

Les signes cliniques sont aspécifiques :

Asthénie, notamment matinale, à la fois physique et psychique, avec diminution de la force musculaire (parfois atrophie ou contracture) et de l'élan vital, pouvant aller jusqu'à la dépression,

Hypoglycémies,

Signes digestifs : perte de poids (78), douleurs abdominales fréquentes, les diarrhées plus rares. Les nausées et vomissements sont fréquents et secondaires à l'hyponatrémie (79).

Le phénotype peut associer une ob sitt , une pâleur, voire une anomalie de la pigmentation des cheveux (roux ou bruns) en cas de mutation de *POMC* (80) (cf chapitre génétique).

1.2.1.3.5 Diabète insipide

Le diabète insipide central est caractérisé chez l'adulte par une polyurie hypotonique >30 mL/kg/h (3 l/ 24h) Le tableau clinique du diabète insipide est identique au tableau pédiatrique et un syndrome tumoral, des signes de granulomatose ou de cancer doivent être systématiquement écartés.

1.2.2 Signes extra-hypophysaires

Les signes extra hypophysaires peuvent concerner le développement cérébral (holoprocéphalie, dysplasie septo-optique ou du corps calleux), cranio-facial (fente labio-palatine, incisive médiane unique ou agénésie des incisives latérales, sténose des sinus pyriformes), oculaire (microphthalmie, anophtalmie, rétinite, colobome irien ou rétinien), en fonction du mécanisme responsable et du moment de survenue pendant l'ontogenèse. D'autres malformations seront liées à une expression ubiquitaire des facteurs impliqués, tels que la présence d'une polydactylie lors des mutations de GLI2, d'anomalies de rotation de la tête et du cou lors des mutations de LHX3 (7,11,13,81,82), d'atteinte cardiaque (syndrome de CHARGE), rénale (syndrome de Kallman)

Tableau 1. Signes extra-hypophysaires possiblement associés au déficit hypophysaire (non exhaustif)

Signes possiblement associés au déficit hypophysaire (non exhaustif)	Rechercher * : references OMIM nombreuses
Anomalies oculaires Nystagmus sensoriel ou moteur, comportement visuel anormal à l'âge préverbal, baisse de vision objectivée à l'âge verbal Anophtalmie, microphthalmie, colobome, Sd d'Axenfeld-Rieger	MPHD, DSO, DI*
Anomalies de la ligne médiane Fente labiopalatine, hypotélorisme, sténose des sinus pyriformes Incisive médiane unique Anomalie corps calleux, septum pellucidum, cervelet Holoprosencéphalie	MPHD, DI*
Anomalies de rotation de la tête et du cou, anomalies vertébrales	MPHD (OMIM # 221750)
Macroorchidie	
Déficit auditif	TSHD/ IGFS1 (OMIM # 300888)
Déficit immunitaire	TSHD, MPHD * ACTHD, MPHD/ Syndrome de DAVID (OMIM# 615577)
Signes associés s'intégrant dans une forme syndromique Syncinésies controlatérales d'imitation, ataxie, surdité de perception, agénésie rénale, ichtyose	

Fente labiale ou palatine, agénésie dentaire, anomalie des extrémités	Hypogonadisme hypogonadotrope avec ou sans anosmie/hyposmie lié à l'X (OMIM# 308700)
Colobome oculaire avec ou sans microphthalmie associée, atteinte cardiaque, retard mental, atrésie choanale, anomalie des OGE et des oreilles, surdité, anomalie des nerfs craniens et du système nerveux central	Hypogonadisme hypogonadotrope avec ou sans anosmie/hyposmie* Syndrome de CHARGE (OMIM# 214800)
Insuffisance pancréatique exocrine, hypo/aplasie des ailes du nez, malformation ano-rectale,+/- cardiopathie, atteinte hépatique, hématologique	
Hamartome hypothalamique, polydactylie post axiale, imperforation anale	Syndrome de Johanson-Blizzard (OMIM # 243800)
Polydactylie postaxiale +/- anomalie faciale médiane sans holoprocencephalie	
Microcéphalie postnatale, atteinte de la substance blanche, cécité post-rétinienne et hydronephros	Syndrome de Pallister-Hall (OMIM # 146510)
	Syndrome de Culler-Jones (OMIM # 615849) Syndrome de Webb-Dattani (OMIM # 615926)

1.3 Diagnostic hormonal

1.3.1 En période néonatale

Dans les premières semaines voire lors les premiers mois de vie, la cinétique de sécrétion hormonale ne répond pas à un rythme circadien notamment par délai de mise en place de l'horloge interne (pas de cycle nycthéméral du cortisol et de l'ACTH ou cycle inversé) (83), et par la nécessité de processus adaptatifs à la vie extra-utérine (pic de TSH à 48h de vie) (84). Aussi, l'interprétation des dosages biologiques notamment en période néonatale immédiate ou chez l'enfant prématuré est délicate. Ainsi, le diagnostic d'hypopituitarisme repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques (imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire et cérébrale, bilan malformatif extra cérébral), voire génétiques.

1.3.1.1 Déficit somatotrope

Le diagnostic de déficit en hormone de croissance est difficile. Les tests de stimulation de la sécrétion de GH, requis pour confirmer un déficit somatotrope chez l'enfant et l'adulte, sont inappropriés avant l'âge de 6 mois et dangereux (19). La sécrétion de GH étant physiologiquement élevée la première semaine de vie, il s'agit d'une fenêtre importante pour le diagnostic de déficit en hormone de croissance. Le diagnostic de GHD par une mesure

basale de GH sur le papier buvard du dépistage néonatal (non réalisé en routine) ou lors d'un prélèvement sanguin, a été défini selon une valeur inférieure à 7 µg/L dans les 7 premiers jours de vie (sensibilité de 100% ; spécificité de 98%) (19); ce seuil a été abaissé à 5µg/L après ajustement à la variabilité des kits de dosage (85,86). Après les 2 premières semaines de vie, le seuil de GH basal n'est pas défini. L'absence de pic de GH lors d'une hypoglycémie spontanée est très peu spécifique, et n'est donc pas un bon test pour évaluer la fonction somatotrope (39).

Le diagnostic reposera donc sur un faisceau d'arguments : des hypoglycémies récidivantes (leur absence n'éliminant pas le diagnostic), la présence d'autres déficits, des facteurs de croissance IGF1 et IGFBP3 inférieurs à -2 DS (19,87–89) et des anomalies de la ligne médiane cliniques ou radiologiques (IRM). Des valeurs d'IGF1 et IGFBP3 dans la norme basse n'éliminent pas le diagnostic et doivent amener à poursuivre les explorations complémentaires (85,87). L'IRM cérébrale montrant l'anomalie de développement de la région HH, est bien souvent l'examen clé à cet âge.

1.3.1.2 Déficit thyroïdienne

Le diagnostic est affirmé en présence d'une inadéquation entre des valeurs d'hormones thyroïdiennes périphériques abaissées (T4 libre, T3 libre) et une mesure de TSH inadaptée (normale ou basse) (23,28). Ces valeurs seront à interpréter selon les références pour l'âge et pour la méthode de dosage (28,90). En cas d'anomalie hypothalamique (syndrome d'interruption de tige pituitaire), la décroissance du pic de TSH peut être retardée (valeur de TSH au-delà de H48 restant élevée jusqu'à 13 mUI/l) et souvent associée à d'autres déficits (91).

L'hypo-thyroxinémie transitoire du prématuré, le syndrome de basses T3 – T4 observé en cas de pathologie sévère, et certains médicaments inhibant l'axe thyroïdienne (dopamine, corticoïdes, caféine, ...) peuvent mimer un déficit thyroïdienne congénital (28). Le diagnostic différentiel peut être difficile, le contexte clinique et l'évolution des hormones thyroïdiennes par des dosages répétés seront alors utiles.

1.3.1.3 Déficit corticotrope :

L'exploration standard de l'axe corticotrope de l'enfant et l'adulte s'appuyant sur les mesures matinales ou en hypoglycémies est difficilement réalisable en période néonatale. La sécrétion cortisol/ACTH ne répond pas à un rythme circadien classique avant un âge variant de 1 mois à 9 mois (83). Aussi, il n'existe pas, chez le nouveau-né, de valeurs seuil de cortisol permettant un diagnostic simple du déficit corticotrope (83,92). La mesure d'une cortisolémie basse en situation d'hypoglycémie spontanée semble également insuffisante pour affirmer le diagnostic, par manque de spécificité (abolition de la réponse du cortisol en cas d'hypoglycémies

répétées) (93). Aussi, le diagnostic reposera sur des dosages répétés de cortisolémie à des temps différents (94), et/ou de cortisol salivaire, ACTH, voire la réalisation d'un test au synacthène. La mesure d'une valeur basse de DHAS chez le nouveau-né peut aider au diagnostic de déficit en ACTH (95), mais son interprétation a peu été étudiée. Le test au synacthène peut être réalisé dès la période néonatale par un test « faible dose » (1µg). Il peut cependant y avoir des réponses au test au synacthène faussement rassurantes dans les premières semaines de vie, la surrénale du nouveau-né ayant été stimulée par le CRH placentaire (96). Seront considérés comme fortement suspect de déficit corticotrope, les nouveau-né et nourrissons présentant une sémiologie évocatrice, avec une cortisolémie basale à 8h < 175 nmol/l et/ou un pic lors du test au synacthène < 500 nmol/l (en fonction des méthodes de mesure). Ces critères de début de traitement en hydrocortisone permettront de ne pas négliger un déficit et pouvoir réévaluer l'axe secondairement (97).

1.3.1.4 Déficit gonadotrope

Le diagnostic du déficit gonadotrope évoqué cliniquement en période néonatale peut être confirmé biologiquement par un dosage de testostérone et d'AMH durant les 3 premiers jours de vie puis lors de prélèvements effectués lors de la mini-puberté (10 jours à 3 mois post-natal environ, pic vers 1 mois de vie, prolongé chez le nouveau-né prématuré) (98–101).

Chez le garçon, la LH et la FSH augmentent à partir de 10 jours post-nataux et rediminuent vers 3 mois de vie alors que chez les filles, les concentrations de FSH peuvent rester élevées jusqu'à 3-4 ans (99,102,103). En cas de déficit gonadotrope, les concentrations de gonadotrophines seront basses dans les deux sexes et associées à des concentrations de testostérone basses et d'AMH et Inhibine B diminuées et ne s'élevant pas au cours de la mini-puberté chez le garçon. Il existe des déficits gonadotropes partiels ne permettant pas de définir des valeurs seuil avec certitude, néanmoins des valeurs de testostérone < 1 ng/ml et d'AMH < 200 pmol/l au moment du pic de la mini-puberté, permettent de poser le diagnostic de déficit gonadotrope.

1.3.1.5 Diabète insipide

Le diabète insipide est défini par une fuite d'eau libre avec une polyurie hypo-osmotique associée à une hyperosmolarité plasmatique (ratio osmolarité urinaire/plasmatique < 1, osmolalité plasmatique > 300 mosm/L hypernatrémie et hémococoncentration) [26,28]. L'immaturation rénale rend difficile ce diagnostic lors des premiers jours de vie chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré. Il n'est pas recommandé de réaliser un test de restriction hydrique chez un nouveau-né ou nourrisson. La mesure de l'ADH ne contribue pas au diagnostic de DI en raison d'une demi-vie courte, une instabilité in vitro, la nécessité d'importants volumes plasmatiques pour un dosage, de réalisation longue. Par contre, la

copeptine, issue du clivage des précurseurs de l'AVP en AVP, est un peptide intéressant car stable in vitro, de mesure facile et rapide. En cas de DI central, les valeurs seront basses, à interpréter selon les modalités d'accouchement avant J3, puis selon l'âge et l'état d'hydratation (104). Après J3, la limite inférieure de copeptine chez le nouveau-né sain quel que soit le mode d'accouchement est de 8 pmol/L (104). Une hypernatrémie neurogène liée à un défaut de la régulation de la sécrétion d'ADH est plus fréquemment associée à l'insuffisance antehypophysaire congénitale que le diabète insipide central (défaut de production d'ADH) et s'inscrit le plus souvent dans le cadre d'une malformation cérébrale (holoprosencéphalie, dysplasie septo-optique, syndrome de post hypophyse ectopique (58).

1.3.2 Chez l'enfant et l'adolescent

1.3.2.1 Evaluation hormonale biologique

1.3.2.1.1 Déficit somatotrope

Evaluations statiques (GHR Society consensus)

La mesure de l'hormone de croissance en situation basale ne permet pas d'évaluer la fonction somatotrope car la sécrétion de GH est pulsatile : une valeur basse de GH peut simplement correspondre au nadir sécrétoire. Il n'est pas recommandé de réaliser cette mesure en valeur basale dans ce contexte.

La mesure de l'IGF-1, effecteur hépatique de l'action de la GH, est nécessaire en première intention pour amener ou non à poursuivre les explorations d'un potentiel déficit somatotrope. Les dosages d'IGF-1 utilisent des anticorps monoclonaux et doivent être effectués après extraction-précipitation par l'acide-éthanol. Cependant les kits d'IGF-1 manquent de standardisation et pour certains de normes pédiatriques selon l'âge, le sexe et le stade pubertaire : les valeurs de référence indiquées ne sont pas toujours adaptées (105).

A partir d'un kit répondant aux critères de qualité, une valeur inférieure à - 1 DS pour l'âge, le sexe et le stade pubertaire selon Tanner est compatible avec un déficit en hormone de croissance. Le seuil de - 1 DS est sensible (les sujets avec déficit ont tous une valeur inférieure à - 1 DS) (106), mais peu spécifique. (16% des sujets « normaux », sans déficit en hormone de croissance, ont un taux d'IGF-1 < - 1 DS, et 50% des enfants avec une petite taille constitutionnelle ont un taux d'IGF-1 < - 1 DS (107), Un seuil d'IGF-1 < - 2DS pour l'âge et le sexe est plus spécifique (concernant seulement 3% des sujets normaux et 15% des enfants avec petite taille constitutionnelle (107)), mais moins sensible : on risque de méconnaître d'authentiques déficits en hormone de croissance en explorant uniquement les sujets dont l'IGF-1 est < - 2 DS) (106,108,109).

La mesure d'IGFBP3, principale protéine porteuse de l'IGF-1 circulant, peut être utile chez les

enfants jeunes, avant 2 ans (car les valeurs d'IGF-1 sont physiologiquement basses avant 2 ans), mais peu utile en pratique au-delà de cet âge (19,107) en dehors d'un contexte d'insuffisance pondérale : La dénutrition est alors responsable d'une valeur basse d'IGF1 mais sans abaissement de l'IGFBP3.

Evaluations dynamiques

Les tests pharmacologiques de stimulation de sécrétion de l'hormone de croissance sont réalisés le matin à jeun pour étayer le diagnostic de déficit somatotrope. Ils comprennent l'administration d'un stimulus (test dit simple) ou de 2 stimuli (test dit combiné) suivie de mesures itératives des taux sériques de GH au cours des heures qui suivent. Actuellement, les dosages emploient des anticorps monoclonaux, et l'utilisation de l'étalon de GH recombinante humaine de 22 kDA (88/624) est recommandée (1 µg = 3 mUI) (1).

Pour améliorer la spécificité des tests, il a été recommandé d'en effectuer deux : un test simple et un test dit combiné en 2 temps différents : la réponse à ces deux tests doit être concordante. A ce jour, les seuils admis sont de 6,7 µg/L (20 mUI/L) pour les deux tests pour évoquer un déficit dit partiel, et de 3,3 µg/L pour les déficits dits profonds ou complets.

Ces seuils sont sensibles : un sujet avec un déficit avéré en hormone de croissance, par exemple dans le cadre d'une post hypophyse ectopique, a un pic de GH inférieur à ce seuil dans pratiquement 100% des cas (Pinto 1997, Maghnie 1999, Adan 1994, Maghnie 2001, Coutant 2001), mais très peu spécifiques (en particulier en prépuberté), puisque près de 60% d'enfants normaux, grandissant normalement, en prépuberté, ont un pic en deçà du seuil (109,110). Cette proportion chute à un pourcentage négligeable aux stades IV et V de Tanner (110).

De nombreux facteurs amènent à rendre leur interprétation prudente.

L'excès pondéral est associé à une diminution physiologique de la production de GH. La réponse aux tests de sécrétion de l'hormone de croissance chez les enfants ayant une obésité est inférieure au seuil, même en l'absence de déficit somatotrope (111). Dans ce cas, les taux sériques d'IGF-1 sont en général normaux, voire supérieurs à la valeur moyenne pour l'âge, le sexe et le stade pubertaire (111,112), mais parfois bas dans certaines études (en lien avec l'insulinorésistance).

Les stimuli utilisés ont des capacités stimulatrices différentes : l'hypoglycémie insulinique, longtemps test de référence, a une capacité stimulatrice « moyenne », près de 2 fois inférieure à celle du glucagon-propranolol ou betaxolol, et près de 3 fois inférieure à celle de la GHRH-arginine (113,114). L'utilisation d'un test « fortement stimulant » améliore la spécificité (diminution du risque de faux positifs), mais diminue la sensibilité (des sujets porteurs

d'authentique malformation hypophysaire avec une post hypophyse ectopique ont un pic de GH sous stimulation par GHRH ou GHRH-arginine $> 6,7 \mu\text{g/L}$ (45,106).

La période prépubertaire : il existe un risque important de faux positifs en période prépubertaire (non repondeur au test sans deficit hypophysaire), l'utilisation d'une sensibilisation (« priming ») à partir de l'âge de 9-10 ans peut être une manière de reproduire l'effet stimulant des stéroïdes sexuels sur la sécrétion de GH au moment de la puberté. Cette sensibilisation par des androgènes chez le garçon, ou des oestrogènes dans les 2 sexes a montré sa capacité à améliorer la spécificité des tests en prépuberté (proche de 90-100%) (109,110). Les protocoles de sensibilisation sont variés. Si leur objectif est bien de « mimer l'effet de la puberté » sur la production de GH, ils sont non physiologiques, et il n'y a pas de consensus sur leur indication, ni sur l'âge à partir duquel ils seraient utiles (GHR Society consensus).

La mesure de la sécrétion spontanée de GH, sur 24 heures ou bien en période nocturne, s'appuie sur la prédominance de production de GH la nuit, principalement pendant la phase de sommeil lent profond. L'analyse de la sécrétion spontanée de GH, pourrait sembler être un meilleur reflet de la physiologie que les tests mais elle est soumise aux mêmes limites : production faible en prépuberté, ou chez les sujets obèses, problème de sensibilité et de spécificité des seuils avec de plus un coût élevé.

En résumé aux seuils biologiques choisis (IGF-1 < -1 DS ; pic de GH $< 6.7 \mu\text{g/L}$ lors d'un test de stimulation), définis à partir d'un gold standard pour le GHD avec malformations de la région hypothalamo-hypophysaire de type post hypophyse ectopique. Les mesures d'IGF-1 et les tests de stimulation ont une très bonne sensibilité (100%), mais une spécificité médiocre (84% pour l'IGF-1, 50% pour le pic de GH). Cette référence est associée le plus souvent à des déficits profonds.

La situation diagnostique la plus délicate correspond à celle du déficit isolé en hormone de croissance en prépuberté, avec IGF-1 < -1 DS, et IRM hypothalamo-hypophysaire normale. En effet, chez un sujet de petite taille (constitutionnelle) non déficitaire en prépuberté, la probabilité d'obtenir deux tests avec pic de GH $< 6.7 \mu\text{g/L}$ est de 36%, et celle d'avoir un taux d'IGF-1 < -1 DS est de 16%.

Aussi les pratiques diagnostiques varient selon les pays (115) et la réponse au traitement par hormone de croissance ou la persistance du déficit en hormone de croissance lors de la réévaluation en fin de croissance sont des éléments important pour le diagnostic a posteriori en cas d'IRM normale : la reponse est souvent spectaculaire en cas de déficit profond et dans les deficits partiels les études ont montré que le déficit ne persistait pas chez 70 à 90% des sujets (106). Le suivi et la réévaluation de l'axe somatotrope sont donc indispensables

En synthèse en presence d'une suspicion clinique de deficit somatotrope, les explorations biologiques ne permettent pas toujours de conclure. Il est donc indispensable 1) d'éliminer une autre cause de retard statural notamment par mesure biologique ; 2) de combiner les mesures

IGF1 et des tests de secretion de GH pour améliorer la spécificité ; 3) de rechercher d'autres déficits hypophysaires associés. A ces données biologiques doivent être adossées une analyse de la morphologie de la région hypothalamo-hypophysaire et cérébrale en IRM et voire aussi la qualité de réponse au traitement par GH lorsque celui-ci aura été effectué.

1.3.2.1.2 Déficit thyrotrope

Exploration basale

Le diagnostic de déficit thyrotrope nécessite le dosage combiné de TSH et T4L. La valeur de T4L est basse avec le plus souvent une valeur de TSH inappropriée basse ou normale, anomalie confirmée par deux déterminations distinctes et après l'exclusion de plusieurs conditions qui pourraient conduire à un mauvais diagnostic (23).

Tableau 2. Diagnostics différentiels du déficit thyrotrope (selon le consensus ETA 2018) (23))

Maladie générale

Hypothyroïxémie maternelle (T4L à interpréter selon valeurs de références pour femme enceinte)

Syndrome de sevrage en L-thyroxine

Rétablissement de thyrotoxicose

Problèmes techniques de dosages, ou interférences, ou défauts de TBG (thyroxine-binding globulin)

Substances réduisant la sécrétion de TSH (glucocorticoïdes, dopamine, cocaïne, anti-épileptiques ou anti-psychothiques, metformine)

Prématurité (pic de TSH retardé chez les enfants avec hypothyroïdie primaire)

Syndrome de Allan-Herndon-Dudley (mutation MCT8)

Mutation THRA (RTHa)

Mutations TSH β avec bioactivité conservée mais perte de l'immunoréactivité de la TSH

Néanmoins, lorsque l'anomalie hypothalamique est prédominante la concentration sérique de TSH immunoréactive peut être élevée, mais dépourvue d'activité biologique. Dans ces cas, les valeurs de TSH sont similaires à celles mesurées dans l'hypothyroïdie primaire subclinique ou légère pouvant aboutir à un diagnostic erroné (23).

Exploration dynamique

Le test de stimulation hypophysaire par TRH n'est plus recommandé pour différencier l'atteinte hypophysaire ou hypothalamique, par sa forte variabilité (116).

Le déficit thyrotrope peut apparaître au cours du temps et un dosage annuel des hormones thyroïdiennes est recommandé au moment du diagnostic et lors du suivi d'une insuffisance ante-hypophysaire (12,117).

Enfin, l'initiation d'un traitement par GH peut révéler un déficit frustré, en raison de l'augmentation de l'activité de la désiodase périphérique de type 1 qui augmente la dégradation de la T4 en T3 : les taux de T4L peuvent alors diminuer et doivent être surveillés dans ce contexte (118).

1.3.2.1.3 Déficit corticotrope

Exploration en valeurs basales

Le diagnostic d'une insuffisance corticotrope repose sur la mise en évidence d'un taux de cortisol sanguin abaissé à l'état basal et/ou au cours d'un test de stimulation /ou en situation d'hypoglycémie, et d'un taux d'ACTH inadapté au taux abaissé de cortisol (valeur non augmentée, basse ou normale).

La disparité des mesures par les différents kits/méthodes de dosage du cortisol interdisent de définir des valeurs-seuils universelles. Le cut-off permettant un diagnostic de certitude est variable selon les études (119).

On peut néanmoins proposer à titre indicatif qu'une cortisolémie basale mesurée entre 7-9 h le matin :

- au-dessus de 140 ng/ml (386 nmol/l) rend le diagnostic d'insuffisance corticotrope improbable.
- en-dessous de 40 ng/ml (110 nmol/l) rend le diagnostic d'insuffisance corticotrope très probable.
- dans la zone entre 40 et 140 ng/ml (110-386 nmol/l) rend nécessaire la réalisation d'un test de stimulation.

Explorations dynamiques

Plusieurs explorations dynamiques sont réalisables :

L'hypoglycémie insulémique est le test de référence pour affirmer ou infirmer une insuffisance corticotrope chez l'adulte. Sa réalisation est contre indiquée chez le nourrisson, l'enfant très jeune ou en cas de comitialité. Ce test est recommandé lorsque la clinique est évocatrice d'insuffisance corticotrope et/ou qu'une certitude diagnostique est requise mais les données biologiques non suffisantes (cortisol basal à la limite inférieure des valeurs normales, test au synacthène standard normal). Il doit être réalisé en milieu hospitalier spécialisé et peut être réalisé avec une exploration conjointe de l'axe somatotrope si requise. Un pic de cortisolémie > 180 ng/ml (500 nmol/l) (ou au-dessus du seuil défini par le laboratoire) après l'obtention d'une glycémie < 0,40 g/l (2,2 mmol/l) permet d'exclure une insuffisance corticotrope.

Le test au glucagon chez l'enfant permet aussi d'évaluer la sécrétion corticotrope (pouvant être associé à l'évaluation de l'axe somatotrope). Weintrob et al ont étudié 103 enfants

normaux : le taux basal de cortisol et le pic lors du test au glucagon étaient respectivement de 133 ± 67 ng/ml et 296 ± 88 ng/ml. 95% des enfants avaient un pic de cortisol >158 ng/ml, qui peut donc être considéré comme le cut-off pour ce test (120). Ceci est confirmé par l'étude de Böttner portant sur 186 enfants. Un pic de cortisol autour de 450 nmol/l (160 ng/ml) donne un bon rapport de sensibilité (88.5%) et spécificité (86.8%), alors que des valeurs seuils supérieures n'augmentent pas la sensibilité mais perdent en spécificité [Böttner].

Le test au Synacthène standard (250 µg/m² de Synacthène) est de réalisation facile. Le cut-off de ce test est une cortisolémie égale ou supérieure de 200 ng/ml (550 nmol/l) au T30 ou T60, voire 304 ng/ml pour augmenter sa sensibilité (121).

Le test au Synacthène dit à faible dose (0.5 ou 1µg) a été développé dans une hypothèse d'exploration plus proche de la physiologie. La supériorité du test 1µg sur le test standard est controversée et les seuils de diagnostic varient selon les études, de 96 à 198 ng/ml (106,119,121). De plus, la dose de 1µg n'étant pas distribuée industriellement, elle doit être préparée extemporanément par l'utilisateur, à l'origine de problèmes méthodologiques et réglementaires.

Le test au CRF est peu utilisé chez l'enfant et les seuils sont aussi variables d'une étude à l'autre, le seuil retenu est de 145 ng/ml dans l'étude de Maguire (119).

Aucun de ces tests n'a une sensibilité et spécificité de 100% et en cas de doute persistant sur une insuffisance corticotrope partielle, il est recommandé une éducation du patient pour la prévention de l'insuffisance corticotrope dans les situations aiguës, et la remise d'une prescription d'hydrocortisone (orale et/ou injectable) à utiliser en cas d'affection intercurrente.

1.3.2.1.4 Déficit gonadotrope

Chez le garçon, plusieurs paramètres hormonaux ont été évalués pour discriminer retard simple de puberté et déficit gonadotrope : FSH et LH basales ou après stimulation par le GnRH, inhibine B, testostéronémie basale ou après stimulation par l'hCG, AMH.

Explorations basales

Les mesures basales des gonadotrophines ou de testostéronémie ne permettent pas de discriminer le retard pubertaire simple du déficit gonadotrope (122,123) ni d'évaluer l'activité basale de l'axe gonadotrope pendant l'enfance.

La mesure de l'inhibine B chez le garçon à partir de 14 ans semble permettre le diagnostic de déficit gonadotrope profond avec une sensibilité et une spécificité variable selon les seuils. Un seuil à 35-40 pg/mL, permet une spécificité proche de 100%, et sa sensibilité est variable, entre 50 et 100%, selon la profondeur du déficit gonadotrope (une mesure supérieure à 35

pg/mL, ne permet pas d'exclure un déficit gonadotrope) (50). Pour un seuil d'inhibine B à 60-70 pg/mL, la sensibilité est de 70-100%, et la spécificité de 80-90% (46,50,124–126).

La mesure de l'AMH en prépuberté n'est pas discriminante, même si des valeurs moyennes ont été observées en dessous des valeurs normales en cas de déficit gonadotrope profond. Cet abaissement témoigne sans doute d'un pool moindre de cellules de Sertoli (125).

Explorations dynamiques

Lors d'un test au GnRH, le seuil de réponse de la LH proche de 4 mUI/L a montré une sensibilité de 60 à 100% et une spécificité de 75 à 100%, variables selon les études (46,50,123,127). Au seuil de 7 mUI/L, la sensibilité s'accroît (70 à 100%), mais la spécificité diminue.

Lors d'une stimulation par l'hCG, la réponse de la testostérone est considérée insuffisante au seuil de 1 ou 2 µg/L avec une sensibilité entre 90 et 100% et une spécificité entre 85 et 100% selon les études (123,128–130). Les protocoles relatifs à ce test sont variables selon les études (nombre d'injections d'hCG, posologie, utilisation d'hCG recombinante ou non, moment de la mesure de la testostérone), et il sera nécessaire de proposer un protocole et un seuil consensuels.

Chez la fille, aucune mesure hormonale n'a été évaluée pour diagnostiquer le déficit gonadotrope dans l'enfance ou à l'adolescence, mais uniquement chez la femme adulte (131).

1.3.2.1.5 Diabète insipide

Le diagnostic biologique s'appuie sur l'analyse des ionogrammes et osmolarités sanguines et urinaires en situation basale selon l'état d'hydratation du patient et éventuellement lors d'un test de restriction hydrique ou de stimulation (arginine).

Explorations basales

Le diabète insipide central est caractérisé par une polyurie hypotonique > 6,6 mL/kg/h (2L/m²) chez l'enfant. Il est secondaire à un défaut de synthèse de la vasopressine (AVP). Les urines sont diluées, claires, insipides, hypo-osmolaires, c'est-à-dire que leur osmolalité est inférieure à 250 mosmol/kg d'eau.

Le dosage de l'AVP s'avère difficile en pratique clinique : 1/plus de 90 % de AVP circulante est liée aux plaquettes : son taux est donc dépendant de l'élimination plaquettaire dans les échantillons plasmatiques ou de la durée de stockage des échantillons de sang (les taux d'AVP alors faussement élevés ou variables). 2/L'AVP a une demi-vie très courte (environ 24 mn) (132) 3/ l'AVP est labile si stockée à basse température et ne peut être mesurée que par immunoessai sandwich moins compétitif. Le dosage de copeptine, issue du clivage des

précurseurs de l'AVP en AVP, est un peptide qui semble intéressant car stable in vitro, de mesure facile et rapide.

Le diagnostic de diabète insipide est donc porté par la présentation clinique et les dosages biologiques concomittants en situation basale (osmolalité urinaire < 200 mOsmol/kg et natrémie > 145mmol/L), la réponse au test thérapeutique par desmopressine et l'IRM hypothalamo-hypophysaire.

Chez le nourrisson, le DI est souvent découvert en situation de deshydratation sur une hypernatrémie avec hypoosmolarité urinaire : un dosage de copeptine bas en regard de ces données clinicobiologiques rend inutile tout test de stimulation ++. La mesure de la copeptine peut être également discriminante pour différencier un DI central (DIC) et nephrogénique (DIN) (133): en situation d'hyperosmolarité plasmatique (natrémie > 145 mmol/l dans un contexte de PUPD), le DIN est affirmée si la valeur de copeptine > 20 pmol/l et le DIC si cette valeur est inférieure à 2,2 pmol/l (134).

Explorations dynamiques

Dans les formes partielles (osmolalité urinaire comprise entre 300 et 800 mosmol/kg d'eau), le test de restriction hydrique garde un intérêt, couplé au dosage de vasopressine ou de copeptine.

Des travaux récents (135–137) ont montré au cours du test de stimulation osmotique au serum salé hypertonique ou à l'arginine, une plus grande efficacité diagnostique du dosage de la copeptine avec un seuil à 4,9 pmol/L dans le diagnostic différentiel entre DI partiel et complet. Ces tests ont toutefois été peu évalués chez l'enfant. Dans les situations intermédiaires, le test de restriction peut être discuté en absence d'arguments cliniques, biologiques voire radiologique (IRM cérébrale et hypophysaire) en faveur d'un hypopituitarisme. Il présente un risque fort de deshydratation sévère si le test n'est pas réalisé en sécurité : évaluation du poids, des constantes hemodynamiques et contrôle biologique initiale (ionogramme sanguin, urinaire et copeptine) puis surveillance rapprochée clinique (poids, constantes hémodybamiques, sensation de soif, état neurologique, diurèse) et biologique (ionogramme et osmolarité sanguins et urinaires, copeptine plasmatique). Une alimentation sèche est possible. Ce test doit être arrêté si la perte de poids est supérieure à 5% du poids initial ou en cas de mauvaise tolérance hémodynamique (valeur selon l'âge). Un recueil urinaire est intéressant au moment de l'arrêt. Si la diurèse persiste avec une osmolarité urinaire < 800 mosmol/kg d'eau, une administration de desmopressine sera utile pour affirmer un DIC. Cependant la posologie de DDAVP doit être adaptée au poids de l'enfant et associée à une rehydratation maîtrisée pour éviter une hyponatrémie sévère.

1.3.3 Chez l'adulte

1.3.3.1 Evaluation hormonale biologique

1.3.3.1.1 Déficit somatotrope

Le diagnostic d'insuffisance somatotrope congénitale isolée établie à l'âge adulte est une situation rare. Pour confirmer le diagnostic il faut réaliser un dosage d'IGF1 et un test de stimulation de la GH (138). Le test de stimulation de référence est l'hypoglycémie insulinique. La valeur seuil diagnostique est un pic de GH inférieur à 5 mg/L. Le seuil est abaissé à 3 mg/l lors d'une hypoglycémie insulinique en situation de surpoids et l'obésité, par réduction de la réponse hypophysaire physiologique en présence d'un IMC >25 kg/m². Ce test permettra d'explorer de manière combinée l'axe corticotrope. Les autres tests dynamiques utilisables en cas de contre indication à l'hypoglycémie insulinique peuvent être une stimulation par le glucagon ou GHRH couplé à l'arginine. Le test au glucagon n'est pas informatif chez les patients avec intolérance au glucose. Le test GHRH plus arginine a une réponse diminuée en cas d'obésité abdominale (138)

1.3.3.1.2 Insuffisance thyroïdienne congénitale

Le diagnostic biologique repose comme pour l'enfant sur un dosage de T4L et de TSH us. Dans l'insuffisance thyroïdienne, la T4L est abaissée avec une TSHus inappropriée basse ou non élevée. Les interférences de dosages de T4I et de TSHus, médicamenteuse, liée à la technique de dosages ou à une situation clinique particulière doivent être éliminées avant de poser un diagnostic d'insuffisance thyroïdienne (139). Le dosage de TSH peut être discrètement élevée en cas d'atteinte hypothalamique (140). En cas de suspicion de déficit thyroïdienne congénitale sans atteinte hypophysaire congénitale combinée, sans contexte phénotypique, ou génétique évident, deux déterminations sont nécessaires pour affirmer le déficit thyroïdienne.

1.3.3.1.3 Insuffisance corticotrope congénitale

Exploration basale

Le diagnostic biologique d'insuffisance corticotrope repose sur un dosage sérique de cortisol et d'ACTH : L'ACTH est basse ou normale, inadaptée au déficit cortisolique. En dehors de situations d'urgence, une cortisolémie le matin 8h < 5 µg/dL (138 nmol/l) est en faveur d'une insuffisance cortisolique, alors qu'une cortisolémie >18 µg/dL (500 nmol/l) infirme le diagnostic (141).

Exploration dynamique

Entre ces deux valeurs un test de stimulation de sécrétion cortisolique doit être réalisé.

Une stimulation du cortisol au test au synacthène 250 µg insuffisante <500 nmol/l à 30 min ou 60 min confirme le diagnostic d'insuffisance corticotrope.

En cas de doute diagnostique clinique un autre test de stimulation corticotrope peut être réalisé : l'hypoglycémie insulinique avec l'évaluation dans le même temps de l'axe somatotrope ou le test à la métopirone (141).

1.3.3.1.4 Insuffisance gonadotrope congénitale

Chez l'homme, le diagnostic hormonal repose sur une valeur basse de testostérone généralement <3ng/ml avec FSH et LH basses ou non élevées (33). Le dosage de l'inhibine B, témoin de l'atteinte sertolienne, n'est pas indispensable pour le diagnostic positif d'insuffisance gonadotrope, elle peut toutefois être un élément d'orientation.

Le test de stimulation au GnRH n'a que peu de valeur diagnostique. Une réponse de LH au test ne permet pas de définir précisément si l'atteinte est hypothalamique ou hypophysaire et par conséquent n'est pas recommandé.

Chez la femme non ménopausée, le diagnostic repose sur un taux plasmatique d'estradiol bas avec des gonadotrophines basses ou non élevées (33) L'estradiol doit être dosé avec un kit sensible avec seuil de 10 pg/ml (142). L'AMH est plus basse en cas d'insuffisance gonadotrope surtout chez les patientes avec faible volume ovarien et peu de follicules antraux, reflétant un taux de FSH bas. Cependant, dans les deux tiers des cas, le dosage d'AMH est dans la norme en cas d'insuffisance gonadotrope ; ce dosage est donc peu utile au diagnostic (131).

Le test de stimulation au GnRH n'apporte pas d'élément diagnostique supplémentaire.

1.4 Diagnostic radiologique

La réalisation d'une IRM haute résolution T1 et T2, sans et avec injection de gadolinium, doit comprendre des coupe coronales (= frontales) et sagittales, fines (2-3 mm), centrées sur la région hypothalamo-hypophysaire (143) ainsi qu'une exploration cérébrale et des bulbes olfactifs. Une exploration plus précise de la tige pituitaire peut être réalisée par des séquences haute-résolution pondérées T2. L'injection de chélates de gadolinium n'est pas systématique et dépend du type de déficit hypophysaire.

L'IRM hypophysaire néonatale se caractérise par un signal plus intense en T1 que celui d'un nourrisson ou adulte, une hauteur hypophysaire augmentée (4-5 mm) et un aspect bombé. L'hypersignal T1 persiste jusqu'à la 6e semaine chez les enfants nés à terme et jusqu'à 2 mois d'âge corrigé chez les prématurés. Progressivement, dans les premières semaines de vie, le toit devient plat ou concave, et l'hypersignal disparaît. La taille de l'antéhypophyse diminue

pendant la première année de vie. Le signal physiologique de la posthypophyse, spontanément hyperintense en T1, apparaît progressivement dans les premiers jours de vie. Chez l'enfant, la morphologie de l'antéhypophyse normale est variable. De profil, elle a une silhouette qui peut varier d'une forme de croissant, à une forme d'hémisphère ou une forme sphérique (144). La taille normale (3 à 7 mm de hauteur) est également variable avec l'âge et la puberté. Entre l'âge d'un an et la puberté, il existe une « petite » croissance linéaire dans toutes les dimensions de l'antéhypophyse (144). Au cours de la puberté, le bord supérieur est à nouveau plutôt convexe par rapport à la période de l'enfance. L'hypophyse présente à cette période une hypertrophie physiologique et peut atteindre 10 mm de hauteur chez les filles, cette hypertrophie étant moins marquée chez les garçons (Fink 2005). En pratique, on retient, comme valeur diagnostique d'une hypoplasie de l'antéhypophyse, une hauteur inférieure à 3 mm, quel que soit l'âge de l'enfant.

En séquence T1, en dehors des premiers jours de vie, l'antéhypophyse normale a le même signal que le reste du parenchyme cérébral.

Après injection de gadolinium, l'ensemble de l'hypophyse normale ainsi que la post-hypophyse prennent le contraste en raison de l'absence de barrière hémato-méningée.

La tige pituitaire est visible en T1, son signal est identique à l'antéhypophyse et le reste du parenchyme cérébral. Le diamètre de la tige pituitaire est d'environ 3 mm au contact du nerf optique et 2 mm au contact de la glande. L'injection de chélates de gadolinium permet d'évaluer la composante vasculaire de la tige qui aurait une valeur pronostique de la fonction hypophysaire.

Elle peut être bien étudiée par les séquences 3D haute résolution L'imagerie en écho de gradient 3D haute résolution avec pondération T2 FIESTA est couramment utilisée dans la détection des infiltrations ou malformations de la tige pituitaire.

La post-hypophyse se repère à la partie postérieure de la selle turcique par son hypersignal en T1 (absent chez 10% des sujets normaux), lié à la présence de granules neurosécrétoires contenant de la neurophysine et de l'ADH. Il ne faut pas la confondre avec l'image brillante du petit amas de moelle osseuse grasse du dorsum sellae, à l'arrière de la selle, dans la zone où l'on trouve généralement la post-hypophyse.

Les déficits hypophysaires congénitaux peuvent être associés à une anomalie malformative de la région hypothalamo-hypophysaire (hypoplasie, hyperplasie, interruption de tige pituitaire, posthypophyse ectopique), dans 50 à 100% des cas de CPHD et 29 à 83% des cas de GHD congénital isolé (12,145).

En cas de déficit hypophysaire congénital, l'IRM peut montrer (83,145,146):

- (a) une région hypothalamo-hypophysaire normale ou une antéhypophyse hypoplasique isolée (<3 mm).

(b) un syndrome d'interruption de tige (association plus ou moins incomplète d'une tige pituitaire filiforme ou interrompue, une post-hypophyse ectopique, une hypoplasie hypophysaire) ou une posthypophyse ectopique en position variable sur la tige pituitaire (infundibulum, médiane ou distale)..

(c) une hypophyse augmentée de volume (évoquant une mutation de PROP1 ou LHX3)

(d) une selle turcique vide, correspondant à un refoulement de l'hypophyse par un kyste arachnoïdien.

(e) une dysplasie septo-optique, définie par l'association d'au moins 2 des atteintes suivantes : une hypoplasie des nerfs optiques, une anomalie des structures cérébrales médianes (septum pellucidum, corps calleux, cervelet), et un déficit hypophysaire variable.

(f) Une agénésie unilatérale ou bilatérale des bulbes olfactifs (syndrome de Kallmann)

(g) d'autres anomalies intracrâniennes de type holoproencéphalie, schizencéphalie, hétérotopie, malformation d'Arnold Chiari, malformations cérébelleuses (mutation LHX4), persistance du canal cranio-pharyngé, micro-ophtalmie, hamartome hypothalamique ou des anomalies vertébrales (mutation de LHX3).

Aussi, en cas de suspicion de déficit hypophysaire, la mise en évidence d'une anomalie structurelle de la région hypothalamo-hypophysaire, et/ou des structures cérébrales, optiques, olfactives sus-citées, contribuera aux diagnostics positif et étiologique. Une IRM normale n'éliminera pas le diagnostic d'hypopituitarisme mais orientera vers des mécanismes étiologiques différents.

Le syndrome d'interruption de tige peut réaliser un syndrome de déconnection, associant un déficit antéhypophysaire et une hyperprolactinémie modérée, secondaire à la disparition du tonus dopaminergique inhibiteur. Le déficit en hormone de croissance peut être complet, partiel, isolé ou associé à d'autres déficits (147–151).

Il semble exister une corrélation entre la position de la post hypophyse, l'intensité et le nombre des déficits endocriniens ainsi que la récupération de la fonction somatotrope à l'âge adulte (11,106,149,152–156)

En cas de déficit en hormone de croissance, l'IRM peut mettre en évidence une post hypophyse ectopique ou d'autres malformations de la région (agénésie septale dans le cadre des dysplasie septo-optique) (45,125,154), et traduit probablement mieux la profondeur du déficit que les tests de stimulation (125,145). En revanche, l'hypoplasie isolée de l'antéhypophyse, avant la puberté, n'a pas de signification pathologique (157).

En cas de déficit gonadotrope, l'IRM permet de diagnostiquer les anomalies hypothalamo-hypophysaires (post hypophyse ectopique, dysplasie septo optique) associées à des déficits combinés, et d'évaluer les anomalies des bulbes olfactifs. Les patients atteints de syndrome

de Kallmann présentent généralement une agénésie unilatérale ou bilatérale du bulbe olfactif, une agénésie des voies olfactives et/ou une malformation des gyrus associée à leur anosmie/hyposmie. Cependant, quelques patients atteints de KS ont des structures olfactives normales malgré une anosmie confirmée cliniquement, correspondant à une sensibilité de 80 à 95% (158,159). En outre, une anomalie des canaux semi-circulaires est une découverte importante, car elle suggère le diagnostic du syndrome de CHARGE (160).

En cas de diabète insipide central, les données de l'IRM recherche un hypersignal spontané de la post-hypophyse signant la présence de vasopressine (en faveur d'un diabète insipide central familial avec accumulation du précurseur de la vasopressine muté dans la post-hypophyse, ou néphrogénique).cérébral permet de contribuer au diagnostic de par IL'absence d'hypersignal de la post-hypophyse ne contribue pas au diagnostic de diabète insipide ni chez le nouveau-né ni plus tardivement car mais il est inexistant sa non visibilité chez 10% des individus sains limite sa spécificité. Il sera recherché d'autre part une anomalie de l'hypophyse (hypo ou hyperplasie), de la tige hypophysaire (fine ou épaissie partiellement ou dans sa totalité), ou une malformation cérébrale fréquemment associée au diabète insipide (holoprosencéphalie, dysplasie septo-optique,..).

Le syndrome de selle turcique vide est une entité à part, souvent révélé sur le mode de l'incidentalome. Chez l'adulte une selle turcique vide se définit comme une hernie des espaces sous-arachnoïdiens dans la selle turcique, et s'associe à un ou des déficits hypophysaires dans 20 à 30% des cas (161,162). Des cas de selle turcique vide ont été décrit chez des adultes atteint de syndrome de Kallman par mutation de FGFR1 (163).

Tableau bibliographique 1. Diagnostic clinique, hormonal et radiologique en période néonatale

Source	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Résultats et commentaires (qualité de l'article)
Diagnostic CPHD période néonatale		
S. Mehta & Brar, 2019 (14)	C (série de cas)	Série de 5 cas de CPHD (GHD, ACTHD, TSH) diagnostiqué en période néonatale entre 2 et 52 jours, signe d'appel : hypoglycémies persistantes après le 3^e jour de vie. Les symptômes d'hypoglycémie étaient apnées, hypothermie, bradycardies. Les 3 garçons avaient un micropenis. Syndrome d'interruption de tige dans les 5 cas.

Parks, 2018 (18)	C (Cas clinique et revue de la littérature)	Description des signes d'appel devant faire évoquer le diagnostic, signes prénataux, périnataux (présentation à l'accouchement), et post-nataux. Pas de RCIU. Point d'appel principaux : histoire familiale, anomalie structures cérébrales médianes à l'échographie antenatale, hypoglycémies, ictère, micropénis < 2cm, anomalies craniofaciales de la ligne médiane (fente palatine), anomalies visuelles (nystagmus à partir de l'âge de 3 mois)
Cavarzere et al., 2014 (15)	C (série de cas)	Série de 5 cas de CPHD (Italie), description clinique de la naissance au diagnostic. Post-hypophyse ectopique chez 5/5, interruption de tige chez 4/5. Phénotype variable. Hypoglycémies néonatales chez 5/5, dès les premiers jours de vie, parfois persistantes (ou récidives dans l'enfance), parfois résolutive en quelques jours. Pour 1 cas description besoin apports glucose 8,5 mg/kg/min. Diagnostic dans le 1 ^{er} mois de vie pour 2/5, dans l'enfance devant retard de croissance pour 3/5 donc retard diagnostic fréquent. Ictère cholestatique d'apparition progressive chez 2/5, ictère néonatal sans précisions chez 2/5. Taille naissance normale, retard de croissance dès les premiers mois de vie en l'absence de traitement GH. Pas de déficit TSH chez 2/5.
Bosch I Ara et al., 2020 (13)	C (revue de la littérature)	Revue de la littérature récente décrivant le spectre clinique des hypopituitarismes syndromiques et non syndromiques. Corrélation génotype-phénotype pour les gènes connus. Description clinique déficit par déficit en période néonatale, et modalités de diagnostic et de traitement.

Binder et al., 2007 (31)	C (série de cas)	Série de 9 cas de CPHD avec cholestase néonatale . Sur les 17 cas de CPHD néonatal (GH, TSH, ACTH) diagnostiqués entre 1981 et 2006 dans ce centre, 9 avaient une cholestase. Début de l'ictère par bilirubine libre, puis apparition cholestase avec bilirubine conjuguée entre 5 et 31 jours, résolution entre 54 et 174 jours. Ictère à bilirubine conjuguée, augmentation modérée des transaminases chez 5/9 et des PAL chez 9/9. Biopsie hépatique (n=4) retrouve cholestase canaliculaire et infiltration portale éosinophile modérée. Tous présentaient une mauvaise prise de poids, des hypoglycémies. Tous les garçons avaient un micropenis.
Sobrier et al., 2006 (17)	C (Série de cas)	Description de 2 cas de MPHD avec présentation clinique très sévère, choc, hypoglycémie sévère dès J1 pronostic vital engagé. Diagnostic mutations homozygotes HESX1. IRM : aplasie hypophysaire sans EPP ni PSA.
van Iersel et al., 2018 (12)	C (Etude retrospective descriptive)	Comparaison des signes radiologique et du phénotype chez 367 enfants avec GHD congénital +- CeCH +- MPHD. Anomalie structurelle à l'IRM hypophysaire pour 75% des patients avec MPHD
Atreja & Bustani, 2011 (16)	C (cas clinique)	Description d'un cas clinique de CPHD avec signes cliniques néonataux sévère dès 4h de vie (hypoglycémie, hypothermie, micropenis, cryptorchidie, hypotonie), puis état de choc (hypotension tachycardie) compliqué dès J2 par une insuffisance rénale sur probable bas débit.
Child et al., 2019 (164)	C (étude observationnelle retrospective)	Caractéristiques périnatales et modalités d'accouchement étudiées dans large cohorte de GHD congénital (396 EPP, 202 SOD, 509 hypoplasie hypophysaire, 10470 sans anomalie structurelle). Présentation par le siège, naissance par césarienne plus importantes dans le groupe EPP. Complications périnatales et néonatales plus importantes en cas de EPP et/ou SOD. Lien de causalité non établi.
Jagtap et al., 2012 (146)	C (Etude descriptive comparative)	Comparaison des signes radiologiques au phénotype (dont signes néonataux) chez 103 enfants indiens avec déficit hypophysaire (72 IGHD, 31 CPHD). Anomalie IRM dans 93.5% des cas de CPHD vs 48.6% des cas d'IGHD. CPHD dans 58% des cas d'EPP, dans 18% des cas sans EPP. Naissance par siège plus fréquente que population générale, surtout si EPP/PSA.

Pampanini et al., 2015 (145)	C (Etude retrospective descriptive)	Description de la prévalence des anomalies IRM d'une cohorte de 68 enfants avec diagnostic de GHD congénital avant l'âge de 4 ans. Pour les 12 patients avec diagnostic de MPPHD avant l'âge de 12 mois, l'IRM montrait une atteinte « complexe » dans tous les cas (EPP ou PSA ou anomalie structures médianes), pour les 5 patients avec diagnostic de IGHD avant 12 mois, atteinte complexe pour 4/5, hypoplasie hypophysaire pour 1/5.
------------------------------	-------------------------------------	---

Kelberman & Dattani, 2008 (82)	Revue littérature	Revue de la littérature, description des phénotypes variables associés aux tableaux de dysplasie septo-optique et étiologies génétiques. DSO = hypoplasie des nerfs optiques +/- hypopituitarisme +/- anomalie cérébrale médiane.
--------------------------------	-------------------	---

Déficit somatotrope période néonatale

Grimberg et al., 2016 (39)	Consensus	Diagnostic de GHD congénital si GH < 5 µg/l lors d'une hypoglycémie et au moins un autre déficit hypophysaire et/ou un syndrome d'interruption de tige à l'IRM. Une GH basse lors d'une hypoglycémie n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de GHD.
----------------------------	-----------	--

Phillips & Cogan, 1994 (6)	Revue de la littérature	Revue de la littérature, description des phénotypes variables associés aux tableaux de GHD et étiologies génétiques.
----------------------------	-------------------------	--

Binder et al., 2010 (19)		Etude qui vise à établir des valeurs de référence et seuil diagnostique pour la GH sur papier buvard entre 3 et 5j de vie, sur 314 échantillons prélevés sur nouveau-nés sains, dosage GH avec méthode ELISA Mediagnost. Les auteurs concluent que le seuil de 7 µg/dl avec cette méthode de dosage lors de la 1ère semaine de vie permet le diagnostic de GHD avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 98%. D'autres facteurs (le sexe, le tabagisme pendant la grossesse) influent le taux de GH. Comparaison graphique avec les taux de GH 9 nouveau-né GDH entre 4j et 28j mesurés entre 2.1 et 5.5 µg/dl.
--------------------------	--	--

Alatzoglou et al., 2009 (22)	C ?	Analyse des gènes GH1 et GHRHR dans une cohorte de 224 patients (119 familles) avec un GHD isolé sans post-hypophyse ectopique à l'IRM. Une mutation était retrouvée dans 11% des cas. Description sur le plan clinique, biologique et génétique de cette cohorte. Le retard de croissance est plus important dans le groupe avec mutation retrouvée. Un retard de croissance marqué peut s'observer dès les premiers mois de vie.
------------------------------	-----	--

Hawkes & Grimberg, 2013 (86)	C (revue de la littérature)	Revue de la littérature sur les taux moyens normaux de GH et d'IGF1 au cordon puis durant les
------------------------------	-----------------------------	---

		<p>18 premiers mois de vie. Plusieurs études rapportant un pic de GH dès J1, avec des taux de GH restant élevés jusqu'à J5 (21.8 ng/ml ou 53.4 ng/ml selon les techniques de dosage), puis une diminution progressive avec vers 2-3 semaines des taux entre 5.5 ng/ml et 8.7 ng/ml selon les techniques de dosage, puis des taux comparable à ceux des enfants plus âgés à partir de 1-2 mois de vie. Le taux d'IGF1 est influence par le poids de l'enfant, et à un moindre degré par le sexe, l'origine ethnique, un tabagisme maternel, la prise d'inhibiteurs selectifs de la recapture de la sérotonine pendant la grossesse, le type d'allaitement (maternel vs artificiel). Limites: la comparaison entre les études ciblant une même population est limitée par la variabilité des méthodes de dosage utilisées.</p>
K. Hussain et al., 2003 (87)	C (étude cas-témoins)	<p>Etude comparant le pic de GH en réponse à une hypoglycémie spontanée (n=22) et à un test d'hypoglycémie insulinique (ITT, n=16). Les 22 patients du groupe hypoglycémie spontanée ont subit une épreuve de jeûne pour bilan d'hypoglycémies avec dosage de GH et cortisol en hypoglycémie puis à +10, +20, +30, +40, +50 minutes. Les 16 patients du groupe ITT ont bénéficié de ce test "à but diagnostic" sans précision. Un déficit hypophysaire ou anomalie de la ligne médiane étaient des critères d'exclusion. Le pic de GH moyen était de 6.6 +/- 1.3 mUI/l dans le groupe hypoglycémie spontanée, sans augmentation significative dans les 50 minutes suivantes, vs 29.2 +/- 7.3 mUI/l dans le groupe ITT. Conclusion : un pic de GH bas lors d'une hypoglycémie spontanée n'implique pas nécessairement un GHD.</p>
Di Iorgi et al., 2016 (143)	C (revue de la littérature)	<p>Revue de la littérature sur le GHD congenital avec anomalie structurelle à l'IRM. Discute l'étiologie des GHD congénitaux, la causalité d'une naissance traumatique est peu probable, les arguments en faveur d'une origine génétique sont plus solides. Détaille les modalités techniques de réalisation de l'IRM, la description d'une IRM hypophysaire normale en fonction de l'âge, les anomalies IRM dans le GHD congenital ou acquis.</p>
Jensen et al., 2005 (90)	C (série de cas, étude observationnelle)	<p>Evaluation des taux d'IGF1 et IGFBP3 comme marqueurs diagnostic du GHD. Taux d'IGF1 et IGFBP3 mesurés chez 11 patients de moins de 1 an avec suspicion de GHD par la suite avéré. Des taux d'IGF1 ou IGFBP3 <-2 DS sont fortement prédictifs d'un GHD avec une grande sensibilité (90% pour IGF1, 81% pour IGFBP3). Limite: faible effectif. Spécificité non établie. Pour un patient avec plusieurs dosages au cours des 6 premiers mois de vie, fluctuations d'IGF1 parfois normal, IGFBP3</p>

stable < -2 DS. Les auteurs suggèrent qu'un taux d'IGF1 normal ne doit pas faire éliminer le diagnostic, que le taux d'IGFBP3 pourrait être plus fiable. Le -2 Ds est très proche de la limite de détection pour IGF1, ce qui n'est pas le cas pour IGFBP3.

Déficit thyroïdienne période néonatale

Persani et al., 2019 (28)	C (avis d'expert et revue de la littérature)	Souligne les difficultés du diagnostic d'hypothyroïdie congénitale centrale, les signes cliniques étant pauvres en période néonatale voire absent (action stimulante de l'hCG sur la thyroïde). Signes cliniques variables selon l'étiologie. Retard mental sévère possible en cas de retard diagnostic dans certains cas d'hypothyroïdie centrale (mutations TSHbeta). Le traitement doit être débuté dès que possible.
Persani et al., 2018 (165)	European Thyroid Association (ETA) Guidelines Revue de la littérature avec indication des niveaux de preuve associés à chaque article	Recommandations de l'European Thyroid Association, considérées comme « expert guidance » du fait du manque d'étude de haut niveau de preuve disponibles dans la littérature. Diagnostic de l'hypothyroïdie centrale sur 2 dosages différents avec immunoessai fiable : T4 basse et TSH normale ou basse, voire augmentée en cas d'atteinte hypothalamique (source d'erreur diagnostic), après avoir éliminé les diagnostics différentiels listés dans le consensus. Signes cliniques variables selon l'étiologie, possiblement identiques à ceux de l'hypothyroïdie congénitale primaire, ou pauvres voire absents en période néonatale. Description des différents gènes impliqués et des manifestations associées. A noter que le déficit thyroïdienne congénitale peut être absent en période néonatale et apparaître plus tard dans la vie.
Léger et al., 2014 (27)	Consensus ESPE Revue de la littérature avec indication des niveaux de preuve associés à chaque article	Consensus européen sur le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de l'hypothyroïdie congénitale. Décrit les stratégies de dépistage néonatal, évoque l'intérêt du dépistage néonatal pour l'hypothyroïdie centrale. Indication d'une supplémentation en cas de TSH élevée et/ou de T4 en dessous des normes pour l'âge indépendamment de la valeur de TSH. Propose une classification de la sévérité de l'hypothyroïdie en fonction du taux de T4 (en pmol/l) : sévère (<5), modérée (5-10), légère (10-15).

Zwaveling-Soonawala et al., 2018 (92)	C (Etude descriptive retrospective)	Etude réalisée chez 120 patients hollandais avec un diagnostic d'hypothyroïdie congénitale centrale par le dépistage néonatal entre 1995 et 2012 (approche T4-TSH-TBG), comparés à 350 témoins présentant une hypothyroïdie congénitale par déficit en T4 binding-globulin). La TSH était plus élevée au diagnostic en cas de déficit hypophysaire multiple qu'en cas de déficit thyroïdienne isolée, potentiellement > 10 mUI/l (max 12,9 mUI/l).
Kapelari et al., 2008 (91)	C (Etude retrospective)	Valeurs de référence pour TSH, T3, T4 chez l'enfant, établies chez 2194 enfants australiens avec la méthode de dosage Advia Cetaur. Valeurs données par tranches d'âge, dont la tranche 0-1 mois. Concentrations plus élevées dans cette tranche d'âge, puis diminution progressive avec l'âge. Souligne l'importance d'interpréter les dosages d'hormone thyroïdienne selon l'âge et la méthode de dosage.
Naafs et al., 2020 (29)	C (Etude descriptive transversale)	Etude réalisée chez 92 patients ayant eu un dépistage d'hypothyroïdie centrale par dépistage néonatal aux Pays Bas entre 1995 et 2015. Description clinique, biologique, radiologique et moléculaire de cette cohorte. Le diagnostic est rarement fait sur point d'appel clinique (5% des cas), même lorsque le patient est hospitalisé en période néonatale. Conclue à l'importance d'un dépistage néonatal de l'hypothyroïdie centrale.
Zwaveling-Soonawala et al., 2015 (166)	C (Etude descriptive retrospective)	Etude visant à évaluer la sévérité de l'hypothyroïdie congénitale centrale (CHC) en comparaison avec l'hypothyroïdie congénitale périphérique (CHT), en fonction du taux de T4 libre (selon la classification du consensus Hypothyroïdie centrale ESPE 2014 : légère, modérée ou sévère). Les résultats montrent une prévalence nettement plus importante d'hypothyroïdie sévère en cas de CHT que de CHC, mais toutefois une CHC modérée dans plus de 50% des cas. Les auteurs concluent que la sévérité de l'hypothyroïdie centrale ne doit pas être sous-estimée.
García, Barrio, et al., 2017 (25)	C	Suivi longitudinal d'un patient avec délétion complète d'IGSF1 de la naissance à l'âge adulte avec description clinique et biologique, et études de l'expression et des mécanismes d'action d'IGSF1 chez le rat et la souris. Le patient présentait des signes marqués d'hypothyroïdie en période néonatale, mais sans macro-orchidie (apparue vers 3 ans). Profil hormonal particulier lors de la minipuberté avec un hypersécrétion de FSH.

Karges et al., 2004 (26)	C (série de cas)	Etude clinique et génétique d'une série de 6 patients avec un diagnostic d'hypothyroïdie congénitale centrale par mutation hétérozygote ou homozygote de TSH β . Les signes d'hypothyroïdie, présents dès la naissance, étaient les signes classiques d'hypothyroïdie sans goût. Le retard diagnostic du fait de l'échappement au dépistage néonatal était responsable d'un retard de croissance et de développement chez certains enfants.
Grammatikopoulos et al., 2018 (32)	C Etude retrospective: enfants avec d'hypopituitarisme congénital (n = 21), de SOD (n = 18) et de cholestase observés dans un centre pendant 26 ans; Les résultats histopathologiques dans les échantillons de biopsie hépatique d'archives ont été évalués (n = 10) et chez ceux ayant des niveaux bas / normaux d'activité de la γ -glutamyltransférase (GGT) sérique malgré une hyperbilirubinémie conjuguée, l'expression des ectoenzymes canaliculaires et des protéines de transport canaliculaire a été évaluée par immunohistochimie.	Évaluer si la cholestase néonatale prolongée, décrite dans l'hypopituitarisme congénital et la dysplasie septo-optique (SOD), est associée à une modification de l'expression d'ectoenzymes canaliculaires et de protéines de transport canaliculaire sélectionnées. Résultats: 39 patients, âge médian de 8 semaines (intervalle de 3 à 20 semaines). Tous sauf 3 avaient une faible thyroxine libre (médiane 9,6 pmol / L [6,8-26,9]) avec une augmentation des taux d'hormones stimulant la thyroïde (médiane 5,95 mU / L [$<0,1-9,24$]). Caractéristiques histologiques du foie: cholestase intralobulaire modérée à sévère avec hépatite non spécifique, transformation des hépatocytes à cellules géantes et une fibrose. Absence de cause génétique de cholestase retrouvée. Après le traitement de remplacement, les preuves biochimiques de lésion hépatobiliaire ont disparu chez tous les enfants dans un délai médian de 6 mois. Conclusion: L'implication hépatobiliaire dans l'hypopituitarisme congénital associé à la SOD a un bon pronostic, mais son étiologie reste incertaine. L'expression immunohistochimique des protéines de transport canaliculaire a été réduite dans les échantillons hépatiques disponibles.

de Zegher et al., 1994 (85)	C Etude descriptive, série de cas	<p>objectif: étudier les propriétés de la TSH néonatale et de la sécrétion de cortisol •</p> <p>Prélèvement de sang artériel à intervalles réguliers (toutes les 20 min pendant 6 h) de 9 nouveau-nés polycythémiques (âge gestationnel, 34-41 semaines) à J1 et / ou J4 après la naissance pendant une transfusion d'échange partielle thérapeutique, standardisée, isovolumétrique.</p> <p>Le taux sérique de TSH d'un nourrisson atteint d'hyperthyroïdie congénitale d'origine transplacentaire a également été mesuré à l'âge postnatal de 1 h. conclusion, les concentrations sériques de TSH chez le nouveau-né humain semblent être élevées le jour de la naissance en raison de la libération de TSH basale et pulsatile amplifiée, puis chutent rapidement grâce à un mécanisme qui diminue l'amplitude de la sécrétion de TSH et sont affectées par la modulation de la axe thyroïdien fœtal. À partir du jour de la naissance, le cortisol s'est révélé être libéré de manière exclusivement pulsatile, avec des caractéristiques qui semblent dépendre de l'âge postnatal et de l'exposition prénatale aux glucocorticoïdes</p>
-----------------------------	-----------------------------------	--

Déficit corticotrope période néonatale

Coshway et al., 2014 (97)	C (série de cas)	<p>Série de 2 cas de CPHD avec déficit corticotrope (SIT et DSO), test au synacthène normal à 9 et 10j de vie, puis pathologique à 3 semaines et 2 mois de vie. CCL : le test au synacthène peut être normal alors qu'il y a un déficit corticotrope, si réalisé précocément. Hypothèse : surrénale fœtale stimulée par CRH permettant des réserves de stéroïdes. Répéter le test au synacthène après 3-4 semaines en cas de suspicion de CPHD.</p>
Vallette-Kasic et al., 2005 (20)	C (Etude descriptive comparative)	<p>Etude de Tpit chez 27 enfants avec déficit en ACTH • Comparaison en période néonatale, des 17 patients avec déficits en ACTH mutés TPIT avec les 10 patients déficitaires en ACTH non mutés dans les séquences codantes de TPIT: la présentation clinique est très semblable et suggère que ce déficit est peut être une cause sous estimée de mort néonatale. L'identification de mutation de TPIT comme principale cause moléculaire de déficit néonatal en ACTH permettrait le diagnostic antenatal chez les familles à risques dans l'idée de débiter précocement un traitement de substitution par glucocorticoïdes.</p>

Ivars et al., 2015 (84)	B (étude longitudinale prospective sur 130 nouveau-nés)	<p>Etude du cortisol salivaire chez 130 nouveau-nés à terme sains, prélevés deux jours consécutifs entre 7h30-9h30, 10h-12h et 19h30-21h30 ; et ce, une fois par mois de la naissance à 12 mois.</p> <p>Les résultats de l'étude montrent qu'à l'âge de 1 mois, le rythme circadien de la sécrétion du cortisol est établi, avec cependant, une grande variabilité individuelle.</p>
Mörelus et al., 2016 (93)	C (revue systématique de la littérature)	<p>Revue de la littérature à partir de 4 bases de données (PubMed, CINAHL, Web of science, Scopus) et des termes : cortisol, infant, saliva/salivary, preterm/premature.</p> <p>16 articles sur 117 retenus au final, après restriction en lien avec les critères d'exclusion.</p> <p>Cette revue systématique résume la possibilité d'utilisation du cortisol salivaire chez le nouveau-né prématuré, et ses variations en fonction du stress, de la douleur, ou à la stimulation douce (musique, voix maternelle).</p>
Reznik et al., 2018 (95)	Conférence de consensus sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance surrénale de la SFE/SFEDP	<p>R2-18 : « in babies, the absence of circadian rhythm for cortisol sécrétion in the first months of life means that baseline cortisol assays need to be repeated and treatment needs to be commenced based on probability of adrenal insufficiency (if cortisol level is low), and that a later Synacthen test will be required.</p> <p>Weak recommendation. Level of evidence: ++</p>
A. Mehta et al., 2005 (100)	B (Etude prospective comparative sur une cohorte de 28 patients, chaque patient étant son propre témoin)	<p>Comparaison des concentrations plasmatiques de cortisol 30 minutes après injection de 250 µg/m² de synacthène, aux concentrations plasmatiques obtenues spontanément au cours du cycle nyctéméral, chez 28 enfants (13 garçons, 15 filles, âgés d'1 an en moyenne) à risque d'insuffisance corticotrope en raison de la présence d'une atrophie optique +/- anomalie du septum pellucidum +/- anomalie du corps calleux +/- déficit antéhypophysaire associé.</p> <p>Sur les 28 patients, 15 avaient des concentrations de cortisol plasmatique inférieures à 145 nmol/L tout au long du nyctémère. La corrélation était positive et significative entre la réponse à 30 minutes au test au synacthène (déficitaire si pic < 540 nmol/L) et les concentrations plasmatiques spontanées. Finalement une concentration plasmatique de cortisol à 8h < 175 nmol, était bien corrélée à une réponse < 540 nmol/L à 30 minutes au test au synacthène,</p>
Couture et al., 2012 (30)	Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of	<p>Recherche de mutation de <i>TPIT</i> dans une cohort de 91 patients avec déficit corticotrope isolé, dont 69 à début néonatal. Mutation de <i>TPIT</i> retrouvée dans 65% des cas de déficit corticotrope isolé complet à</p>

	congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations.	début neonatal. Tous ces patients avaient taux très bas d'ACTH (6.2 +- 3.3 pmol/l) et de cortisol (24 +- 6 nmol/l) et réponse faible ou absente au test au CRH. Tous présentaient des hypoglycémies néonatales sévères (avec convulsions dans 53% dans cas), 63% présentaient un ictère cholestatique. Le taux de mortalité néonatale élevé dans ces familles (25%), souligne le risqué vital en l'absence de diagnostic et de supplementation rapidement débutée.
Kelly et al., 2008 (94)	C (étude observationnelle retrospective)	Analyse rétrospective des épreuves de jeûne réalisées pendant 3 ans dans un centre. 151 patients, 84 ont présenté une hypoglycémie. Moyenne âge 1,3 ans, dont certains patients < 1 mois. GH<7,4 ng/ml en hypo chez 70% des patients, mais seulement 1 diagnostic de GHD ; cortisol en hypo < 18 µg/dl pour 61% des patients, mais seulement 1 diagnostic d'insuffisance surrénalienne par déficit corticotrope. Conclusion : faible spécificité des dosages de GH et de cortisol en hypoglycémie pour le diagnostic de GDH ou ACTHD.

Déficit gonadotrope période néonatale

Braslavsky et al., 2015 (21)	C (Etude descriptive retrospective)	27 garçons de moins de 6 mois et 19 filles de moins de 24 mois avec suspicion d'hypopituitarisme a été étudiée. Les concentrations sériques de LH, FSH, testostérone, inhibine B, hormone anti-Müllérienne (AMH) et estradiol ont été mesurées, et les organes génitaux externes masculins ont été caractérisés comme normaux ou anormaux (micropénis, microorchidie et / ou cryptorchidie) • CCL: Chez les garçons nouveau-nés ou nourrissons présentant des concentrations de FSH, de LH et de testostérone mesurées tout au long de la poussée gonadotrope postnatale, ainsi qu'une évaluation détaillée du phénotype génital externe, facilitent le diagnostic de CHH à un stade précoce
Kuiri-Hänninen, Kallio, et al., 2011 (102)	C (Etude descriptive comparative)	Comparaison des changements postnataux de 3 population de filles : 17 filles prématurées (24-34SA), 17 proches du terme (34-37SA) et 29 filles à terme (>37SA).Examens mensuels entre 1 semaine de vie et 6 mois, puis à 14 mois avec mesure de la FSH urinaire et de l'AMH sanguine • CCL: le pic transitoire de FSH entraîne une stimulation ovarienne transitoire chez les filles à terme et prématurées. Un retard dans la folliculogenèse ovarienne montré dans l'échographie ovarienne et par de faibles taux sériques d'AMH peut expliquer la poussée exagérée de FSH chez les filles prématurées.

Kuri-Hänninen, Seuri, et al., 2011 (103)	C (Etude descriptive comparative)	Evaluation des différences dans les niveaux d'hormones de reproduction et leurs effets biologiques entre les garçons nés à terme (FT) et prématurés (PT) • 25 garçons FT et 25 PT (âge gestationnel de 24,7 à 36,6 semaines) ont été recrutés à la naissance et suivis tous les mois de 1 semaine à 6 mois (j 7, mois 1 à 6). Dix-neuf garçons FT et 20 garçons PT ont été réexaminés à 14 mois • CCL: L'activation postnatale de l'axe HPG dans la petite enfance est augmentée chez les garçons PT et associée à une croissance testiculaire et pénienne plus rapide par rapport aux garçons FT.
Bergadá et al., 2006 (98)	C (série de cas, étude longitudinale)	But: caractériser l'évolution post natale de inhB, AMH, gonadotrophine, testostérone chez 57 nouveaux nés garçon sans anomalie des OGE avec prélèvement à J2-7-10-15-20-30 et J2 et J30 chez 13 nouveaux nés filles • CCL: les marqueurs des cellules de sertoli AMH and inhibin B sont les marqueurs les plus précoces indiquant la présence de tissu testiculaire normal •
Boehm et al., 2015 (33)	Consensus d'experts: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism — pathogenesis, diagnosis and treatment	Analyse de 249 articles publiés jusqu'en 2015 inclus dans le domaine de l'hypogonadisme hypogonadotrope en général Algorithme diagnostique, Tableau récapitulatif des différents phénotypes, Approche thérapeutique avec détails sur les traitements possibles Signes en période néonatale : cryptorchidie, micropenis chez les garçons, aucun chez les filles. Les auteurs recommandent un dosage de LH, FSH, testostérone, inhibine B et AMH entre 4 et 8 semaines de vie (minipuberté). Pour les filles, bilan indiqué pendant la minipuberté en cas d'atcd familiaux, la FSH étant alors l'indicateur ayant la meilleure sensibilité.
Hatipoğlu & Kurtoğlu, 2013 (34)	Revue de la littérature:	46 articles jusqu'en 2013: diagnostic clinique, étiologies et traitements du micropenis
Young et al., 2019 (10)	Revue de la littérature	439 articles jusqu'en 2019: diagnostic selon les différentes périodes de la vie, phénotype, biologie, radiologie, génétique et thérapeutique.

Forest et al., 1973 (167)	C (série de cas, étude longitudinale)	La testostérone plasmatique (T) a été mesurée par une méthode de dosage radio-immunologique sensible chez 143 nouveau-nés et nourrissons normaux. Dans le sang du cordon ombilical, les taux de T sont significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Chez les nourrissons de sexe masculin, il y a eu une augmentation de la concentration de T de la naissance aux 2-3 mois de vie, suivie d'une diminution progressive. Après le 7ème mois, les valeurs observées ont atteint celles des garçons prépubères. Chez les femmes, le schéma était très différent. Les niveaux de T ont chuté rapidement de la naissance à la deuxième semaine de vie pour atteindre des valeurs similaires à celles des filles prépubères •
Forest et al., 1974 (99)	C (série de cas, étude longitudinale) Mesure de la testostérone totale et non liée et de la delta (4) -androstènedione sur 104 échantillons de sang de cordon ombilical. Les mêmes stéroïdes sexuels et gonadotrophines hypophysaires ont été mesurés chez 46 nourrissons de sexe masculin normaux âgés de 27 à 348 jours et 34 nourrissons de sexe féminin normaux âgés de 19 à 332 jours.	CCL: Les données démontrent que les testicules sont actifs pendant la première période natale (gonadotrophine testostérone, D4 élevées pendant 3 mois) . Il est tentant de corréler ce phénomène à une maturation progressive de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique. Il est possible que la poussée de testostérone survenant au cours des 3 premiers mois puisse jouer un rôle dans le modèle de vie futur de l'être humain de sexe masculin.

Winter et al., 1976 (101)	C série de cas	<p>Taux de testostérone, estradiol, 17OHP et delta 4 mesurés dans sérums de cordon (30 mâles et 14 femelles) et dans les sérums périphériques de nourrissons (121 mâles et 110 femelles), âgés de 1 jour à 2 ans</p> <p>Chez les nourrissons de sexe masculin, les taux de testostérone et de 17OH-progestérone sont fortement augmentés au cours de la deuxième semaine de vie, ont atteint un pic à 1 à 2 mois, puis ont diminué jusqu'à la plage observée plus tard dans l'enfance à l'âge de 6 mois;</p> <p>les concentrations sériques d'estradiol, d'androstènedione et de 17OH-progestérone chez les filles étaient nettement variables, de nombreuses valeurs au-dessus de la fourchette de l'enfance étant observées, en particulier au cours des 6 premiers mois. Ces données «évoquent une fonction active des cellules de Leydig chez les nourrissons de sexe masculin. Elles suggèrent qu'il existe une sécrétion ovarienne de stéroïdes sexuels chez certaines nourrissons de sexe féminin en réponse aux niveaux élevés de FSH et de LH qui sont observés à ce moment.</p>
Andersson et al., 1998 (104)	<p>C: serie de cas</p> <p>Etude biologique de 30 enfants, 15 garçons et 15 filles entre 0 et 2 ans en bonne santé, dans le sang du cordon ombilical et tous les trois mois au cours des 2 premières années de vie. En plus de l'inhibine B, les taux sériques de FSH, de LH et de testostérone (garçons)</p>	<p>Mesure des taux sériques d'inhibine B chez les nourrissons peut donner des indices cliniques sur les déficiences du développement des gonades qui, autrement, n'apparaissent que vers la puberté ou plus tard dans la vie •</p> <p>CCL: l'élévation soutenue de l'inhibine B aux niveaux supra-adultes chez les garçons en bas âge indique que la période néonatale peut être une fenêtre de développement importante pour la prolifération et la maturation des cellules de Sertoli. La mesure des taux sériques d'inhibine B chez les nourrissons peut donner des indices cliniques sur les déficiences du développement des gonades qui, autrement, n'apparaissent que vers la puberté ou plus tard dans la vie.</p>
Cassorla et al., 1981 (168)	<p>Etude de cas: 14 nouveaux nés, testis en place, à terme</p>	<p>Mesure mensuelle avec orchidomètre du volume testiculaire jusqu'à 6 mois. Augmentation du volume testiculaire pendant minipuberté jusqu'à 2-3 mois puis rediminue entre 2 et 6 mois</p>

Diabète insipide période néonatale

Vergier et al., 2018 (133)	C case report	<p>Nourrisson de 7 mois avec syndrome polyuro-polydipsique et faible prise de poids. Hypernatrémie (170 mmol / L) et hyperosmolarité sanguine (330 mOsm / L) avec hypoosmolarité urinaire inappropriée (168 pmol / L). Administration de DdAVP inefficace: diagnostic final de DI nephrologique. La mesure de la copeptine plasmatique a été trouvée à un niveau très élevé, 303 pmol / L. CCL: Conclusion: La copeptine, est un peptide stable reflétant la sécrétion d'AVP, et pourrait être un biomarqueur plus sûr et plus rapide pour le diagnostic étiologique du syndrome de polyurie-polydipsie chez les enfants. Avant la régularisation de l'état d'hydratation, une seule mesure de base peut être suffisante pour distinguer le DI nephrologique d'autres étiologies sans le test de privation d'eau</p>
Djermane et al., 2016 (58)	C étude retrospective observationnelle	<p>12 enfants avec DI central (DIC) néonatal analysés rétrospectivement. 10 des 12 patients présentaient une malformation cérébrale (hypoplasie nerfs optiques surtout), 2 cas idiopathiques. DIC isolé dans 2 cas (bcp plus rare que plus tard dans la vie), associé autres déficits hypophysaires dans 10 cas. DIC transitoire dans 25% des cas. Les signes d'appel en période néonatale étaient essentiellement des difficultés de prise de poids, ou des signes de déficit antehypophysaire associé (hypoglycémie, micropénis). Polyurie définie par diurèse > 150 ml/kg/j pendant le 1^{er} mois de vie. DIC défini par hypernatrémie > 146 mmol/l et osmolarité urinaire inadaptée < 300 mOsm/kg puis réponse appropriée au DDAVP avec Osm urinaire > 750. Ces patients vulnérables ont des taux élevés de comorbidités (adipsie avec dysnatremie, retard de développement sévère, déficit autres axes hypophysaire 11/12 cas), et nécessitent une surveillance attentive •</p>

Ghirardello et al., 2005 (37)	Revue de la littérature: 93 articles publiés jusqu'en 2005	<p>Causes de diabète insipide central : tableau avec revue des différentes causes: germinome ou craniopharyngiome; Histiocytose et sarcoïdose des cellules de Langerhans du système nerveux central; maladies inflammatoires, auto-immunes ou vasculaires locales; traumatisme résultant d'une intervention chirurgicale ou d'un accident; et, rarement, des défauts génétiques dans la biosynthèse de la vasopressine récessifs autosomiques dominants ou liés à l'X. 30 à 50% des cas considérés comme idiopathiques. DIC associé à une tumeur :rare chez les enfants de moins de 5 ans.</p> <p>La biopsie de la tige hypophysaire hypertrophiée doit être réservée aux patients présentant une masse hypothalamo-hypophysaire et un épaississement progressif de la tige hypophysaire car une guérison spontanée peut survenir.</p> <p>La biologie moléculaire chez des patients sélectionnés peut identifier ceux qui ont un diabète insipide apparemment idiopathique portant la mutation du gène vasopressine-neurophysine II (tableau avec revue de la littérature de 27 articles ou sont retrouvés des mutations du gène).</p>
Karthikeyan et al., 2013 (81)	C (Etude retrospective descriptive)	<p>Nourrissons ayant reçu un diagnostic de DIC entre avril 1992 et février 2011 •</p> <p>19 nourrissons (52% de garçons) dont 8 prématurés. L'âge médian du diagnostic était de 24 jours (5-300); bébés prématurés plus jeunes au moment du diagnostic (21 contre 46 jours). Conclusions: le DIC chez les nourrissons est souvent diagnostiqué accidentellement (58% cas) . Les caractéristiques étiologiques, cliniques (+/- déficit hypophysaire associé) et d'imagerie sont très variables, avec quelques différences entre les prématurés et les nourrissons à terme (DIC isolé plus fréquent chez prématurés). DDAVP orale semble entraîner des fluctuations de sodium sérique moins prononcées que la forme intranasale.</p>
Evers & Wellmann, 2016 (169)	C revue de la littérature	<p>Revue systématique de la littérature sur les niveaux d'hormones de stress fœtal, notamment la noradrénaline, le cortisol, l'AVP et la copeptine, en ce qui concerne le stress à la naissance. Les options diagnostiques et thérapeutiques pour la mesure de la copeptine et les fonctions AVP sont discutées.</p>

Martín et al., 2013 (36)	C (série de cas)	Série de 13 cas de mutation PCSK1, diarrhée par malabsorption + déficit hypophysaire combiné avec diabète insipide central chez 11 des 13 patients, diagnostic le plus précoce à 1 mois de vie.
A. Hussain et al., 2020 (170)	Cas Clinique Rang B	Prématuré de très petit poids de naissance Découverte du DI sur une hypernatrémie. Augmentation des apports oraux insuffisants Pas de réponse à desmopressine par voie nasale ; traitement par voie SC

Tableau bibliographique 2. Diagnostic clinique, hormonal et radiologique chez l'enfant et l'adolescent

Source	Niveau de preuve	Résultats
Déficit en hormone de croissance		
Marin et al., 1994 (110)	2	Réponse de la GH aux tests de stimulation. Test à l'arginine insuline ou test d'effort. 84 enfants normaux (croissance normale, pas de pathologie). Pic GH < 7 µg/L chez. 61% des enfants prépubères, 44%, 11%, 11%, et 0% des sujets Tanner stade 2, 3, 4 et 5, respectivement. Après priming, la spécificité du tet (pic > 7 µg/L) est de 91-100%
Maghnie et al., 2001 (106)	2	Reponse de la GH aux tests de stimulation et taux d'IGF-1. Test GHRH arginine 17 enfants avec post hypophyse ectopique. 9/17 ont un pic de GH > 6.7 µg/L 11/17 ont un taux d'IGF-1 > - 2 DS. 17/17 on un taux d'IGF-1 < - 1 DS
Maghnie et al., 1999 (157)	2	Réponses de la GH aux tests de stimulation selon l'aspect IRM. Test arginine ou hypoglycémie insulinaire. 35 adultes traités pour GHD dans l'enfance, dont 11 avaient un IRM normale et 7 une hypoplasie isolée de l'antéhypophyse (dans l'enfance). 71% des sujets avec hypoplasie isolée ont une sécrétion normale à la réévaluation, et 82% de ceux avec IRM normale
Scherdel et al., 2019 (40)	2	Comparaisons des algorithmes de détection d'anomalie staturale. 163 enfants avec post hypophyse ectopique et 3406 enfants normaux. Les algorithmes les plus performants ont une Sp > 98%, mais une Se de 51%

Pinto et al., 1997 (45)		Etude hormonale (GHRH) et IRM. 51 patients avec post hypophyse ectopique. 12/51 avaient un pic de GH > 6.7 µg/l au test au GHRH
Adan et al., 1994 (108)	2	Etude hormonale et IRM. 24 patients avec post hypophyse ectopique. 1/24 avait un taux d'IGF-1 > - 2 DS
Martínez et al., 2000 (109)	2	Etude du priming avec oestrogènes. 15 sujets avec GHD et 44 sujets avec petite taille constitutionnelle. 32% des sujets normaux et 93% des sujets GHD avaient un taux d'IGF-1 < -2 DS La spécificité du test GH après priming s'élève à 98%
Ghigo et al., 1996 (113)	2	Etude des tests de stimulation de la GH. 472 enfants avec croissance normale. Le test par GH RH arginine est le plus spécifique. Tous les autres tests aboutissent à des faux positifs (faux dg de GHD)
Rochiccioli et al., 1993 (114)	2	Etude de la capacité stimulatrice des différents stimuli. 5473 tests de stimulation de la GH analysés. Le glucagon betaxolol est 2 fois plus stimulant que l'hypoglycémie insulinique
Broeren et al., 2018 (105)	2	Comparaisons de différents kits de mesure de l'IGF-1 chez l'enfant. Le seuil de – 2 DS pour l'IGF-1 peut correspondre à des valeurs variant du simple au double selon les kits
Tillmann et al., 1997 (107)		Comparaison de la Se et de la Sp de l'IGF-1, l'IGFBP3 pour le diagnostic de GHD. 60 enfants GHD et 110 enfants de petite taille sans GHD. La sensibilité de l'IGF-1 et de l'IGFBP3 étaient de 34% et 22% au seuil de – 2 DS, la spécificité de 72% et 92%
Coutant et al., 2001 (125)	2	Comparer la croissance et la taille finale de ces 3 groupes de sujets. 15 enfants avec GHD et post hypophyse ectopique, 48 enfants avec GHD et IRM normale, 32 enfants avec ISS, tous traités par GH. Les sujets avec GHD et IRM normale ont une reponse staturale et une taille finale plus proches de ceux avec ISS que de ceux avec post hypophyse ectopique.
Mauras et al., 1987 (171)	2	Analyse de l'amplitude et de la fréquence des pics spontanés de GH selon le stade pubertaire chez 20 garçons. L'amplitude des pics de GH double à triple avec la puberté, alors que la fréquence des pics n'est pas modifiée
Stanley et al., 2009 (111)	2	Evaluation du pic de GH au test de stimulation selon le BMI. 116 enfants, dont 10 en surpoids ou obèses. Le pic moyen de GH des sujets en surpoids ou obèses est 2 fois moins forts que celui des sujets de BMI normal, mais les taux d'IGF-1 sont similaires
Kreitschmann-Andermahr et al., 2010 (112)	Article de revue	Test GH et IGF-1 chez les sujets obèses. Le pic de GH est abaissée, mais le taux d'Igf-1 est variable
Léger et al., 2005 (154)	2	Test GH, IGF-1 et IRM. 18 sujets avec post hypophyse ectopique et GHD dans l'enfance réévalués à l'âge adulte. 22% des sujets avaient un pic de GH > 6.7 µg/L
Aimaretti et al., 2000 (172)	2	Test GH, IGF-1. 19 enfants avec dysfonction neurosécrétoire, 38 enfants avec GHD, et 83 enfants avec ISS. Les sujets avec dysfonction neurosécrétoire ont des pics de Gh à la stimulation et des taux d'IGF-1 moyens intermédiaires entre les sujet GHD et les sujets normaux

Pampanini et al., 2015 (145)	2	Prévalence des anomalies IRM. 68 enfants avec GHD avant l'âge de 4 ans. Anomalies IRM dans près de 80% des cas
Binder et al., 2019 (115)		Enquête dans 9 pays concernant les pratiques pour le diagnostic de GHD. Les pratiques diagnostiques de GHD sont variables selon les pays.
Déficit thyroïdienne		
Persani et al., 2018 (165)	Consensus d'experts Revue de la littérature avec indication des niveaux de preuve associés à chaque article	Analyse de 65 articles. Récapitulatif des causes de déficit thyroïdienne (congénitales et acquises). Tableau sur erreurs diagnostiques. Algorithme décisionnel sur diagnostic et prise en charge.
A. Mehta et al., 2003 (116)	Etude rétrospective monocentrique Grade C	Inclusion de 54 patients de 0 à 11 ans en 2 groupes (CPHD isolé et CPHD syndromique). Population contrôle : 93 enfants sains et 38 hypothyroïdie périphérique congénitale. Profils cliniques, biologiques (y compris test TRH) et IRM hypophysaires.
van Iersel et al., 2018 (12)	Etude rétrospective nationale Grade C	Inclusion de 456 patients < 18 ans avec GHD congénital Surveillance bilan thyroïdien avant/après traitement par GH dans 3 groupes (CPHD ; GHD avec probable CCH ; IGHD) Prescription L-thyroxine chez 6,3% IGHD dans les 2a Association significative avec anomalies hypophysaires IRM
Giavoli et al., 2003 (118)	Etude de cohorte Grade B	Inclusion de 26 patients (20 IGHD, 6 CPHD secondaires) avec indication traitement par GH. Surveillance à 6 et 12 mois après début traitement. Diminution significative T4 dans groupe IGHD sans hypothyroïdie centrale vraie ; hypothyroïdie chez 4 CPHD sur 6 Hypothèses physiopathologiques : effet somatostatine sur sécrétion TSH ou augmentation T4>T3
Ma et al., 2010 (117)	Etude rétrospective Grade C	Etude de 8 cas parmi 214 patients présentant une hypoplasie du nerf optique avec apparition secondaire d'un déficit thyroïdienne. Diagnostic sur surveillance biologique.
Sun et al., 2012 (173)	Série de cas Grade C	Première description de 26 cas (11 familles sans lien de parenté) de TSHD secondaire à une mutation sur le gène IGSF1. Transmission liée à l'X. Age du diagnostic de 1 semaine de vie à 65,9 ans.

Joustra et al., 2013 (174)	Série de cas	Article complémentaire de Sun et al. 2012 Description clinique de 10 familles (11 enfants/adolescents) 3 enfants diagnostiqués avec GHD
	Grade C	3 BMI > 2DS, autres entre 0 et 2 DS Macroorchidie chez tous les > 12 ans
Nakamura et al., 2013 (175)	Case report	4 cas de TSHD sur variants IGSF1. 1 cas de diagnostic à 4 ans sur retard statural (taille 85,5 soit – 3.9DS, poids 14 soit – 1DS), associé à un GHD (c.3565C>T - p.R1189X)
	Grade C	Faible réponse TSH test TRH : 3.98/6.72 mUI/L Retard âge osseux de 1,6 ans IRM hypophysaire normale.
Van Hulle et al., 2016 (176)	Case report	Diagnostic TSHD 9 ans sur diminution vitesse de croissance depuis l'âge de 3 ans (variant IGSF1 c.3127T>C - p.Cys1043Arg)
	Grade C	Prolactine indosable, GHD partiel. Retard âge osseux 6.25a pour AC 9.1a. IRM hypophysaire normale. Puberté/adrénarchie décalée avec pubarche tardive (13a) (SHDEA bas) malgré augmentation volume testiculaire. Macroorchidie > 30 mL 19a.
Heinen et al., 2017 (177)	Case report	Diagnostic TSHD 14,4 ans sur retard statural (taille 152.4 cm soit – 1.7 DS, IMC 19.3 kg/m2 0 DS) (variant IGSF1 : c.2588C>G - p.Ser863Cys)
	Grade C	Dyslipidémie malgré substitution correcte en L-thyroxine.
Roche et al., 2018 (76)	Série de cas	Large famille irlandaise : Tableau récapitulatif clinique, biologique. Etude rapprochée des profils biologiques (bilan thyroïdien basal et test TRH)
	Grade C	
Yamaguchi et al., 2018 (178)	Case report	Diagnostic 16 ans sur retard statural et constipation chronique ancienne (depuis petite enfance).
	Grade C	
Borck et al., 2004 (72)	Case report	Etude descriptive de 4 patients dont 3 avec découverte d'un déficit thyroïdienne devant retard statural (-6 à -8 DS) et retard mental (variant TSHb)
	Grade C	Absence de réponse de la TSH au test à la TRH Retard âge osseux
Bonomi et al., 2001 (71)	Case report	Variant TSHb : Diagnostic à 75j devant ictère, anorexie, retard statural et développement. Examen clinique : Hernie ombilicale, hypotonie sévère, fontanelle postérieure large, xérose cutanée, épicanthus.
	Grade C	Absence de réponse TSH au test TRH : 3.4/4.8 mUI/L Antéhypophyse hyperplasique (IRM) Absence de noyaux épiphysaires fémoraux (radio) Petite glande thyroïde (échographie)

Özhan et al., 2017 (73)	Case report Grade C	<p>Variant TSHb : Diagnostic à 16a devant retard statural, retard psychomoteur, xérose cutanée, myxoedème facial et hernie ombilicale.</p> <p>Taille 96 cm soit - 10,4DS / Poids 26 kg soit – 7,4 DS</p> <p>Dyslipidémie, cytolysse 1,5N, CPK 545, anémie macrocytaire 5,6 g/dL (carence martiale et B12)</p> <p>Absence de réponse TSH au test TRH</p> <p>Dysgénésie épiphysaire</p>
Baquedano et al., 2010 (179)	Case report Grade C	<p>2 patients sans lien de parenté avec variants TSHb :</p> <p>1 : Ictère et anémie réfractaire à la supplémentation par fer et acide folique à 8 mois (+ signes hypothyroïdie décrits précédemment). T4 indosable, TSH 1,07 mUI/L. Age osseux 3 mois.</p> <p>2 : Ictère, anémie sévère et retard de croissance à 3 mois.</p>
Pohlenz et al., 2002 (180)	Case report Grade C	<p>Variant TSHb : Retard psychomoteur majeur à 4 mois (équivalent 6 semaines) (+ signes hypothyroïdie décrits précédemment)</p> <p>Thyroïde normale (échographie)</p> <p>T4 1.4 pmol/l (10–22) T3 1.27 (3.1–6.4) TSH basse 0.19 mU/l (0.3–5)</p>
Karges et al., 2004 (26)	Case report Grade C	<p>4 familles avec variants TSHb : Description clinique</p> <p>Discussion sur développement psychomoteur avec intérêt d'une substitution précoce</p>
Bonomi et al., 2009 (75)	Case report Grade C	<p>Famille avec variant RTRH</p> <p>Cas index 11 ans : Retard statural et asthénie</p> <p>Age osseux 8,5 ans</p> <p>Absence de réponse TSH sur test TRH</p> <p>Conservation rythme circadien TSH</p> <p>Hypothèse sécrétion basale résiduelle</p>
García et al., 2017 (181)	Case report Grade C	<p>Famille avec variant RTRH (consanguinité)</p> <p>Cas index 8 ans : Anomalie bilan thyroïdien</p> <p>Surpoids IMC 20,4 kg/m², taille 122 cm -0.58 DS</p> <p>Profils biologiques des enfants de 6 à 10 ans</p>
Heinen et al., 2016 (74)	Case report Grade C	<p>Identification variant TBL1X responsable de TSHD chez 8 patients, 11 apparentés dont 10 enfants (6 mois à 17 ans)</p> <p>Tableau avec caractéristiques profil biologique, IMC et échographie thyroïdienne</p> <p>Point sur surdité associée, ne serait pas corrélée au taux de T4</p>
Tenenbaum-Rakover et al., 2011 (182)	Case report Grade C	<p>TSHD sur variant POU1F1 diagnostiqué à 2 mois : Retard statural, ictère prolongé, constipation.</p> <p>Nez plat, fontanelle antérieure large, hypotonie majeure.</p> <p>Antéhypophyse hypoplasique à l'IRM à 14 ans</p>

Déficit gonadotrope

Bouvattier et al., 2011 (183)	3 Revue de la littérature	Article de revue sur le traitement néonatal de l'hypo hypo. Arguments physiologiques et biologiques en faveur du traitement. Induction de la fonction Sertolienne et Leydigienne de la mini puberté
Boehm et al., 2015 (33)	3 Revue de la littérature	Article de consensus européen sur la pathogénie, le diagnostic, et le traitement du déficit gonadotrope. Entre autres : Physiologie de l'axe gonadotrope ante et post natal masculin et féminin
Young, 2012 (184)	3 Revue de la littérature	Article de revue sur le déficit gonadotrope de l'homme. Approche du diagnostic et du traitement à partir d'un cas clinique. Éléments cliniques et biologiques de diagnostic et traitement
Sedlmeyer & Palmert, 2002 (49)	2 Étude descriptive	Revue de 232 cas de retard pubertaire (158 garçons, 74 filles). Présentation et répartition des causes. Proportion de retards simple, déficit gonadotrope, et insuffisance gonadique chez le garçon et la fille
Laitinen et al., 2011 (44)	2 Étude descriptive	Étude du syndrome de Kallmann en Finlande. 30 sujets avec description clinique et génétique complète. Prévalence du micro pénis dans le syndrome de Kallmann
Young et al., 2019 (10)	3 Revue de la littérature	Revue de la littérature du déficit gonadotrope Fréquence des anomalies des organes génitaux dans le déficit gonadotrope isolé (entre autres)
Wagner-Mahler et al., 2011 (47)	2 Etude descriptive	Prevalence de la cryptorchidie unilatérale et bilatérale chez 6246 garçons. Cryptorchidie à la naissance, 3 mois, 1 an. 0,9% de cryptorchide persistante à 6 mois et 1 an, dont 10% de forme bilatérale
Mosbah et al., 2020 (50)	2 Etude descriptive	Etude de 127 garçons avec hypo hypo, 74 garçons avec retard simple, et 31 contrôles normaux. Inhibine B et réponse de la LH et FSH au test au GnRH. La sensibilité de l'inhibine B au seuil de 35 pg/mL est de 50%, la spécificité est proche de 100%. La sensibilité du pic de LH au seuil de 4 UI/L est de 50%, la spécificité est de 100%
Quinton et al., 2001 (159)	2 Etude descriptive	Caractérisation clinique, biologique et génétique de 170 hommes et 45 femmes avec hypo hypo. Prévalence des signes associés à l'hypo hypo (entre autres). Fréquence du sd cerebelleux, et des autres signes associés à l'hypo hypo
Costa-Barbosa et al., 2013 (185)	2 Etude descriptive	Etude du phenotype clinique de 219 sujets avec syndrome de Kallmann. Fréquence du sd cerebelleux, et des autres signes associés à l'hypo hypo
Coutant et al., 2010 (122)	2 Etude descriptive	Etude du phénotype hormonal de 82 garçons avec retard pubertaire : 16 avec hypo hypo isolé, 15 avec déficit hypophysaire combiné, et 51 avec retard simple. Se et Sp de l'inhibine B, AMH, testostérone, FSH, et LH pour le diagnostic d'hypo hypo : le meilleur parametre est l'inhibine B seuil de 35 pg/mL, avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 100% si les testis sont G1

Segal et al., 2009 (123)	2 Etude descriptive	Etude de 43 garçons avec retard de puberté : 14 avec hypo hypo et 29 avec retard simple. Test au GnRH et du test à l'hCG : très bonne Sensibilité et spécificité des 2 tests.
Grinspon et al., 2010 (127)	2 Etude descriptive	Etude de 25 garçons avec hypo hypo et 7 avec retard simple. Très bonne sensibilité et spécificité du test au GnRH
Adan et al., 2010 (124)	2 Etude descriptive	Etude de 39 garçons avec retard simple, 15 avec hypo hypo, et 5 avec interruption de tige pituitaire. Bonne sensibilité et spécificité de l'inhibine B et de l'AMH
Kauschansky et al., 2002 (129)	2 Etude descriptive	32 garçons avec retard de puberté dont 19 avec hypo hypo. Excellente sensibilité et spécificité du test au LHRH
Degros et al., 2003 (128)	2 Etude descriptive	13 garçons avec hypo hypo et 20 garçons avec retard simple. Test à l'hCG (5000 UI en 1 fois) et testostérone à J3. Si delta de T < 0,9 µg/l, VPP de 100% pour hypo hypo
Martin & Martin, 2005 (130)	2 Etude descriptive	9 garçons avec hypo hypo et 37 garçons avec retard simple. Test à l'hCG (plusieurs protocoles) et testo à J3 et J7. 82% de VVP pour T < 2 µg/L à J7
Bry-Gauillard et al., 2017 (131)	2 Etude descriptive	68 femmes adultes avec hypo hypo et 51 femmes adultes en bonne santé. Étude hormonale et échographie ovarienne. Étude des mesures d'inhibine B, AMH, LH, FSH, œstradiol, et volume ovarien
Rohayem et al., 2015 (126)	2 Etude descriptive	Étude de 24 garçons avec retard pubertaire et hypo hypo, et 50 avec retard simple. Dosage de Inhibine B et AMH. Inhibine B au seuil de 28.5 pg/mL : Se 95%, Sp 75% ;
Hacquart et al., 2017 (158)	2 Etude descriptive	19 sujets avec syndrome de Kallmann. 15/19 ont une agénésie des bulbes olfactifs
Xu et al., 2018 (160)	2 Etude descriptive	Etude de 18 sujets avec association CHARGE parmi 116 sujets avec hypo hypo. Analyse des signes cliniques, hormonaux et d'imagerie de l'association CHARGE dans la population des syndrome de Kallmann
Quinton et al., 2001 (159)	2 Etude descriptive	IRM de 35 sujets avec sd de Kallmann. 32/35 ont des anomalies des bulbes olfactifs
Pinto et al., 1997 (45)	2 Etude descriptive	51 patients avec post hypophyse ectopique. Etude clinique et IRM et biologique. Fréquence de la cryptorchidie et du micropenis chez les garçons avec déficit combiné
Varimo et al., 2017 (46)	2 Etude descriptive	174 garçons et 70 filles avec retard de puberté. Le volume testiculaire, l'inhibine B, et le pic de LH au LHRH sont les plus discriminants.
Déficit corticotrope		
Weintrob et al., 2018 (120)	2	Réponse du cortisol total et cortisol libre sérique au tes tau glucagon. 103 enfants avec retard statural non GHD Age médian 3.9 ans (0.5-14). 95% ont un pic de cortisol total >158 ng/ml

Burt et al., 2013 (186)	3	adultes
Böttner et al., 2005 (187)	4	Réponse du cortisol au test au glucagon ou CRH ou ITT. 290 enfants Age 10+/-5 ans Retard statural, 231 ,GHD et 59 non GHD. Test au glucagon aussi bien qu'ITT ou CRH pour le pic de cortisol.
Nye et al., 2001 (188)		adultes
Peechakara et al., 2017 (189)		adultes
Gonc et al., 2003 (121)	2	Réponse du cortisol au test au synacthène 0.5 microg/m ² /250 microg/test metapyrone 30 mg/Kg. 29 enfants GHD et 36 contrôles. LDST > au SDST pour identifier déficit corticotrope Cut-off value 198 ng/ml avec LDST versus 304 ng/ml avec SDST
Kamrath & Boehles, 2010 (190)	4	Réponse du cortisol au test au synacthène LD 0.5 microg/m ² · 11 enfants avec déficit corticotrope partiel prouvé par ITT (<180 ng/ml) mais taux de base normal. Age 5.5-14.5 ans. Mauvaise sensibilité du LDST avec 10/11 enfants ayant une réponse >180 ng/ml
Maghnie et al., 2005 (191)	2 ou 4 ?	Réponse du cortisol aux test ITT, LDST, SDST CRH. 24 enfants et adultes Age :4.1-31 ans GHD ou CPHD organique. Aucun des tests n'a une sensibilité de 100% ITT semble avoir la meilleure sensibilité
Maguire et al., 2008 (119)	2	Etude des tests CRH et LDST et des taux de cortisol à 9h. 31 enfants avec hypopituitarisme organique 23/31 avec déficit corticotrope prouvé sur pic cortisol<145 ng/ml au CRH Age 2.3_18.3 ans 21 controles. LDST : 19/23 avec pic cortisol<96 ng/ml Cut-off 122 ng/ml Se=87%, Sp>99% 10èpc Cortisol 9h<50 ng/ml cortisol à 9h<40 ng/ml Se=83% et Sp>99%
Weintrob et al., 2000 (192)	4	Test clonidine+ LDST (1µg/1.73m ²) ou SDST chez 73 enfants age 11+/-3 ans avec RS 42 contrôles avec puberté prématurée. Pic cortisol similaire entre SDST et LDST Cut-off considéré=194 ng/ml
Eyal et al., 2019 (193)	4	Etude de l'incidence de décompensation surrénalienne aigüe 120 enfants suivis dans 4 centres Age 0-17.5

		<p>Insuffisance surrénale</p> <p>Dont 21 insuffisance corticotrope congénitale. 31 épisodes chez 26 patients, majorité d'IS primaires au moment du diagnostic.</p> <p>Seulement 3/21 déficit corticotrope</p>
Diabète insipide		
Cheetham & Baylis, 2002 (51)	Revue	Revue générale sur les diabètes insipides des enfants
	Rang A	
Vergier et al., 2018 (133)	Cas clinique	Un nourrisson de 7 mois présentait un syndrome de polyurie-polydipsie avec une faible prise de poids, une hypernatrémie (170 mmol/L) une hyperosmolarité sanguine (330 mOsm/L) et une hyposmolarité urinaire inappropriée (168 mOsm/L). la copeptine plasmatique a été mesurée très élevée, 303 pmol/L (1-14 pmol/L). L'administration de DdAVP n'a pas amélioré la polyurie, confirmant le diagnostic final de NDI. La valeur de la copeptine s'est normalisée sous hyperhydratation et régime hyposmolaire
Tuli et al., 2018 (134)	Etude prospective	<p>15 enfants présentant un SPUPD, dont 12 avec un hypopituitarisme et 53 témoins</p> <p>1 présentait un DIN, 6 une polydipsie primaire et 8 un DIC. Le dosage de copeptine était réalisé en état basal si hypernatrémie (> 145 mmol/L, n=4) et, après test de restriction hydrique (n=11). Trois seuils de copeptine ont été retenus : > 20 pmol/l en faveur d'un DIN, < 2,2 pmol/l en faveur d'un DIC, et enfin entre 5 et 20 pmol/l une polydipsie primaire. Entre 2,2 et 5 pmol/l, une analyse conjointe de l'osmolarité urinaire, est nécessaire pour différencier la polydipsie primaire (> 700 mOsm) du DIC (<300 mOsm). Cependant le faible effectif ne permet pas de pouvoir valider ces seuils</p> <p>Dans la population témoin (n=53), l'analyse des 40 patients sains sans restriction hydrique montrait des valeurs entre 2,4 et 8,6 pmol/l.</p>
Hunter & Calikoglu, 2016 (53)	Etude de cohorte rétrospective	<p>35 enfants d'âge médian 4,7 ans (1 mois à 16 ans) au moment du diagnostic. La durée médiane du suivi était de 5 ans (2 mois à 16 ans). La cause de l'ICD était la masse intracrânienne chez 37,2%, dysplasie septo-optique chez 25,7%, l'holoprosencéphalie chez 14,2%, l'histiocytose à cellules de Langerhans chez 8,6%, l'hypoplasie hypophysaire isolée chez 5,7% et encéphalocèle chez 1 patient (2,9%). Les patients étaient symptomatiques pendant une moyenne de 6,3 mois (< 1 mois à 36 mois) avant le diagnostic d'ICD. Des carences en hormone de croissance (GH), en thyrotrophine (TSH), en hormone adrénocorticotrope (ACTH) et en gonadotrophine étaient présentes au moment du diagnostic chez 34, 23, 23 et 6% des patients, respectivement. Des carences en GH, TSH, ACTH et en gonadotrophine ont été diagnostiquées au cours du suivi chez 23, 40, 37 et 14% des patients, respectivement. Chez les patients présentant des anomalies structurelles du SNC, le développement de déficits hormonaux supplémentaires est survenu entre 2 mois et 13 ans après le moment de la présentation initiale.</p> <p>Pas de mention de DI</p>
	Rang A	

Tableau bibliographique 3. Diagnostic clinique, hormonal et radiologique chez l'adulte.

Source	Niveau de preuve	Résultats
Doknic et al., 2020 (60)	Etude de cas cliniques* Unicentrique	Diagnostic mutations <i>PROP1</i> à l'âge adulte (36 à 51 ans) chez 5 frères et soeurs dont 4 femmes.
Jullien et al., 2021 (7)	Cohorte rétrospective multicentrique Réseau GENHYPOPIT Multicentrique	1143 cas index dépistés pour anomalie génétique en rapport avec un déficit hypophysaire. Prévalence d'anomalies génétiques de 7.3%. Insuffisance somatotrope = la plus retrouvée (86% des patients)
Melmed, 2019 (61)	Revue de littérature	Non applicable
Cangiano et al., 2021 (65)	Revue de la littérature	Non applicable
Bry-Gauillard et al., 2010 (66)	Revue de la littérature	Non applicable
Bonomi et al., 2018 (194)	Cohorte rétrospective multicentrique	503 patients IHH (=sans atteinte hypothalamo-hypophysaire morphologique ou hormonal sur un autre axe) Elimine BMI<18.5, sport >5h/s, maladie chronique. Description de groupe avec apparition à la puberté et un groupe avec apparition post-puberté= adulte) 36 adultes normosmiques et 8 avec déficit olfactif soit 11.5% de leur cohorte normosmique et 4% des hypo/anosmiques. Chez les patients avec IHH post-pubertaire comparés aux pré-pubertaires, les gonadotrophines (FSH et LH) sont moins basses et répondent normalement au test au GnRH, dans les deux sexes.
Salenave et al., 2008 (69)	Étude comparative unicentrique	21 hommes avec mutations <i>KAL1</i> ; 18 avec mutations <i>FGFR1/KAL2</i> : phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope plus sévère en cas mutations <i>KAL1</i> .
Raivio et al., 2007 (70)	Étude de cas multicentrique	Description d'hypogonadisme hypogonadotrope réversible chez 15 patients (parmi 50) atteint

		d'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique après interruption d'une substitution hormonale
Heinen et al., 2016 (74)	Etude observationnelle multicentrique	Description de mutations de TBL1X comme syndrome prédisposant à une insuffisance thyroïdienne congénitale associée à une surdité
Andrioli et al., 2006 (78)	Revue de la littérature	Non applicable
Diederich et al., 2003 (79)	Etude de cas cliniques	Description phénotypique chez 28 patients atteints d'insuffisance corticotrope et d'hyponatrémie normovolémique : natrémie moyenne : 116±7 mmol/l, Nausée-Vomissement (75%) Confusion-Désorientation (32%) Somnolence –Coma (36%) Asthénie 54 % Perte de poids 32% Dépression : 2 patients
Krude et al., 1998 (80)	Etude de cas cliniques	Description de mutations dans le gène POMC comme responsable d'une obésité sévère de survenue précoce, d'une pigmentation rouge des cheveux et d'une insuffisance corticotrope isolée
Boehm et al., 2015 (33)	Consensus Européen	Consensus européen sur le diagnostic clinique biologique et génétique des insuffisances antéhypophysaires gonadotropes congénitales Diagnostic biologique : Homme IHH Testostérone généralement <2 nmol/l FSH LH basses ou non élevées avec autres axes antéhypophysaires normaux Femme IHH Aménorrhée, estradiol bas et FSH LH basses ou non élevées
Rosner et al., 2013 (142)	Consensus Nord-américain	Importance de la technique de dosage d'œstradiol pour le diagnostic dans l'hypogonadisme hypogonadotrope chez la femme avec des taux bas d'œstradiol
Bry-Gauillard et al., 2017 (131)	Étude cohorte unicentrique	76 femmes avec IHH comparée à 51 contrôles. Chez les femmes IHH, les taux d'œstradiol de FSH LH AMH ainsi que les androgènes testostérone et delta 4 androstènedione sont plus bas comme attendu ; le volume ovarien et le nombre de follicules antraux est plus bas.

		Ces déficits dans IHH ne sont pas pronostic de la fertilité après stimulation par les gonadotrophines (FSH et LH, ou pompe GnRH)
Yuen et al., 2019 (138)	Consensus Nord-américain	Diagnostic d'insuffisance somatotrope sur dosage IGF1 et test de stimulation de la GH. Pas de test de stimulation de la GH si pas d'intention de traitement par la GH et si anomalies morphologiques ou génétique connue. Test Hypoglycémie insulinique : GH <5 µg/l confirme le diagnostic. Si BMI >25, seuil 3 µg/l. Si test hypoglycémie insulinique contre-indiqué, test au glucagon
Favresse et al., 2018 (139)	Revue	Description des pièges et artéfacts dans les résultats du bilan thyroïdien (dosage de la TSH, de la T4 et de la T3)
Persani et al., 2000 (140)	Étude de cohorte multicentrique	41 patients insuffisance thyroïdienne 7 (17%) ont une TSH supérieur à la norme avec 1 patient avec TSH à 11 mUI/l
Chanson et al., 2017 (141)	Consensus Français	
Prodham et al., 2021 (195)	Revue de la littérature	Non applicable
Gregory & Dattani, 2020 (196)	Revue de la littérature	Non applicable
Alba et al., 2004 (197)	Étude de cas cliniques unicentrique	Nouvelles mutations GHRHR décrites dans une famille de 5 membres avec hypoplasie hypophysaire
França et al., 2010 (198)	Étude de cas cliniques unicentrique	Description de 3 nouvelles mutations GLI2 à l'origine d'une hypoplasie hypophysaire et d'un déficit hypophysaire combiné multiple
Riepe et al., 2001 (199)	Étude de cas cliniques	Description de l'histoire naturelle d'une hyper- puis hypoplasie hypophysaire en rapport avec une mutation PROP1 chez deux frères
Guitelman et al., 2013 (162)	Revue de la littérature	Revue de 175 cas de selle turcique vide. Déficit(s) hypophysaire(s) identifié(s) dans 30% des cas
De Marinis et al., 2005 (161)	Étude de cohorte bicentrique	213 patients (ratio H/F : 1/4) présentant une selle turcique vide. Age moyen au diagnostic 52 ans. 40 patients avec anomalies hormonales (31F/9H). 9 avec IAH complète. 8

		patients avec une insuffi. Somatotrope isolée.
		Pas de causes génétiques recherchées
Dallago et al., 2008 (163)	Etude de cas cliniques	Description de deux cas de syndrome de Kallman (20 et 29 ans) avec selle turcique vide due à une mutation du gène FGFR1.
Refardt et al., 2020 (137)	Revue	Les nouveaux algorithmes de diagnostic sont basés sur la mesure de la copeptine après stimulation osmotique par perfusion saline hypertonique ou après stimulation non osmotique par l'arginine ont une précision de diagnostic plus élevée que le test de restriction hydrique.
	Rang A	
Fenske, et al., 2018 (136)	Etude prospective	144 patients ont eu 2 tests (restriction hydrique (RH) et épreuve au serum salé hypertonique). Le diagnostic final était une polydipsie primaire chez 82 patients (57%), un diabète insipide central chez 59 (41%) et un diabète insipide néphrogénique chez 3 (2%). Dans l'ensemble, parmi les 141 patients inclus dans l'analyse, le test de privation d'eau indirecte a permis de déterminer le diagnostic correct chez 108 patients (précision du diagnostic, 76,6%; intervalle de confiance à 95% [IC], 68,9 à 83,2) et le test de perfusion saline hypertonique (avec un seuil de copeptine > 4,9 pmol par litre) a déterminé le diagnostic correct chez 136 patients (96,5%; IC à 95%, 92,1 à 98,6; P <0,001). Le test de privation d'eau indirecte a correctement distingué la polydipsie primaire du diabète insipide central partiel chez 77 patients sur 105 (73,3%; IC à 95%, 63,9 à 81,2), et le test de perfusion saline hypertonique a distingué les deux conditions chez 99 patients sur 104 (95,2%; IC à 95%, 89,4 à 98,1; P ajusté <0,001). Un événement indésirable grave (hyponatrémie induite par la desmopressine ayant entraîné une hospitalisation) est survenu au cours du test de privation d'eau.
	Rang A	
		Conclusions: La mesure de la copeptine plasmatique stimulée par une solution saline hypertonique avait une plus grande précision diagnostique que la RH chez les

		patients atteints de polyurie hypotonique.
Winzeler et al., 2019 (200)	Etude prospective	52 patients (12 DIC complet, 9 DIC partiel, 31 Polyurie primaire), 20 adultes sains ont un test de sécrétion d'AVP par perfusion d'arginine. 42 enfants contrôles explorés pour petite taille par un test à l'arginine comme stimulus de sécrétion de GHont des mesures concomitantes de copeptine : le seuil de copeptine à 3,8 pM de copeptine à T 60 min présente une sensibilité de 93 %, (IC à 95 % 86-98) et une spécificité de 92 %, (IC à 95 % 84-100) pour affirmer un DIC
Dalan et al., 2019 (57)	Cas Clinique et revue de la littérature	Description de la prise en charge d'une patiente âgée de 27 ans avec adipose et DIC après chirurgie d'une malformation artérioveineuse cérébrale Revue de la littérature

1.5 Analyses génétiques

Les analyses génétiques font partie intégrante de la prise en charge du déficit hypophysaire congénital. Leur rendement est fortement impacté par le caractère familial ou sporadique du déficit, son type isolé (IGHD, ITSHD, IACTHD, hypogonadisme hypogonadotrope HHC) ou multiple (CPHD), ainsi que par la présence ou non de malformations extra-hypophysaire (forme syndromique (CPHDS et IGHDS) et non syndromique CPHDNS). Deux larges cohortes internationales de 917 et 1213 cas (7,201) avec une forte participation d'équipes françaises (GeNeSIS et GENHYPOPIT) ont récemment publié leurs résultats sur 10 et 20 ans, identifiant une cause génétique dans respectivement 10% et 7,3 % des cas. Ce pourcentage varie de 2,6 % dans les cas sporadiques à 29,5 % dans les cas familiaux (7); de 3,8 % dans les formes syndromiques de CPHD à 12,5-17% dans les formes non syndromiques.

1.5.1 Formes non syndromiques

1.5.1.1 Déficit isolé

1.5.1.1.1 Déficit somatotrope isolé

L'IGHD a été classifié d'après le mode de transmission en 3 types : type I (autosomique récessif), II (autosomique dominant) and III (lié à l'X) Les mutations du gène de l'hormone de croissance (GH1) sont la première cause identifiée (3/4 des cas avec diagnostic génétique,

soit jusqu'à 5,5 % des cas (201)). La transmission est autosomique dominante pour les variants responsables d'un saut de l'exon 3 induisant la synthèse de la forme courte de GH de 17,5 kDa avec effet dominant négatif (IGHD type II), et autosomique récessive dans les autres cas (IGHD type I). Dans des rares cas (<10 %), les mutations de GH1 s'associent à d'autres déficits (201). La majorité sont des mutations ponctuelles, mais des délétions entières de GH1 sont aussi rapportées (201). Les mutations du gène du récepteur de la GH (GHRHR) représentent la deuxième cause d'IGHD, de transmission autosomique récessive (IGHD type I). Les autres causes génétiques identifiés sont rares (GHSR) ou exceptionnelles (RNPC3). Parfois, le GHD s'installe avant d'autres déficits par mutations de gènes causant des CPHD, généralement PROP1, exceptionnellement POU1F1, (202,203). En ce qui concerne l'IGHD lié à l'X, des mutations de SOX3 ont été identifiées comme la variation du nombre de répétitions dans un domaine poly-Alanine (204) ou des duplications/délétions génique (205). Dans la plupart des cas, il existe une déficience intellectuelle de degré variable, un syndrome de post-hypophyse ectopique, et rarement d'autres déficits (CPHD) (83,206).

1.5.1.1.2 Déficit thyroïdienne isolé

La première cause génétique semble être les mutations d'*IGSF1* (174), causant un déficit thyroïdienne constant mais d'intensité variable modérée à sévère, de révélation souvent néonatale. Parfois d'autres déficits sont associés (GHD, PRL, ACTHD), souvent réversibles. Au cours du suivi, les patients porteurs de mutations d'*IGSF1* présentent des signes d'hypothyroïdie parfois frustes, associés, chez les hommes à une constante macro-orchidie et chez les femmes, des kystes ovariens. Le déficit thyroïdienne isolé de l'adulte est principalement généré par des mutations du gène *TRHR*. Chez les hommes, l'association hypothyroïdie centrale et surdité doit faire évoquer le diagnostic d'une mutation *TBL1X* (12/19 patients mutés), de transmission liée à l'X (74). Les mutations de TSHB sont très rares (28).

1.5.1.1.3 Déficit corticotrope isolé

Les mutations de *TBX19* causent 20-40 % des déficits corticotropes isolés (IACTHD) (7,30). Le diagnostic est souvent néonatal, parfois dans un contexte de létalité. Rarement, l'âge au diagnostic est plus tardif, malgré des épisodes d'hypoglycémie sévère recensés avant l'âge de 2 ans. Des antécédents de décès néonataux sont souvent recensés dans ces familles. Un déficit somatotrope transitoire a été rapporté en période infantile mais probablement fonctionnel, l'ACTHD restant ensuite isolé au cours de la vie des patients porteurs de mutation

Des mutations dans l'extrémité 3' de *NFKB2* peuvent également induire un IACTHD de révélation non néonatale, souvent associé à un déficit immunitaire commun variable (207).

1.5.1.1.4 Hypogonadisme hypogonadotrope congénital (IHHC)

La génétique de l'HHC isolé, avec anosmie (syndrome de Kallmann, SK) ou sans anosmie (normosmique, IHHCn) est caractérisée 1/ par une grande hétérogénéité génétique avec plus de 35 gènes identifiés impliqués dans le développement et la migration neuronale ou la signalisation gonadotrope ; 2/ par une grande diversité des modes de transmissions monogéniques ou oligogéniques (208).

Il existe une dizaine de gènes plus prévalents dont l'association à l'HHC est validée avec un niveau de preuve élevé (33) : KAL1/ANOS1 spécifique du KS récessif lié à l'X, FGFR1, PROKR2, PROK2, responsables aussi bien de KS ou de HHCn et les gènes GNRHR, GNRH1, KISS1R, KISS1, TACR3, TAC3 spécifiques de l'HHCn (209). (cf tableau signes extrahypophysaire et forme syndromique)

1.5.1.2 Déficit multiple

Les déficits multiples non syndromiques sont fréquemment associés à une hypoplasie/aplasie hypophysaire (cf. chapitre radiologie). Leurs causes génétiques, rarement identifiées en dehors de cas familiaux, sont principalement liées à une mutation d'un facteur de transcription impliqué tardivement dans le développement antéhypophysaire.

Les mutations de *PROP1* constituent l'étiologie génétique la plus fréquemment identifiée de CPHD non syndromiques : selon l'origine géographique, la fréquence rapportée varie grandement, plus fréquente en Afrique de Nord, Europe centrale et orientale (jusqu'à 17 % des cas des CPHD (7,201,210) et concernant alors une des 3 mutations c.del150 ; c.301_302del et p.Arg73Cys pour plus de la moitié des cas. Les déficits hypophysaires peuvent être initialement isolés ou doubles puis se compléter tardivement (GHD, TSHD, LH/FSHD et PRLD). L'installation de l'ACTHD est inconstante (40%) et imprévisible (parfois uniquement à l'âge adulte), nécessitant un suivi prolongé et régulier. Les mutations de *PROP1* peuvent induire lors des premières années de vie une hypertrophie hypophysaire à différencier d'un adénome. Ces dernières années, des formes syndromiques de mutation *PROP1* causant CPHD avec SIT ou DSO ont été décrites, sans lien physiopathologique bien établi (contexte de consanguinité, association avec des mutations dans d'autres gènes à confirmer).

Les autres causes génétiques de CPHD actuellement connues sont plus rares (mutations de gènes *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4*, *TBX19*, *GH1*, liste non exhaustive) (tableau).

1.5.2 Formes syndromiques avec déficit hypophysaire isolé ou multiple (CPHD)

Dans l'hypopituitarisme associé à un SIT (151), les causes génétiques sont diverses et rarement identifiées (< 10%) (1,2). La cause génétique la plus fréquente est actuellement reliée à des mutations de *GLI2* (2-10% des cas résolus (201,211–213)) et exceptionnellement des mutations de *LHX4*, *HESX1*, *SOX3*, *PROKR2*.

Les mutations de GLI2 sont impliquées dans des IGHD ou CPHD avec SIT, seuls ou associés à une polydactylie, fente labiopalatine ou autres manifestations, formes hypomorphes d'holoprosencephalie. L'expression est extrêmement variable pour le même génotype (IGHD ou CPHD +/- polydactylie ou les 2) et la pénétrance incomplète (30-80% (211)). Des rares cas des mutations de la voie du FGF (FGF8 et FGFR1) peuvent aussi être associées à un CPHD ou IGHD avec SIT (214,215).

Dans les CPHD avec malformations oculaires, les mutations d'OTX2 sont des causes majeures d'IGHD ou CPHD avec SIT et des signes oculaires de gravité variable, microphthalmie/anophtalmie (7,213). Plus rarement, des mutations de SOX3 sont retrouvées. Les mutations de HESX1 ont été associées à une DSO avec IGHD ou CPHD (7),

L'implication des mutations de PROKR2 dans la physiopathologie du SIT avec CPHD est actuellement discutée (216), l'absence de corrélation génotype-phénotype suggérant une transmission oligogénique (217).

Lors du développement de la technologie NGS, les laboratoires de biologie moléculaire français référent pour le diagnostic génétique ont établi une liste minimale de 15 gènes (avec astérisque dans le tableau) pour les CPHD (NS ou S) pour lesquels les arguments épidémiologiques, cliniques, physiopathologiques et le nombre de cas sont suffisants pour un rendu clinique permettant une prise en charge des patients. L'analyse concerne aussi bien les mutations ponctuelles que les rares délétions et anomalies du nombre de copies (1 % environ (201,218)). En 2016, le nombre des gènes candidats dépassait 30 (206), et des études ciblées ou d'exome/génome suggèrent la participation d'autres gènes causant des CPHD parfois associés avec des syndromes complexes (219–222).

Aussi, en absence de mutation identifiée dans le panel NGS, il est possible de poursuivre les investigations par séquençage du génome complet en analyse de trio (préindication PFMG2025 CPHD depuis 2020) sous réserve de la valeur clinique apportée, car les gènes dont on connaît mal le mécanisme d'action hypophysaire sont considérés comme des gènes de signification inconnue (223) ne permettant pas de rendu des variants pathogènes.

L'hypopituitarisme peut être secondaire à une dysfonction hypothalamique notamment par une altération de la voie de Sonic Hedge Hog avec trouble du neurodéveloppement (Gli2, SHH, FGF8) ou des obésités génétiques sévères ou précoce (syndrome de Prader Willi, Syndrome de Bardet Biedl, Syndrome de Cohen, mutations POMC, LEP, LEPR). Dans ce dernier cas, l'approche génétique s'appuiera sur des panels de gènes spécifiques (cf PNDS obésité hypothalamiques)

Les formes syndromiques rapportées dans le tableau clinique chapitre 1.2.2 peuvent correspondre à plusieurs anomalies génétiques non rapportées dans ce PNDS ou non élucidées.

Tableau 3. Principaux gènes impliqués dans les déficit hypophysaires congénitaux (non exhaustif)

Liste des gènes inclus dans le panel (nomenclature internationale des gènes HGNC)	Transcrit d'interet (NM)	Transmission	Pathologie (en ordre de fréquence)	Atteintes extrahypophysaires fréquemment décrites en association (<i>non exhaustif</i>)
<i>FGF8</i>	NM_033163	AD, AR	Autre, CPHDS, IGHDS	Anomalies de la ligne médiane : holoprosencéphalie, DSO, fente labio-palatine, oligodontie
<i>FGFR1</i>	NM_023110	AD	Autre, CPHDS, IGHDS	Anomalies de la ligne médiane : holoprosencéphalie, DSO, fente labio-palatine, oligodontie
<i>GH1</i>	NM_000515	AD, AR	IGHDNS, CPHDNS	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>
<i>GHRHR</i>	NM_000823	AR	IGHDNS	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>
<i>GHSR</i>	NM_198407	AR, AD	IGHDNS	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>
<i>GLI2</i>	NM_005270	AD	Autre, CPHDS, IGHDS	Anomalies de la ligne médiane : holoprosencéphalie, SIT, fente labio-palatine, polydactylie postaxiale, dysmorphie
<i>HESX1</i>	NM_003865	AR, AD	Autre, CPHDS, IGHDS	Anomalies cérébrales (Chiari, hydrocéphalie, craniosténose, microcephalie, atrophie cerebelleuse, anomalie du corps calleux, septum interventriculaire, anomalies de la région turcique (SIT, DSO, hypoplasie de la selle), ophtalmologiques (hypoplasie des nerfs optiques/malformation du chiasma/cécité/amblyopie/colobome), et extracérébrales (cardiopathies, agénésie dentaire, syringomyelie...)
<i>IGSF1</i>	NM_001555	X	ITSH, CPHDNS	Macro-orchidie
<i>LHX3</i>	NM_178138 NM_014564	AR, AD	CPHDS	Anomalies cérébrales (Agénésie du corps calleux, surdité) et extra cérébrales (anomalie de la rotation du cou sans malformation vertébrale, dystrophie rénale)

LHX4	NM_033343	AD	CPHD, CPHDNS, IGHDS	Anomalies cérébrales (Chari, hypoplasie du corps calleux, hypoplasie de la selle turcique, amygdales cérébelleuses, épilepsie) et extracérébrales (colobome, coarctation aortique)
NFKB2	NM_001322934.2	AD	CVID10, and IACTHD	Déficit immunitaire commun variable
OTX2	NM_021728	AD	Autre, CPHDS, IGHDS	Anomalies ophtalmologiques (anophtalmie ou microophtalmie, anomalies rétinienne, atrophie du nerf optique), trouble du neurodéveloppement
POU1F1	NM_001122757 NM_000306	AR, AD	CPHDNS, IGHDNS	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>
PROKR2	NM_144773	AR, AD	Autre, CPHDS, IGHDS	Anomalies cérébrales (SIT, anosmie, arachnoïde)
PROP1	NM_006261	AR	CPHDNS, IGHDNS, CPHDNS	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>
RNPC3	NM_017619	AR	IGHDNS	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>
SOX2	NM_003106	AD	Autre, CPHDS	Anomalies ophtalmologiques (anophtalmie ou microophtalmie, synéchie palpébrale, hypoplasie des nerfs optiques), cérébrales (microcéphalie, anomalie du corps calleux, hamartome hypothalamique, trouble du neurodéveloppement, surdité), et extracérébrales (dysmorphie, anomalie dentaire, atrésie de l'œsophage)
SOX3	NM_005634	X	Autre, IGHDNS, IGHDS, CPHDS	Anomalies cérébrales (DSO, trouble du neurodéveloppement)
TBX19	NM_005149	AR	IACTHD, CPHDNS	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>
TRHR	NM_003301	AR	ITSHD	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>
TSHB	NM_000549	AR	ITSHD	<i>La présence d'anomalies extrapituitaires doit faire évoquer un autre variant associé</i>

Tableau bibliographique 4. Analyses génétiques.

Source	Niveau de preuve	Résultats
Blum et al., 2018 (201)	Grade B Etude observationnelle prospective	Large étude (917 patients, 52% IGHD, 45 % CPHD) prospective (1999-2015) internationale multicentrique . Mise en évidence des variants pathogènes ou probablement pathogènes chez 8,1 % des cas index (10 % au total, 6,5 % pour IGHD et 14,7 % pour CPHD) en analysant 9 gènes (GH1 GHRHR-GLI2-HESX1-LHX3-LHX4-POU1F1 ^[11] PROP1 ^[11] SOX3). Principaux résultats: les mutations de GH1 représentent la majorité (74%) des causes identifiées de IGHD, et les mutation de PROP1 79% des causes de CPHD (plus fréquentes chez les patients de l'Europe Centrale et Orientale.) Une minorité de mutation de GH1 peuvent se présenter comme CPHD (IGHD+TSD). Une minorité de mutation de PROP1 peuvent se présenter comme IGHD ou sont associé à une posthypophyse ectopique (8%). Plus de mutations dans les cas sans malformations associés (CPHD nonsyndromique)
Jullien et al., 2021 (7)	Grade B Etude observationnelle prospective	Large étude (1213 patients, 74 % CPHD syndromique et nonsyndromique, 16 % IGHD syndromique) prospective (1996-2015) internationale multicentrique. Mise en évidence des variants pathogènes ou probablement pathogènes chez 7,3 % des cas index (3,4 % sporadique, 29,7 % familiaux) en analysant 8 gènes (<i>HESX1, LHX3, LHX4, PROP1, POU1F1, TBX19, OTX2</i> et <i>PROKR2</i>). Principaux résultats: les mutation de PROP1 représentent la majorité 57 % des causes génétiques identifiées (plus fréquentes chez les patients originaires de l'Afrique de Nord et dans 12 % des cas associés a une posthypophyse ectopique), ACTHD (50 % des cas) associé tardivement (dans 30 % des cas. après 20 ans) . Les mutations de TBX19 sont fréquentes en IACTHD, et rarement associés à GHD, TSHD transitoire.
Otto et al., 2015 (203)	Grade C Etude rétrospective	Série de 81 patients diagnostiqués avec un IGHD dans l'enfance avec un suivi médian de 5,4 ans, montrant l'apparition d'autres déficits (CPHD) dans 45 % cas, notamment si SIT associé.
Binder et al., 2020 (202)	Grade A Revue de la littérature et consensus d'experts	Revue extensive de la littérature, suggérant que plus de 5% des IGHD vont développer d'autres déficits (CPHD), notamment dans les cas syndromiques (SIT, DSO, anomalies de la ligne médiane). Souligne la nécessité de surveiller ces patients (clinique, biologie, imagerie) et l'importance de l'identification d'une cause génétique.
Laumonnier et al., 2002 (204)	Grade C Série de cas	Premier article démontrant qu'un variant pathogène (duplication 33 pb) de SOX3 est responsable d'un phénotype de IGHD (associé à un retard mental).
Arya et al., 2020 (205)	Grade C Série de cas et revue de la littérature	Série de 5 cas présentant un déficit hypophysaire du a une duplication du gène SOX3 (CNV) et revue de la littérature précisant les phénotypes associés et la taille des duplications.
Castinetti et al., 2016 (83)	Grade B Revue de la littérature	Revue extensive de la littérature explorant les nouveaux aspects phénotypiques, physiopathologiques et des gènes impliqués dans les CPHD.

Q. Fang et al., 2016 (206)	Grade B Revue de la littérature	Revue extensive de la littérature répertoriant l'ensemble des gènes impliqués dans les CPHD avec les arguments cliniques, physiopathologiques et analyses in silico et in vitro permettant d'identifier les gènes cliniquement associés et de signification inconnu (voir ref 30), Répertorie l'ensemble des variants décrits dans les principaux gènes connus et les détails des phénotypes correspondants.
Joustra et al., 2013 (174)	Grade B/C Série de cas et revue de la littérature	La plus grande série (30 cas index, 125 patients) des mutations de IGSF1 avec description phénotypique. Chez les hommes hémizygotés TSHD dans 100 % des cas, association de GHD, PRLD, ACTHD, parfois transitoire, dans une minorité des cas. Chez les femmes hétérozygotes, absence d'expression clinique, TSHD "biochimique" dans une minorité des cas.
Persani et al., 2019 (28)	Grade B Revue de la littérature	Présentation clinique, physiopathologique et des gènes impliqués dans le TSHD.
Couture et al., 2012 (30)	Grade B Série de cas et revue de la littérature	La plus large série d'IACTHD (91 cas index) publiée à ce jour, avec descriptif phénotypique, les mutations de TBX19 (40 % des cas), ainsi que leur analyse in vitro.
Brue et al., 2014 (207)	Grade C Série de cas	Première publication des 4 cas présentant le syndrome de DAVID (IACTHD et déficit immunitaire commun variable). Description phénotypiques, des variants pathogènes de NFkB2 et du mécanisme physiopathologique.
Maione et al., 2018 (208)	Grade B Revue de la littérature	Revue extensive de la littérature, listant l'ensemble des gènes impliqués dans le HHC, avec description des particularités des phénotypes en fonction du gène impliqué, et les modalités de transmission monogénique, ainsi que oligogénique.
Boehm et al., 2015 (33)	Grade A Consensus d'experts	Consensus européen sur la physiopathologie, le diagnostic et le traitement du HHC, précisant la liste des gènes impliqués, la transmission et des traits phénotypiques caractéristiques.
Francou et al., 2016 (209)	Grade C Série de cas	Analyse génétique d'une large série (n=604) des patients HHCn, ajoutant la caractérisation des 10 nouvelles mutations de KISS1R et la fréquence relative des mutations des gènes impliqués dans le HHCn :GNRHR>TACR3>KISS1R>GNRH1>TAC3>KISS1
Correa et al., 2019 (210)	Grade B/ Série de cas et revue de la littérature	Analyse systématique des données de la littérature concernant la cause la plus fréquente de CPHD : les mutations de PROP1. Analyse phénotype/génotype de 14 cas et classification de l'ensemble des variants de PROP1 publiés d'après les critères ACMG.
Vergier et al., 2019 (151)	Grade B Revue de la littérature	Présentation clinique, radiologique et des gènes impliqués dans le SIT.
França et al., 2013 (212)	Grade C Série de cas	Première analyse du gène GLI2 dans une plus large série (177 cas index, CPHD ou IGHD). Variants rares, avec prédiction in silico pathogène (mais de classe 3 d'après la classification ultérieure de l'ACGM) chez 9% des patients. Description phénotypique.
Bear et al., 2014 (211)	Grade B Série des cas et Revue de la littérature	Large série (environ 400 cas) analysée, montrant l'implication de GLI2 dans le CPHD/IGHD, fréquemment associé à un SIT et/ou polydactylie avec des variants de classe 4/5 chez jusqu'à 5 % des cas et de classe 3 chez 10 % supplémentaires. Descriptif phénotypique, de la transmission

		(autosomique dominante à pénétrance incomplète ou de novo)
Nakaguma et al., 2019 (213)	Grade C Série de cas	Série de 117 cas index analysé en panel cible, retrouvant 4 % des variants de classe 4/5 (4,5 %), notamment un variant tronquant de GLI2, le patient présentant un IGHD avec SIT, sans polydactylie.
Reynaud et al., 2012 (216)	Grade C Série de cas	Une de premières séries (72 cas index) évoquant l'implication des variants de PROKR2 (4 %) dans le phénotype de CPHD et SIT.
McCormack et al., 2017 (217)	Grade C Case report	Premier cas de CPHD avec SIT, suggérant une transmission oligogénique pour PROKR2 (des multiples cas dans la littérature pour HHC ;voir ref 13-14)
Raivio et al., 2012 (215)	Grade C Série de cas	Première série (n=35) évoquant l'implication possible des variants rares de FGF8 et FGFR1 dans les CPHD.
Erbaş et al., 2020 (214)	Grade C Case report	Premier cas présentant un déficit hypophysaire combiné associé à un variant pathogène de FGFR1 d'après les critères ACMG(WES).
Bertko et al., 2017 (218)	Grade B Série de cas et Revue de la littérature	Série de 64 cas index analysée identifiant 6 % des CNV avec la technique de référence (MLPA), notamment dans les gènes PROP1 et POU1F1. Cependant dans des groupes populationnels spécifiques.
Brauner et al., 2020 (219)	Grade C Série de cas	Petite série (n=50 cas index) de CPHD syndromique (SIT + autres malformations) analysés en WES ciblé. Présence des nombreux variants (classe 3 , 4 et 5) dans des gens impliqués dans d'autres pathologies malformatives cérébrales (ligne médiane, cérébellum, agénésie du corps calleux) ou dans l'HHC suggérant des possibles nombreux gènes candidats (25) dans le CPHD. <i>Cependant</i> la démonstration du mécanisme putatif d'implication dans le CPHD n'est pas apportée pour la majorité des cas, la majorité des variants sont de classe 3 et la majorité des variants de classe 4 et 5 sont hétérozygotes pour des gènes à transmission AR.
Kinjo et al., 2020 (221)	Grade C Case report	Nouveau gène candidat (SMCHD1) dans l'étiologie du CPHD.
X. Fang et al., 2020 (220)	Grade C Série de cas	Petite série (n=59 cas index) de CPHD syndromique (SIT) analysés en WES filtré pour les gènes intervenant dans le développement hypophysaire, l'holoprosencephalie et la ligne médiane. Variants rares dans 59 gènes analysés suggérant des possibles nombreux nouveaux gènes candidats (40) dans le CPHD. Cependant la démonstration du mécanisme putatif d'implication dans le CPHD n'est pas apportée pour la majorité des cas, une majorité des variants sont de classe 3 et la transmission oligogénique suggère dans certains cas n'est pas suffisamment démontré.
Rodríguez-Contreras et al., 2019 (222)	Grade C Case report	Nouveau gène candidat (BMP4) dans l'étiologie du CPHD.
Bean et al., 2020 (223)	Grade A Consensus d'experts	Recommandations du college americain de genetique clinique concernant le rendu des resultats des panels de genes. Differentiation importante entre les genes "cliniquement associes" (GAD) pour les quelles les données d'implication dans une pathologie sont clairement demotrès et les gènes candidats de

"signification inconnu" GUS pour lesquelles les données sont insuffisantes à ce jour. Un variant dans un gène GUS, même avec des arguments de pathogénicité claires d'après les critères ACMG ne peut pas être rendu comme pathogène.

2 Argumentaire sur la prise en charge thérapeutique du déficit hormonal

2.1 Situations de base

2.1.1 Déficit GH

2.1.1.1 Professionnels impliqués, modalités administratives et réglementaires

2.1.1.1.1 Modalités administratives et réglementaires

L'hormone de croissance (somatotropine) est un médicament d'exception (224) dont la prescription doit être rédigée sur un formulaire CERFA (225). En signant sa prescription, le prescripteur s'engage à respecter les indications et les conditions d'utilisation mentionnées dans la fiche d'information thérapeutique (226–232).

Le traitement par hormone de croissance fait l'objet d'une prescription initiale et annuelle hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques (226–232). Les spécialités à base de somatotropine sont remboursées à 100% par la Sécurité Sociale aux assurés sociaux, quel que soit le régime de couverture sociale. Une demande de prise en charge dans le cadre des affections de longue durée (ALD) hors liste ou poly-pathologies invalidantes doit parfois être argumentée par le médecin qui initie le traitement (233) pour compléter si nécessaire la prise en charge à 100% des frais d'hospitalisation, des traitements associés et des examens complémentaires de surveillance.

2.1.1.1.2 Professionnels impliqués

La prise en charge du déficit en hormone de croissance (GHD) de l'enfant doit être multidisciplinaire et coordonnée par un médecin pédiatre spécialisé en endocrinologie pédiatrique. Ce pédiatre doit être de préférence titulaire du diplôme inter-universitaire d'endocrinologie pédiatrique et avoir une part importante de son activité dans la spécialité. Les autres professionnels impliqués sont l'infirmier spécialisé en éducation thérapeutique (formation aux injections, aide au suivi de la maladie) et le psychologue en fonction du contexte. Le médecin endocrinologue pour adulte est impliqué dans la prise en charge des patients adultes, en relais du pédiatre endocrinologue si l'affectation a été diagnostiquée et traitée pendant l'enfance. Le médecin traitant peut être amené à renouveler le traitement, sous réserve que le suivi spécialisé ait lieu au moins une fois par an. Le rôle des associations est important pour permettre au patient et à sa famille de mieux connaître la pathologie et d'échanger avec d'autres patients.

2.1.1.2 Critères pour débiter le traitement en cas de déficit prouvé en hormone de croissance chez l'enfant

2.1.1.2.1 Indications

Les indications et critères de traitement du déficit en hormone de croissance sont définies par les fiches d'information thérapeutique de la somatropine:

« *Trois conditions sont nécessaires pour la prescription de la somatropine (rhGH) :*

- *un diagnostic de déficit en hormone de croissance dûment prouvé par des explorations appropriées*
- *une taille ≤ -2 DS selon les données de référence françaises ;*
- *une vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 DS) ou < 4 cm/an.*

La recherche d'une cause organique au déficit (IRM ou scanner hypophysaire) et d'éventuels déficits hypophysaires associés est une étape importante de la prise en charge initiale du patient. »

Ces critères tels qu'explicités dans les FIT sont à adapter en fonction des circonstances du diagnostic de déficit en hormone de croissance, notamment entre les GHD acquis et congénitaux et l'âge de l'enfant :

Les explorations permettant de prouver un déficit en hormone de croissance ont été discutées au chapitre correspondant.

Dans la petite enfance l'effet de l'hormone de croissance est avant tout métabolique (maintien de la glycémie), et peut être plus modeste sur la croissance staturale. Le déficit en hormone de croissance est souvent associé à d'autres déficits hypophysaires. Dans les déficits en hormone de croissance avec posthypophyse ectopique (donc avec certitude diagnostique), diagnostiqués en moyenne à l'âge de 4 ans, la performance des critères auxologiques est médiocre (faible sensibilité ou faible spécificité selon le critère choisi) d'où un risque de retard diagnostique et thérapeutique. Aussi le but du traitement par l'hormone de croissance est développemental, et il est alors dangereux d'attendre ces critères auxologiques pour débiter le traitement. Les cassures de la courbe de croissance observées à cet âge sont associées à des déficits congénitaux sévères (234) et la réponse au traitement est alors rapide et importante dès la première année (40).

Après la petite enfance :

les critères auxologiques sont plus pertinents, car le déficit en hormone de croissance a en général entraîné un retard statural :

le critère de taille < -2 DS est particulièrement adapté pour les déficits en hormone de croissance partiels et isolés avec IRM normale, car associé à une spécificité correcte (le risque de faux positif de déficit est majeur en l'absence de ces critères). En revanche il est inadapté pour les déficits avérés (isolé complet ou déficits hypophysaires multiples), avec anomalie à l'IRM (et dans les déficits acquis, hors du cadre de ce PNDS).

Le critère de vitesse de croissance est également adapté, en prenant soin d'utiliser un calcul de la vitesse de croissance en DS (< -1) dans des conditions techniques adaptées (intervalle de mesure d'au moins 6 mois, mesure par le même opérateur).

dans les situations où le diagnostic formel est difficile (déficit isolé avec IRM normale, avec ou sans sensibilisation par les stéroïdes gonadiques à la période péripubertaire), une période d'observation (jusqu'au démarrage pubertaire) peut être utile. Alternativement, si un traitement est débuté, une réévaluation de la sécrétion d'hormone de croissance en début de puberté est recommandée (235)

2.1.1.2.2 Contre-indications

Les fiches d'information thérapeutique de la somatotropine précisent : « *La somatotropine est contre indiquée en cas de processus tumoral évolutif* ». Le déficit en hormone de croissance lui-même et la plupart des situations associées à un déficit en hormone de croissance congénital ne prédisposent pas au développement d'une pathologie tumorale. Quelques situations spécifiques doivent être mentionnées :

La maladie de Fanconi est associée à un risque tumoral (leucémies surtout) et à une fréquence élevée (jusqu'à 25% (236)) de malformations de la région hypophysaire avec post-hypophyse ectopique (237). Dans cette situation, le nombre de patients est insuffisant pour évaluer le risque lié au traitement mais il est habituel de proposer un traitement par hormone de croissance en cas de déficit avéré. A noter que le retard de croissance, lié au contexte malformatif et non à un déficit hypophysaire est constant dans la maladie de Fanconi et ne constitue pas une indication au traitement.

La neurofibromatose de type 1, où le déficit en hormone de croissance est essentiellement lié aux tumeurs gliales de la région des voies optiques (déficit hypophysaire acquis dans une situation de susceptibilité congénitale) : dans ces situations, comme dans les autres déficits hypophysaires acquis d'origine tumorale, il faut respecter la contre-indication du processus tumoral évolutif et il est habituel d'attendre 6 à 12 mois avant d'envisager un traitement, après concertation pluridisciplinaire (238). En dehors des tumeurs, le retard statural et le déficit en hormone de croissance « idiopathique » sont plus fréquents dans la neurofibromatose de type 1 et les registres de traitement par hormone de croissance n'ont pas retrouvé de risque tumoral augmenté avec le traitement (238). Globalement, dans les situations de prédisposition tumorale, il convient de rester prudent, et de bien évaluer le bénéfice attendu du traitement (en général important dans les déficits profonds en hormone de croissance avec anomalie morphologique de l'hypophyse ; plus questionnable dans les déficits isolés partiels en hormone de croissance avec IRM normale). En cas de traitement, la surveillance clinique et épidémiologique de ces patients particuliers reste nécessaire. Il est important d'expliquer aux enfants et à leurs familles l'état des connaissances lors de la proposition d'un traitement.

Les déficits acquis en hormone de croissance survenant dans le contexte de pathologies tumorales ne rentrent pas dans le cadre de ce PNDS.

Les pathologies listées comme faisant partie des événements indésirables pouvant survenir sous traitement par hormone de croissance (voir plus loin, épiphysiolyse, scoliose, diabète) ne constituent

pas des contre-indications à la mise en œuvre d'un traitement mais doivent faire l'objet d'une discussion et d'une surveillance spécifique.

2.1.1.3 Informations à donner aux patients et familles avant début du traitement chez l'enfant

Ces informations sont d'ordre biomédical (nature de la maladie, efficacité attendue du traitement, effets indésirables à court ou long terme) et d'ordre pratique (comment se passe le traitement et sa surveillance, durée).

Comme pour toutes les informations d'ordre médical, souvent complexes, il est important d'évaluer quelle est la demande d'information du patient et de sa famille (pratique immédiate du traitement, tolérance, effet attendu), et de s'assurer de la compréhension (souvent en demandant à l'enfant et à sa famille d'expliquer ce qu'il sait), et d'explorer ce que l'enfant et sa famille ressentent (inquiétude ?). Les préoccupations de l'enfant d'une part et de sa famille d'autre part, ne sont souvent pas les mêmes que celles des soignants.

Comme pour tout traitement chronique, l'éducation thérapeutique permet de clarifier à la fois les aspects pratiques du traitement, d'explorer le vécu de la petite taille et du traitement. Elle devrait s'inscrire systématiquement dans le cadre d'un programme autorisé par l'ARS. Les échanges avec les soignants tout au long du traitement, sont importants.

Les principaux points à aborder sont les suivants :

Les aspects pratiques concernant les modalités d'injection, habituellement faites par la famille, mais qui peuvent parfois nécessiter l'intervention au moins transitoire d'une infirmière libérale. Les injections peuvent parfois être réalisées par le patient (grand enfant, adolescent) mais toujours sous supervision directe des parents au risque de voir la compliance se dégrader.

La conduite à court, moyen et long terme du traitement, l'effet attendu sur la croissance, la taille adulte envisagée.

Les éléments de surveillance et leur interprétation, la fréquence des consultations et des bilans, l'interprétation des paramètres.

La tolérance à court, moyen et long terme du traitement, les éléments de surveillance et les signes d'appel.

La tolérance psychologique et les aspects liés à l'observance du traitement.

La notion de persistance du déficit en hormone de croissance et de l'éventualité d'un traitement à l'âge adulte.

2.1.1.4 Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique se confond en général avec le bilan diagnostique.

Les éléments indispensables si le bilan diagnostique date de plus de quelques mois sont :

Examen clinique complet dont une mesure de pression artérielle et de tour de taille.

Dosage d'IGF-1 si possible dans le laboratoire qui permettra d'assurer le suivi sous traitement.

Des dosages permettant de connaître l'état des autres sécrétions hypophysaires, en particulier axe corticotrope et thyroïdienne ainsi que le statut métabolique (glycémie à jeun, HbA1c)

2.1.1.5 Modalités pratiques du traitement chez l'enfant

2.1.1.5.1 Principes de la substitution hormonale par la somatropine (hormone de croissance)

Le traitement par hormone de croissance s'administre habituellement en injection sous-cutanée quotidienne. La sécrétion spontanée d'hormone de croissance est pulsatile, avec une sécrétion basale et des pics variant en fonction de la tranche d'âge (petite enfance, enfance et puberté) et en interindividuel. Cette production est majoritairement nocturne avec un pic prépondérant de sécrétion (jusqu'à 40 ng/ml) une heure après le début du sommeil profond.

Après injection sous-cutanée, la biodisponibilité de l'hormone de croissance est d'environ 80% avec un pic plasmatique atteint en 3 à 6 heures et une demi-vie d'élimination de 2 à 3 heures : après une injection faite le soir, le produit est éliminé le lendemain matin. La cinétique du traitement n'est donc pas équivalente à la sécrétion de l'hormone naturelle. La pratique usuelle est d'injecter l'hormone de croissance en soirée, mais cette pratique largement répandue n'a pas été évaluée en comparaison avec une administration le matin par exemple. La pratique habituelle est d'injecter l'hormone de croissance de façon quotidienne, bien que certaines équipes conseillent de sauter une injection par semaine (injection 6 jours / 7). Il n'y a pas eu de comparaison rigoureuse entre les injections 7j/7 et les injections 6j/7. Cependant dans les analyses multivariées des résultats à long termes des bases de données observationnelles, les injections 7j/7 sont associées à un gain de taille supérieur à 6j/7.

2.1.1.5.2 Dose, modalités des injections

Dans le déficit en hormone de croissance, la dose recommandée dans les AMM des différentes spécialités disponibles est de 25 à 35 µg/kg/jour. Cette dose unique avec un intervalle de dose relativement faible contraste avec un taux de production endogène de l'hormone de croissance qui varie considérablement au cours de la vie : la sécrétion d'hormone de croissance rapportée au poids est plus élevée chez le nourrisson que dans l'enfance et augmente à l'adolescence, ce qui pose la question de l'adaptation des doses aux différents âges de la vie. Des essais cliniques ont évalué des protocoles d'administration de doses basés sur le dosage d'IGF-I plutôt que sur une dose fixe par kg ou par m² : ces protocoles montrent une sensibilité individuelle très variable et par exemple, quand on cible un taux d'IGF-I à 0 DS, la dose « nécessaire » médiane est de 33 µg/kg/j mais <25 µg/kg/j chez 40% des patients et >50 µg/kg/j chez 15% des patients @ cohen.

D'une façon générale, on peut recommander une dose initiale dans la fourchette basse des doses recommandées (25 µg/kg/jour) avec un ajustement en fonction de la réponse clinique et de l'IGF-I. Ceci est particulièrement vrai dans les déficits sévères en hormone de croissance où des doses inférieures à 25 µg/kg/j sont souvent suffisantes) @HR guidelines.

Différentes spécialités sont disponibles. Elles n'ont en général pas été comparées et sont considérées comme équivalentes. Seuls les biosimilaires ont été comparés au médicament de référence dans la phase de développement du produit, conformément à la réglementation. Un dispositif sans aiguille disponible précédemment a été rappelé par l'ANSM en date du 26 février 2021 et n'a pas été réintroduit à la date de la rédaction de ce document.

2.1.1.5.3 Situations particulières

Nouveau-né et nourrisson ; l'indication de l'hormone de croissance est habituellement urgente chez le nouveau-né pour traiter les hypoglycémies secondaires au GHD et à un moindre degré chez le nourrisson. Il faudra être vigilant aux modalités pratiques de l'administration de très petites doses (0,1 à 0,2 mg par jour). Il peut être utile de réaliser 2 injections par jour (avis d'expert)

Obésité : les situations d'obésité exposent à un risque de surdosage en utilisant le calcul de la posologie en fonction du poids ou de la surface corporelle. Un calcul de la dose en fonction du poids idéal pour la taille ou du poids idéal pour la taille +2 DS est conseillé mais n'a pas été validé. Pour les obésités syndromiques incluant un GHD (ex : syndrome de Prader-Willi), nous renvoyons aux PNDS spécifiques.

Déficit en hormone de croissance dans un contexte tumoral ; cette situation est en principe en dehors de ce PNDS et nous renvoyons aux fiches d'intérêt thérapeutiques indiquent concernant les déficits en hormone de croissance en contexte tumoral.

Puberté : la sécrétion d'hormone de croissance augmente de façon physiologique lors de la puberté et une augmentation de la dose (en µg/kg) a pu être discutée. Néanmoins, le suivi de l'IGF-I en SDS pour l'âge (voir plus bas) ou le stade pubertaire permet d'évaluer l'effet biologique de l'hormone de croissance en fonction du contexte pubertaire et nous ne recommandons pas d'augmentation systématique de la dose au moment de la puberté.

2.1.1.6 Surveillance et suivi du traitement chez l'enfant : clinique, biologique, radiologique

Les fiches d'information thérapeutique précisent : *« Les enfants traités par hormone de croissance seront vus en consultation tous les 3 mois pour évaluer cliniquement l'efficacité de l'hormone de croissance et les éventuels effets indésirables (hypertension intracrânienne bénigne, épiphysiolyse en particulier). Une fois par an, le spécialiste devra réévaluer l'intérêt de la poursuite du traitement. Chez les patients ayant un panhypopituitarisme, l'équilibre des traitements substitutifs associés devra être contrôlé régulièrement. Le gain de croissance après la première année de traitement doit avoir été d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédant la mise sous traitement pour conclure à l'efficacité. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être au moins égale à la moyenne pour l'âge chronologique et/ou pour l'âge osseux et meilleure qu'avant traitement. »*

Dans la pratique, les consultations sont plutôt semestrielles, en dehors du nouveau-né ou du nourrisson ainsi que lors de la première année de traitement où un suivi plus rapproché peut être utile afin de s'assurer de la tolérance, de la compliance et de l'efficacité du traitement. Ces consultations doivent porter sur la mesure des paramètres auxologiques (poids, taille, IMC, tour de

taille, PC), la tolérance au traitement, la mesure de pression artérielle, le développement pubertaire et un examen clinique général, intégrant les paramètres psycho-sociaux et le développement de l'enfant.

Les actions métaboliques et hormonales de l'hormone de croissance sont rapides et détectables au bout de quelques heures de traitement. En revanche son effet sur la croissance est lent et l'erreur de mesure de la taille en pratique courante rend la mesure de la croissance peu fiable sur des périodes inférieures à 6 mois, sauf chez le nourrisson.

2.1.1.6.1 Efficacité clinique sur la croissance :

Le principal critère d'efficacité et de surveillance d'un traitement par hormone de croissance est la mesure de la croissance et l'objectif habituel du traitement est le rattrapage du retard statural lié au déficit. Cette croissance sous traitement (entre une visite V1 et la visite suivante V2) peut s'exprimer de plusieurs façons qui sont parfois source de confusion. La vitesse de croissance en cm/an et l'évolution de la taille en DS ($\Delta DS/\text{âge}$) sont les plus utilisées. Le rattrapage induit par l'hormone de croissance est habituellement maximal pendant les premiers 6 à 12 mois du traitement et diminue ensuite. Plusieurs approches sont possibles pour estimer la croissance attendue sous traitement et la comparer au résultat observé chez un patient donné, afin de détecter les patients dont le résultat du traitement n'est pas conforme aux attentes. L'utilisation de modèles de prédiction (239) permettent de comparer l'évolution du patient aux résultats attendus en fonction de ses caractéristiques. L'utilisation de nomogrammes (240) est plus simple mais donne un intervalle de confiance assez large. : (par exemple en première année de traitement, 11 cm/an dans un déficit organique chez un garçon de 5 ans et 9 cm/an dans un déficit idiopathique chez un garçon de 12 ans).

Expression de la croissance	Calcul	Avantage	Inconvénients
Vitesse de croissance annualisée (exprimée en cm/an) :	$(\text{Taille V2} - \text{Taille V1 en cm}) / (\text{Durée V2} - \text{V1 en jours}) * 365$	Simple et facile à comprendre	Imprécis si l'écart entre deux visites est trop faible (amplifie l'erreur de mesure) Ne prend pas en compte la variabilité de la vitesse de croissance avec l'âge (8 cm par an très différent à 2 ans et à 10 ans) sauf si reporté sur les courbes de VC selon le sexe.

			Extrapolé à l'année une mesure faite sur une durée plus courte
Vitesse de croissance en DS/âge	Nécessite l'utilisation de courbes de vitesse de croissance pour l'âge et le sexe ou l'utilisation d'un logiciel qui fait le calcul	Permet de quantifier la notion de vitesse de croissance de rattrapage	Peu parlant pour les patients et pour la plupart des professionnels Difficile à utiliser en période pubertaire car vitesse de croissance de référence calculée en fonction du pic de croissance pubertaire moyen de la population
Évolution de la taille en DS/âge (Δ DS/âge)	Taille V2 - Taille V1 en DS / Durée V2 - V1 en jours) * 365	Quantifie la correction du déficit statural en DS rapportée au temps Relativement parlant pour les patients et les professionnels (il était à -3 DS, il a pris 1 DS par an)	Assez approximatif si fait de façon graphique sur une courbe de croissance manuelle, mais précis si l'on utilise un logiciel de courbes de croissance.

Dans ce contexte, on voit que les critères absolus des fiches d'intérêt thérapeutique (comme gain de croissance de plus de 2 cm par an par rapport à avant traitement) ou relatifs (vitesse de croissance \geq à la moyenne pour l'âge) doivent être interprétés dans le contexte du patient. D'une façon générale, dans les déficits sévères en hormone de croissance dont le diagnostic est certain, la réponse staturale est habituellement spectaculaire, avec un gain statural la première année souvent >1 DS, le gain statural diminue ensuite secondairement avec un couloir de croissance qui se stabilise habituellement sur un couloir correspondant à l'intervalle de taille cible.

2.1.1.6.2 Efficacité clinique sur les autres paramètres :

Chez le nouveau-né et le nourrisson, la correction ou la prévention des hypoglycémies est un élément majeur.

Les autres effets métaboliques (composition corporelle, tour de taille, capacité physique) sont moins monitorés chez l'enfant que chez l'adulte mais sont des effets importants, en particulier dans les déficits sévères.

2.1.1.6.3 Effets du traitement sur la cognition

Les données sur l'impact cognitif du déficit en hormone de croissance restent limitées et suggèrent un quotient intellectuel, un score de compréhension verbale et un score de vitesse de traitement légèrement inférieurs à ceux des témoins (241–243). Les études en IRM fonctionnelle et en imagerie volumétrique montrent que certaines structures spécifiques (splénium du corps calleux et hippocampe droit) sont affectées dans le déficit en hormone de croissance (241,243,244). Les études évaluant les effets de l'hormone de croissance sur la cognition sont limitées et posent des problèmes méthodologiques, même si certaines montrent une tendance à l'amélioration de la fonction cognitive des patients à court et moyen terme (245–247).

2.1.1.6.4 Efficacité biologique

Le principal paramètre biologique utilisé pour suivre l'efficacité des traitements par l'hormone de croissance est le dosage de l'IGF-1. Voir diagnostic du déficit en hormone de croissance pour le dosage de l'IGF-1 et son interprétation. Dans une étude mono-centrique réalisée en France (308 patients, 995 dosages) (248), l'IGF-I sous traitement, exprimée en SDS était en moyenne entre 0.5 et 0.75 SDS avec des doses moyennes de l'ordre de 35 µg/kg/j. Les facteurs associés au niveau d'IGF-I étaient la taille et l'IMC en DS (IGF-I plus élevées quand la taille et l'IMC augmentent), le pic GH au diagnostic, mais surtout la nature du déficit avec une IGF-I 0.75 DS plus élevée en cas de déficit acquis qu'en cas de déficit congénital, objet de ce PND (248).

En pratique, l'IGF-I est le paramètre de suivi de base des traitements par hormone de croissance et on peut recommander de le mesurer 3 ou 6 mois après le début du traitement puis tous les 6 à 12 mois. Du fait de la variabilité des résultats de dosages d'un laboratoire à l'autre, il est recommandé de faire réaliser les mesures successives dans le même laboratoire, si possible dans un laboratoire permettant d'exprimer les résultats en DS pour l'âge, le sexe et le stade pubertaire. La cible habituellement recommandée est une IGF-I à 0 DS, en évitant des valeurs <-2 DS ou > +2 DS, signe habituellement de mauvaise compliance au traitement ou de surdosage, respectivement. De façon très approximative, une variation de dose de 20% fait varier l'IGF-I d'une DS @Cohen.

Les autres paramètres biologiques utiles à la surveillance et au suivi des traitements par hormone de croissance comportent :

la recherche d'autres déficits hypophysaires :

un déficit thyroïdienne peut être dévoilé lors de l'instauration du traitement par hormone de croissance par son impact sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes alors que le bilan initial semblait normal ;

le déficit gonadotrope est difficile en période pré-pubertaire.

Les déficits gonadotrope thyroïdienne et corticotrope peuvent apparaître secondairement selon la cause du déficit congénital et indépendamment du traitement par GH

Le suivi de la tolérance métabolique : le dosage annuel de la glycémie et de l'HbA1c.

2.1.1.6.5 Analyse de l'âge osseux

L'analyse itérative de l'âge osseux a un intérêt limité, en particulier quand l'évolution de la croissance et de la puberté paraît satisfaisante. En revanche, l'analyse de l'âge osseux est utile à proximité de la fin de la croissance par son incidence sur les critères d'arrêt du traitement. Dans tous les cas, elle doit être faite par un médecin (radiologue ou clinicien) ayant une pratique régulière du fait des fluctuations importantes de la lecture.

2.1.1.7 Durée et critères d'arrêt du traitement chez l'enfant

Quand un traitement par hormone de croissance est initié dans l'enfance pour un déficit en hormone de croissance congénital il est habituellement envisagé jusqu'à la fin de la croissance rapide (voir critères d'arrêt du traitement pour la croissance), arrêt qui doit être rapidement suivi de l'évaluation de la persistance du déficit à la phase de transition et de la discussion de l'indication du traitement dans l'indication du déficit en hormone de croissance de l'adulte. Contrastant avec ce principe simple, les études de cohortes montrent qu'une proportion importante (jusqu'à 50%) des patients arrêtent le traitement avant d'avoir atteint ces critères. Ceci souligne l'importance d'une éducation thérapeutique précise et également de s'appuyer sur des critères diagnostiques rigoureux.

Les fiches d'intérêt thérapeutiques précisent les critères d'arrêt du traitement : « *i, en cas d'inefficacité du traitement : vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge, après la première année de traitement, ii, ou à la soudure des épiphyses, constatée sur les radiographies, iii, en cas d'apparition d'un processus tumoral.* ».

La fin de la croissance staturale est bi-phasique, tout d'abord fin de la croissance des os longs (reflétée par l'âge osseux) puis fin de la croissance du tronc, d'où une augmentation du rapport taille assise sur taille totale entre 13 et 16 ans chez la fille et entre 14 et 19 ans chez le garçon. On considère que l'hormone de croissance n'a pas d'impact sur la dernière phase de la croissance du tronc, ce qui explique les critères d'arrêt du traitement. Le critère concernant la vitesse de croissance est explicite et peut s'appliquer sur une vitesse de croissance annuelle ou annualisée (mesurée sur 6 mois par exemple). La soudure complète des épiphyses correspond à un âge osseux de 16-17 ans chez la fille et 17-18 ans chez le garçon, mais il est habituel de considérer comme critère d'arrêt du traitement un âge osseux de 14-15 ans chez la fille et 16-17 ans chez le garçon (39).

2.1.1.7.1 La conduite à tenir en cas de réponse thérapeutique « insuffisante »

En lien avec le critère de la fiche d'intérêt thérapeutique sur l'arrêt du traitement en cas de vitesse croissance <3 cm/an, il est important d'avoir une approche systématique en cas de réponse de croissance considérée comme insuffisante :

Analyse de la réponse au traitement en s'appuyant sur les différents critères déjà discutés (en général, ΔH SDS ≤ 0.3 SDS/an, vitesse de croissance ≤ 0 SDS).

Surtout questionnement de la compliance au traitement et analyse des dosages d'IGF-I, en sachant que des injections faites dans les jours qui précèdent le dosage peuvent être trompeuses,

Recherche d'une pathologie associée, en particulier hypothyroïdie (centrale ou périphérique),

Réévaluation de la cause du retard statural, en particulier maladie coeliaque, maladie inflammatoire digestive ou hypercorticisme qui peuvent parfois avoir été méconnues lors du diagnostic initial,

Rôle de médicaments associés (corticoïdes) ou malnutrition,

De façon exceptionnelle, dans les délétions du gène de l'hormone de croissance, apparition d'anticorps neutralisants l'hormone de croissance.

Dans ces situations, les centres de référence maladies rares organisent à intervalles réguliers des réunions pluridisciplinaires qui permettent de partager ces situations difficiles et de les prendre en charge de façon optimale.

2.1.1.7.2 Effet du traitement par l'hormone de croissance chez l'enfant sur la taille adulte

La totalité des études ont évalué l'effet du traitement par hormone de croissance en comparant la taille en déviation standard au début du traitement et la taille adulte exprimée en déviation standard après traitement, dans des cohortes observationnelles de patients. Il n'y a pas eu d'essai contrôlé comparant la taille adulte de patients traités et non traités. Les seules études contrôlées ont concerné l'évaluation de différentes doses, et ce sur des durées de temps limitées (249–251). Les études disponibles posent plusieurs types de problèmes méthodologiques pour évaluer l'effet du traitement : définition hétérogène de la taille adulte, difficultés dans le diagnostic de déficit en hormone de croissance, hétérogénéité des patients traités, très nombreux perdus de vue (parfois jusqu'à 95%). Les données concernant la taille adulte des patients atteints de déficit en hormone de croissance en l'absence de traitement sont très parcellaires et concernent des patients « historiques » atteints de déficits sévères, non représentatifs des patients traités pour déficit en hormone de croissance au cours des dernières décennies (252,253).

Une revue systématique de la littérature internationale (254) portant sur 16 079 patients atteints de déficit en hormone de croissance a montré une taille adulte moyenne après traitement de -1.2 DS, soit @ cm chez l'homme et @ cm chez la femme en utilisant les normes de population françaises (235,249–251,255–288). La dose moyenne utilisée était de 30 µg/kg/jour et la durée moyenne de traitement de 7 ans. La taille moyenne avant traitement était de -3.1 DS, à 9.5 ans, et le gain statural par rapport au début du traitement était de +1.7 DS. Après traitement, le déficit versus taille cible génétique était de -0.6 DS chez les garçons et -0.4 DS chez les filles. A noter que le gain apparent de taille entre le début et la fin du traitement (en moyenne de -3.1 à -1.2 DS, soit un gain de 1.9 DS) n'est pas une mesure fiable de l'effet de l'hormone de croissance sur la taille adulte car il suppose que l'enfant aurait continué à grandir sur son couloir de croissance en l'absence de traitement. En réalité, cette approche sous-estime le gain induit par le traitement dans les déficits sévères en hormone de croissance mais la surestime dans de nombreuses situations de déficit transitoire et de diagnostic incertain.

L'influence de la taille sur la qualité de vie reste controversée et dépasse le cadre du déficit en hormone de croissance (289–295). Les études s'intéressant à ce lien, tant avant traitement qu'après

traitement par hormone de croissance, sont très hétérogènes et présentent des faiblesses méthodologiques, ne permettant pas de tirer des conclusions fiables (296).

2.1.1.8 Traitement par l'hormone de croissance à la phase de transition et chez l'adulte (TB)

En 1990, Rosen et Bengtsson (5) avaient suggéré que le GHD contribuait à la surmortalité des patients hypopituitaires, même si celle-ci peut être expliquée par de multiples autres raisons. Une revue complète de la littérature médicale (297), confirme le rôle du GHD dans cette surmortalité et montre que les traitements substitutifs (dont celui du GHD) ont permis actuellement de ramener le taux de mortalité dans l'hypopituitarisme à un niveau comparable à celui d'une population de référence (298).

Des études ont suggéré que le GHD pouvait être associé à une plus grande longévité (299) en raison d'un possible effet protecteur contre le diabète, l'athérosclérose ou les cancers. Ceci a été observé chez l'animal dans différents modèles d'anomalies géniques touchant l'axe somatotrope (300) et dans l'espèce humaine, par exemple chez des patients porteurs de mutations de PROP1 (301). Toutefois ces constatations n'ont jamais été confirmées dans des conditions méthodologiques indiscutables sur de grandes populations. Au contraire le GHD de l'adulte est associé à un certain nombre de conséquences négatives qui sont la base de l'indication d'un traitement substitutif à l'âge adulte. Les principaux symptômes et problèmes médicaux rattachés au déficit en GH sont l'asthénie, la diminution des performances musculaires et de la masse musculaire, une altération de la qualité de vie, des modifications de la composition corporelle au détriment de la masse maigre par rapport à la masse grasse, une ostéopénie ou une ostéoporose, un risque cardiovasculaire accru par des anomalies lipidiques et une insulino-résistance, des altérations cardiaques (302).

En France, un traitement par GH peut être proposé aux patients porteurs d'un GHD à l'âge adulte. *« Les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine), et un traitement substitutif adéquat [des autres déficits] aura dû être instauré, avant de débiter le traitement substitutif par hormone de croissance. »*

Le déficit en GH (GHD) est généralement suspecté devant des valeurs abaissées d'IGF-1 et confirmé par des tests de stimulation de GH. Toutefois, la présence de 3 autres déficits antéhypophysaires est considérée comme suffisante pour affirmer le diagnostic avec une forte probabilité (303,304). Dans le cadre d'un déficit constitutionnel en GH bien démontré dans l'enfance, le déficit en GH reste présent à l'âge adulte sans qu'il soit habituellement nécessaire de renouveler les explorations (305). Le GHD est généralement confirmé devant des valeurs abaissées d'IGF-1 lors d'une suspension brève de traitement.. Le traitement est poursuivi pendant la période de transition avec une réduction progressive de posologie en fonction des mesures d'IGF1.

Chez des patients adultes de moins de 60 ans, le traitement par GH peut être débuté en l'absence de contre-indications à la dose initiale de 0.2 à 0.4 mg/jour ou de 0.1 à 0.2 mg/jour après 60 ans (304). Les doses de GH sont ajustées pour maintenir les valeurs d'IGF-1 entre la moyenne et la

limite supérieure des valeurs de référence pour l'âge et le sexe, et éviter tout effet secondaire lié à un surdosage tel que céphalées, œdèmes, arthralgies ou syndrome du canal carpien. Les doses nécessaires sont en moyenne un peu supérieures chez les femmes ou en cas d'obésité (304,306,307). Après initiation du traitement, il est recommandé de surveiller son adaptation clinique et biologique (effets secondaires, IGF-1) après 1-2 mois puis tous les 6 mois (303). Un élément important à prendre en compte dans le suivi de ces patients sous traitement par GH est celui de l'adhésion au traitement et de l'observance thérapeutique (308). Ces éléments peuvent être abordés dans le cadre des consultations habituelles ou de programmes d'éducation thérapeutique (309). Dans une étude portant sur ces facteurs, l'adhésion au traitement par GH était corrélée à celle rapportée pour les autres traitements, était meilleure chez les patients plus âgés, mais n'était pas corrélée aux effets indésirables locaux, à la durée du traitement ni au matériel utilisé. Les principales raisons invoquées de « mauvaise compliance » étaient la crainte d'effets secondaires, le manque de conviction sur l'intérêt du traitement et la nécessité des injections (310).

2.1.1.8.1 Particularités liées au contexte de CPHD

L'expérience rapportée du traitement par GH chez l'adulte dans le contexte de déficits congénitaux reste limitée (210,311). Des études de cohortes ont montré qu'un hypopituitarisme constitutionnel méconnu dans l'enfance était parfois diagnostiqué chez l'adulte (7). A titre d'exemple, Doknic et al. (2020) rapportent 5 patients (4 sœurs et 1 frère) porteurs d'une mutation homozygote de PROP1 (301-302delAG), présentant des déficits de toutes les lignées hypophysaires sauf la lignée corticotrope, non traités pendant l'enfance par GH, et de manière partielle par T4, chez lesquels un traitement par GH a été débuté à partir de l'âge de 36 à 51 ans en maintenant l'IGF1 « au milieu de l'intervalle de référence » (60). On notait après 2 ans de traitement une augmentation de la densité osseuse de l'ordre de 10 à 20 %, principalement au niveau fémoral et d'environ 2 à 4 kg de la masse maigre, avec une amélioration mesurable de la qualité de vie. Une observation importante et classique chez deux membres de cette fratrie était l'apparition d'un déficit corticotrope quelques mois après l'instauration du traitement substitutif par GH et T4. Le traitement par GH ou T4 peut donc démasquer un déficit corticotrope, justifiant un suivi clinique et biologique rapproché dans cette situation. Ceci peut être rapporté au traitement par T4, qui augmente le métabolisme et la clairance du cortisol (312) mais aussi au traitement par GH qui peut accélérer le métabolisme périphérique des glucocorticoïdes (313).

Il faut noter que même si le traitement par GH de l'adulte s'adresse par définition à des patients majeurs, dans le cadre de déficits hypophysaires multiples (incluant un déficit gonadotrope) non traités, il n'y a parfois pas encore de soudure des cartilages de croissance lors de l'initiation du traitement par GH, ce qui permet d'obtenir, même chez des patients de plus de 18 ans d'âge chronologique, un gain de taille parfois important. Ainsi, une étude rapporte un patient porteur d'une mutation de PROP1 traité à partir de l'âge de 19 ans, avec un gain de taille finale de 33 cm (314). Dans une autre étude, 3 adultes porteurs de mutations de PROP1 traités pendant 5 ans à partir de

l'âge de 18 à 25 ans ont connu également une prise de croissance conséquente (311). Chez une patiente dont le traitement a été initié à 41 ans, une prise de 9 cm a été également rapportée (315).

2.1.1.9 Tolérance des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant et l'adulte (ou séparer enfant et adulte) (JCC, TB)

2.1.1.9.1 Diabète et intolérance au glucose

L'augmentation de l'insuline plasmatique sous traitement par l'hormone de croissance a été bien documentée. Les données épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation du risque de diabète de type 1 et de type 2 @Poidvin. Néanmoins, il reste habituel de mesurer l'équilibre glycémique par la glycémie et de l'HbA1c avant et sous traitement ¹. En dehors de situations à risque particulier, obésité, acanthosis nigricans, il n'est pas recommandé de réaliser des tests d'hyperglycémie provoquée.

2.1.1.9.2 Hypertension intracrânienne bénigne

Elle correspond à la rétention hydro sodée induite par la mise en route du traitement et s'observe de façon nette chez environ 1/1000 enfants traités par hormone de croissance ² Elle se manifeste par des céphalées, et par un œdème papillaire au fond d'œil. Elle impose l'arrêt du traitement qui peut ensuite être repris à doses très progressivement croissante. Il est important de prévenir les patients et les familles de sa survenue éventuelle afin qu'ils puissent réagir de façon adaptée. Elle est sans doute plus fréquente dans les déficits sévères en hormone de croissance et justifie de démarrer le traitement à doses progressives dans ces situations.

2.1.1.9.3 Complications orthopédiques

L'hormone de croissance augmente modérément le risque d'épiphysiolyse des têtes fémorales ou d'aggravation de scolioses, ce qui justifie une information et une surveillance clinique orientée.

2.1.1.9.4 Récurrence tumorale

La question du risque de récurrence tumorale est en principe en dehors du sujet de ce PNDS. Une analyse récemment publiée concernant les données de 37702 patients issus de deux cohortes internationales multicentriques non interventionnelles de suivi (soit 130 476 patients annéesd'exposition) ne retrouve pas d'effet sur l'apparition de tumeur. Il en est de meme dans l'etude SaGHe (SMR 0,9 ; 95% CI)

2.1.1.9.5 Mortalité au long cours

L'étude SaGhe réunissant les données de huit pays européens permet l'analyse de suivi de cohorte de 24232 patients traités par hormone recombinante pendant l'enfance en 2020. Ni la posologie ni

la durée de traitement ne modifie le risque de mortalité au long cours pour les patients traités dans un contexte de déficit constitutionnel

2.1.1.9.6 Complication cardiovasculaire :

le risque accru d'accident circulatoire cérébrale ou cardiovasculaire n'est pas relié à la durée de traitement ni à la dose si reste dans les zones recommandées (316).

2.1.2 Déficit TSH

Ddes recommandations ont été proposées récemment par l'ATA, l'ETA et l'ESE/ESPE, basées sur l'extrapolation de nos connaissances sur l'hypothyroïdie primaire (2,165,317,318)

2.1.2.1 Quel traitement ?

La recommandation est d'utiliser la levothyroxine seule en première intention. Le traitement doit être débuté après correction d'une insuffisance en glucocorticoïdes (317,319).

2.1.2.2 Quelles posologies ?

Il n'y a pas d'étude comparative sur la posologie initiale de la levothyroxine. La pratique montre que ces patients sont possiblement sous dosés (320). Basées sur le devenir psycho-intellectuel des enfants avec hypothyroïdie primaire congénitale, les recommandations européennes proposent en cas d'hypothyroïdie centrale congénitale de débiter la levothyroxine dans les premières 2 semaines de vie, à une posologie pleine d'emblée à 10-12 µg/kg/j ou 5-10 µg/kg/j si l'hypothyroïdie est moins sévère (165,321). Chez l'enfant et l'adolescent, la posologie peut être réduite autour de, respectivement, à 3.0-5.0 et 2.0-2.4 µg/kg/j. Chez l'adulte, une posologie adaptée au poids de 1.5-1.6 µg/kg/j a été montrée comme améliorant les paramètres métaboliques et les marqueurs d'imprégnation périphérique des hormones thyroïdiennes (318,322,323). Par ailleurs, en cas de comorbidités cardiovasculaires, il est recommandé une posologie plus basse, entre 1.0-1.2µg/kg/j (165). Chez les patients de plus 75 ans avec une T4L à la limite inférieure, l'indication du traitement est discutée (324). Certaines situations imposent une majoration posologique comme la grossesse, ou les suppléments par hormone de croissance ou par œstrogènes.

2.1.2.3 Quelle surveillance et quels objectifs ?

La surveillance initiale se base sur les taux de TSH et T4L à 6-8 semaines du début du traitement ou d'un changement de dose. La diminution de la TSH marquera l'efficacité du traitement avec comme objectif une TSH <1 mU/L (325). La surveillance ultérieure sera faite essentiellement par le dosage de la T4L avec comme objectif une T4L dans la partie supérieure de la normale. Une insuffisance de supplémentation pourra être évoquée en cas de T4L normale et de TSH >1 mU/L.

Une surveillance annuelle peut suffire chez l'adulte et doit être adaptée à l'évaluation biologique et la croissance staturo- chez l'enfant. L'introduction ou l'arrêt d'un traitement par hormone de croissance ou par œstrogènes devra nécessiter une surveillance thérapeutique.

Il n'existe pas de paramètres cliniques ou biologiques suffisamment pertinents pour pouvoir être utilisés comme une aide à l'adaptation thérapeutique (317,322,325). En cas de signes de thyrotoxicose et si la T4L est dans les normes hautes ou légèrement élevée, un dosage de la T3L élevée pourrait permettre de confirmer l'excès de la supplémentation en levothyroxine (2).

Tableau bibliographique 5. Prise en charge thérapeutique du déficit en TSH

Source	Niveau de preuve	Résultats
Naafs et al., 2021 (77)	Méta-analyse sur le devenir cognitif et qualité de vie de patients avec hypothyroïdie centrale congénitale. Niveau B, 3	6 articles retenus avec 30 patients âgés de 12.9ans (3-21) avec 2/ 3 de garçons, Etude du Quotient Intellectuel moyen (full-scale intelligence quotient (FSIQ)) : 10% avaient un FSIQ < 70% (≥ 2 s.d. en dessous de la norme) significativement plus bas que celui attendu de 2.3% (p=0.03); 27% avaient un FSIQ < 85 (≥ 1 s.d. en dessous de la norme), non différent de celui attendu de 15.9%. Le retentissement sur le développement moteur a été évalué dans 1 seule étude : 1 patient présenté une anomalie (sans détail) du développement moteur (n=5). Pas de différence en termes de qualité de vie. Etude de faible effectif avec uniquement 3 enfants avec une insuffisance thyroïdienne isolée, et les autres ayant d'autres déficits hypophysaires. Impact des déficits difficile à évaluer. Pas de possibilité d'évaluer l'impact de la date du début du traitement substitutif ou sa durée.
Zwaveling-Soonawala et al., 2018 (92)	Etude observationnelle de cohorte sur la mortalité des enfants avec une hypothyroïdie centrale congénitale détectée par le screening néonatal 1995 et 2013, aux Pays-Bas. Niveau B, 2	138 enfants inclus avec une HCC dont 56 isolées et 82 avec déficits hypophysaires multiples. Durée de suivi médian de 10.2ans. Mortalité totale de 10.9% : 10 enfants avec déficit multiples et 5 enfants avec HCC isolée. Mortalité avant 1 an de 65.2 /1000 et de mortalité avant 5 ans de 101.4/1000, plus élevée que celle des enfants aux Pays Bas (p=0.0001) mais ne semble pas être lié au diagnostic précoce d'HCC : décès par malformations congénitales, asphyxie, infections et un décès lié aux déficits hormonaux.
Persani et al., 2018 (165)	Conférence de consensus de l'European Thyroid Association. Niveau A, 3	Analyse de la littérature d'articles concernant le diagnostic positif, les étiologies congénitales et acquises et le traitement et sa surveillance de l'hypothyroïdie centrale. Gradation des articles selon le GRADE system. Les propositions issues de l'analyse sont classées en « Recommandations » ou en « Suggestions » La qualité de la littérature est classée en 4 grades. Les recommandations concernent à la fois les patients pédiatriques et adultes.

		<p>Seize recommandations concernent le traitement et sa surveillance.</p> <p>La levothyroxine seule doit être proposée dès le diagnostic, après exclusion ou traitement d'une insuffisance en glucocorticoïdes.</p> <p>En cas d'hypothyroïdie centrale congénitale, la levothyroxine doit être débutée si possible dans les premières 2 semaines de vie. Une posologie pleine d'emblée est proposée soit 10-12µg/kg/j. En cas d'hypothyroïdie moins sévère une dose de 5-10µg/kg/j est possible.</p> <p>Chez l'enfant et l'adolescent, la posologie peut être 3.0-5.0 et 2.0-2.4µg/kg/j</p> <p>Chez l'adulte, une posologie de 1.2-1.6µg/kg/j est proposée à réduire en cas de comorbidités à 1.0-1.2µg/kg/j. Chez les patients de plus 75 ans avec une T4L à la limite inférieure, l'indication du traitement est discutée.</p> <p>La surveillance initiale peut se faire sur la TSH et T4L à 6-8 semaines du traitement ou du changement de dose. La surveillance ultérieure sera faite essentiellement sur la T4L car la TSH s'abaissera, ce qui témoignera de la bonne adaptation du traitement. L'objectif sera une T4L dans la partie supérieure de la normale. Certaines situations imposent une majoration posologique comme la grossesse ou une réduction comme les comorbidités cardiaques.</p>
Persani, 2012 (319)	Mise au point sur l'hypothyroïdie congénitale centrale	Chapitre complet sur le traitement, s'appuie sur un certains nombres de papiers cités (antérieur aux guidelines ci-dessus) dont le Silva et al, le Slawik et al
Zwaveling-Soonawala et al., 2015 (166)	Etude observationnelle sur données entre 1995 et 2011 aux Pays-bas Niveau B, 4	<p>Problématique soulevée : dépistage néonatal de l'hypo congénitale centrale.</p> <p>Ont regardé les données de 1200 hypothyroïdies diagnostiquées aux Pays-Bas entre 1995 et 2011. Parmi eux 4 (2,8%) enfants avaient une HCC sévère, 75 (52,4%) une HCC modérée et 64 (44,8%) discrète. Ils qu'une T4 < 10 pmol/L doit augmenter notre vigilance quant à la sévérité de l'hypothyroïdie. MAIS, en France, nous n'avons pas de campagne de dépistage de la T4.</p> <p>Ne parle pas de la mise en place du traitement et du traitement en lui-même</p>
Ford & LaFranchi, 2014 (326)	Analyse des différentes stratégies dans le monde de dépistage des hypothyroïdies congénitales Niveau B, 4	Ils rappellent que très peu de pays ont un programme de dépistage basé sur le dosage de la LT4, que les déficits thyroïdiens sont souvent associés à d'autres déficits hypophysaires dont l'incidence se situe entre 1/29000 et 1/44760 enfants.
Beck-Peccoz, 2011 (327)	Chapitre de livre	Il rappelle la faible prévalence de l'HCC isolée 1/80000 à 1/120000, la possible présence d'autres déficits hypophysaires, la génétique en cause et l'intérêt du traitement précoce dans les formes néonatales. Il propose

		un objectif de FT4 autour de 16 pmol/L (moyenne des normes des laboratoires)
Slawik et al., 2007 (318)	<p>Essai comparatif randomisé, prospectif</p> <p>Evaluation de l'impact d'une modification de la posologie de levothyroxine sur des paramètres clinico-biologiques.</p> <p>Grade B niveau 2</p>	<p>29 patients avec hypothyroïdie centrales mais avec également hypopituitarisme. Seuls 2 patients sont dits « idiopathique » et donc potentiellement congénitales.</p> <p>Traités en cross over de 5 semaines par (âge moyen 52 ans) L-T4 de 1µg/kg/j</p> <p>L-T4 adaptée au poids (1.6µg/kg/j), adaptée à la concentration de T4L</p> <p>Association de L-T4 (1.44µg/kg/j) et L-T3 (0.16µg/kg/j) adaptée aux concentrations de T4L et T3L</p> <p>Evaluation des paramètres après chaque phase de 5 semaines.</p> <p>L-T4 adaptée au poids et l'association L-T4 et L-T3 majorent la concentration de T4L dans la normale, mais l'association majore la T3L au-dessus de la normale. Les 2 schémas adaptés au poids améliorent plus les paramètres de IMC, cholestérol total et LDL-c.</p> <p>Le score d'hypothyroïdie de Zulewski s'améliore sous les schémas adaptés au poids, mais il y a pas d'effet ou sur le bien être ou sur la fonction cognitive.</p>
Ferretti et al., 1999 (322)	<p>Étude prospective</p> <p>Evaluation de l'impact sur de la posologie de L-T4 sur les paramètres de l'hypothyroïdie</p> <p>Grade B niveau 2</p>	<p>37 patients avec hypothyroïdie centrale (âge moyen 48 ans) mais avec également hypopituitarisme. Seuls 6 patients sont dits « idiopathiques » et donc potentiellement congénitales.</p> <p>Evaluation des signes cliniques et des marqueurs biologiques sous L-T4 (dose habituelle), après l'arrêt (60 jours en moyenne), après 15 jours de L-T4 à la dose de 50 µg/j, après 3 et après 6 mois après la reprise de leur dose pré-inclusion.</p> <p>Des signes d'hypothyroïdie apparaissent chez tous les patients à l'arrêt de la L-T4 et les marqueurs d'action périphérique des hormones thyroïdiennes étaient modifiés, en corrélation avec la T4L.</p> <p>Avec une dose de 1.5µg/kg/j de L-T4, la plupart des patients avec une T4L et T3I dans la normale. Trois patients avaient une T3L élevée et 2 patients avaient un rapport T4L/T3L bas ou limite bas, avec élévation des marqueurs d'action périphériques des hormones thyroïdiennes, évoquant un sur-traitement.</p> <p>Proposition d'évaluer la T4L et la T3I pour adapter la supplémentation par L-T4</p>
Zeni et al., 2019 (328)	<p>Etude cas contrôlée.</p> <p>Evaluation de la dose de L-T4 nécessaire pour obtenir l'objectif thérapeutique chez des patients avec</p>	<p>53 patients avec hypothyroïdie centrale et 57 avec hypothyroïdie primaire</p> <p>Comparaison de leur posologie de L-T4 pour normaliser leur TSH et T4L (en cas d'hypothyroïdie primaire), pour normalise leur T4L (en cas d'hypothyroïdie centrale)</p> <p>Pas de patient avec hypothyroïdie centrale congénitale</p>

	hypothyroïdie centrale et primaire.	Même après ajustement sur l'âge, le sexe et la T4L, les besoins en L-T4 sont plus élevés en cas d'hypothyroïdie centrale que d'hypothyroïdie primaire ($103.0 \pm 27.1 \mu\text{g/j}$ vs $89.3 \pm 32.0 \mu\text{g}$), soit $1.3 \pm 0.4 \mu\text{g/kg}$ vs $1.2 \pm 0.4 \mu\text{g/kg/j}$. Les patients avec radiothérapie avec une dose plus importante. Mais il n'y avait de différence selon la présence ou pas d'une autre atteinte hypophysaire.
	Grade C niveau 3	
		Les besoins en L-T4 sont en pratique plus élevés en cas d'hypothyroïdie centrale que primaire.
Shimon et al., 2002 (325)	Étude cas controle et de suivi, rétrospective Évaluation des variations de l'hormonémie thyroïdienne sous L-T4 chez les patients avec hypothyroïdie centrale, comparées avec des patientes avec hypothyroïdie primaire.	41 patients avec une pathologie sellaire ou supra-sellaire avec hypothyroïdie centrale Sous L-T4 (dose médiane de $86\mu\text{g/j}$). Comparaison avec 17 patients avec hypothyroïdie primaire. Chez les patients avec hypothyroïdie centrale, la TSH s'abaisse de $2.04 \pm 0.25 \text{ mU/L}$ (norme : 0.4-4) à $0.51 \pm 0.19 \text{ mU/L}$ (0.009-3.38), et 80% des patients ont une TSH $<0.5\text{mU/L}$. En parallèle, la T4L s'élève de $7.55 \pm 0.51 \text{ pmol/L}$ (norme: 11.8-24.6) à $15.19 \pm 1.0 \text{ pmol/L}$. La courbe de la relation entre la TSH/T4L est modifiée vers la gauche chez les patients avec hypothyroïdies centrale vs périphérique. Ainsi chez les patients traités par L-T4 pour une hypothyroïdie centrale sous L-T4, une TSH $<0.1\text{mU/L}$ prédit une euthyroïdie (basée sur la T4L) dans 92% contre 34% quand la TSH est $>1 \text{ mU/L}$ ($p < 0.0001$). Dans l'hypothyroïdie centrale, la supplémentation par L-T4 abaisse la TSH mais seule une TSH très basse permet de s'assurer de l'euthyroïdie.
	Grade C niveau 3	
Aleksander et al., 2018 (321)	Étude de cohorte ajoutée d'une méta-analyse de la littérature sur le devenir psychomoteur, métabolique, and qualité de vie des enfants avec hypothyroïdie primaire congénitale traité avec lévothyroxine haute dose	76 patients âgés de en moyenne de 18ans avec hypothyroïdie primaire congénitale traités par L-T4 en moyenne à $13.5\mu\text{g/kg/j}$; et 40 apparentés sains. Méta-analyse de 10 séries de patients avec au total 438 patients (dont la série). Analyse selon la posologie initiale de L-T4 : $>10\mu\text{g/kg/j}$, $8-10\mu\text{g/kg/j}$ et $<8\mu\text{g/kg/j}$. Absence de différence en termes de quotient intellectuel, de qualité de vie ou des paramètres métaboliques entre les patients et les contrôles. La T4L est souvent élevée mais la TSH normale durant le suivi Le quotient intellectuel entre les patients avec hypothyroïdie sévère est plus bas que les patients avec hypothyroïdie modérée si les posologies initiales de L-T4 < 8 ou entre $8-10\mu\text{g/kg/j}$ (-6 et -9.2points, respectivement). La posologie de L-T4 doit être $>10\mu\text{g/kg/j}$ pour un développement cognitif optimal, même si la T4L peut s'élever.
	Grade C niveau 3	

Alexopoulou et al., 2004 (329)	Etude rétrospective sur les données clinico-hormonales des patients avec une hypothyroïdie centrale, leur supplémentation en levothyroxine et l'influence des autres traitements hormonaux.	<p>108 patients, dont 26 avec hypothyroïdie congénitale diagnostiquée dans l'enfance et 82 diagnostiquée à l'âge adulte.</p> <p>Au diagnostic, 84% des patients avaient une TSH normale et 28% avaient une T4L dans les valeurs normales basses (la plupart étant des enfants).</p> <p>Pas de différence clinique entre les patients avec T4L normale et ceux avec T4L basse.</p> <p>La dose moyenne de levothyroxine était de 1.6+/-0.5 µg/kg/j.</p> <p>Sous levothyroxine, 75% des patients avaient une TSH freinée, 94% avaient une T4L normale et parmi cela seuls 49% avaient une T3L normale.</p> <p>Les hommes sous hormone de croissance et les femmes sous oestrogènes avec des besoins en levothyroxine majorés.</p>
Carrozza et al., 1999 (330)	<p>Etude rétrospective sur données biologiques</p> <p>Niveau B, 4</p>	<p>135 patients avec hypothyroïdie centrale, comparés à des patients avec hypothyroïdie primaire.</p> <p>83% des patients avaient une T4L dans les normes.</p> <p>La T4L était concordante avec le statut thyroïdien clinique du médecin chez 82% des patients.</p> <p>Les patients avec hypothyroïdie centrale avaient une T4L (et TSH) plus basse que les patients avec hypothyroïdie primaire, alors que leur posologie de levothyroxine était similaire. Le traitement par Lévothyroxine peut être adapté avec le taux de FT4.</p>
Klose et al., 2013 (323)	<p>Etude retrospective (1993-2009) sur les données des patients traités pour un déficit GH. L'objectif de l'étude était de montrer un impact du statut thyroïdien sur le risque cardio-vasculaire de patients atteints d'hypopituitarisme.</p> <p>Niveau C, 4</p>	<p>208 patients ont été inclus. 31 patients avaient un hypopituitarisme idiopathique donc possiblement congénital mais nous ne savons pas parmi ces 31, combien avaient un déficit en TSH en plus du déficit GH.</p> <p>Il semblerait qu'une substitution thyroïdienne optimale réduise le risque cardio-vasculaire (amélioration du bilan lipidique, augmentation de la masse maigre) de ces patients.</p>
van Trotsenburg et al., 2021 (2)	<p>Consensus européen sur la prise en charge de l'hypothyroïdie congénitale, sous l'égide de l'ENDO-ERN, pour la société européenne d'endocrinologie pédiatrique (European Society for Pediatric Endocrinology) et la société européenne d'endocrinologie (European Society for Endocrinology)</p>	<p>Actualisation des données sur le diagnostic et la prise en charge de l'hypothyroïdie congénitale</p> <p>Focus sur la prise en charge de l'hypothyroïdie centrale congénitale : il est rappelé que la prévalence est faible, que le dépistage néonatal sera possible si des moyens financiers sont mis en place (mais recommandent à terme le dosage de la LT4 associé à la TSH), lorsqu'il y a suspicion d'HCC, il est nécessaire d'éliminer une insuffisance surrénalienne. Il est recommandé de commencer le plus tôt possible la substitution si la LT4 < 5 pmol/L avec des doses semblables à l'hypothyroïdie périphérique (10-15 µg/kg/j). Le suivi ultérieur peut être calqué sur celui de l'hypothyroïdie périphérique. Est discuté de l'intérêt de la génétique.</p>

Gradation des
recommandations selon
le GRADE System

Jonklaas et al., 2014 (317)

Recommandations
américaines sur le
traitement de
l'hypothyroïdie, sous
l'égide de l'association
américaine de la
thyroïde (American
Thyroid Association)

Mise au point sur les différentes supplémentsations
hormonales disponibles et sur leurs intérêts.

Focus sur la prise en charge thérapeutique de
l'hypothyroïdie centrale.

Gradation des
recommandations selon
American College of
Physicians' Guideline
Grading System (ACP
Grading Sytem)

Goichot et al., 2020 (324)

Consensus français sur
la prise en charge des
dysfonctions
thyroïdiennes de la
personne âgée, sous
l'égide de la SFE
(Société Française
d'Endocrinologie)

Mise au point sur les définitions, les diagnostics, les
traitements et les objectifs thérapeutiques, de
l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie primaires chez la
personne âgée.

La TSH ne peut pas être utilisée comme élément diagnostic
ou de surveillance mais ces recommandations proposent la
levothyroxine à la posologie de 1.1-1.3µg/kg/j. Ceci peut
être utile comme aide à l'adaptation des posologies chez la
personne âgée.

Hirata et al., 2015 (320)

Etude rétrospective sur
les données cliniques et
hormonales de patients
avec hypothyroïdie
centrale traitée par
levothyroxine comparées
avec celles de patients
sous levothyroxine pour
une autre raison.

Grade C, niveau 4

116 patients avec hypothyroïdie dont 32 avec hypothyroïdie
centrale, 33 avec hypothyroïdie primaire, 22 avec
hypothyroïdie chirurgicale et 29 avec des nodules bénins.
Evaluation aussi en fonction de 2 niveaux de levothyroxine
(> ou < 1µg/kg/j)

Les paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL, HDL et
triglycérides) sont identiques.

Les posologies de levothyroxine sont plus importantes chez
les patients avec hypothyroïdie chirurgicale (1.9µg/kg/j)
qu'avec les patients avec hypothyroïdie centrale
(1.1µg/kg/j) qui avaient eux-mêmes une posologie plus
élevée que les hypothyroïdies primaires (0.7µg/kg/j).

La T4L était similaire dans les 4 groupes, mais la T3I était
plus basse chez les patients avec hypothyroïdie centrale,
comparés aux hypothyroïdies chirurgicales, aux
hypothyroïdies primaires et patients avec nodules (2.08 vs
2.55 vs 2.78 vs 2.80 pg/ml, respectivement). Cette réduction
de la T3L entre les hypothyroïdies centrales et primaires
existait entre les 2 niveaux de levothyroxine.

La température était plus basse chez les hypothyroïdies
centrales (et chirurgicales) que chez les hypothyroïdies
primaires, en cas de T4L <1.10 ng/dl, ce qui n'était pas le
cas en T4L ≥ 1.10 ng/dl.

2.1.3 Déficit gonadotrope

2.1.3.1 Prise en charge en période néonatale

Chez le garçon La mini-puberté qui s'étend de 15 jours à 3 mois post natal est cruciale pour la prolifération des cellules de Leydig et de Sertoli, et par extension, pour leur fertilité future (98,183,331,332). Les garçons atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) ont généralement de faibles concentrations plasmatiques de testostérone, d'AMH, d'inhibine B, de LH et de FSH au cours de la mini-puberté (332).

Depuis deux décennies, plusieurs études ont rapporté sur de petites cohortes l'efficacité clinique et biologique des traitements par gonadotrophines recombinantes en période de mini puberté chez les garçons atteints d'HHC : croissance du pénis, augmentation du volume testiculaire, descente testiculaire, et augmentation des concentrations plasmatiques de testostérone, d'AMH et d'inhibine B (333–337). Aucune donnée n'est disponible à ce jour concernant la fertilité ultérieure de ces enfants. De même, il n'existe pas de consensus quant aux types d'hormones à utiliser et leur dose ni sur les modalités d'administration des gonadotrophines : ce peut être des gonadotrophines recombinantes (FSH et hCG) en injection sous-cutanée pluri-hebdomadaire, ou une administration continue par cathéter sous-cutané relié à une pompe. de FSH et la LH recombinantes.

A l'heure actuelle, les différentes équipes s'accordent cependant sur le fait que, compte tenu de l'efficacité apparente de ces traitements, de l'absence d'effet secondaire notable à court et moyen terme, et de l'impact potentiel pour la fertilité future (338), il est actuellement recommandé de proposer un traitement par gonadotrophines recombinantes afin de mimer la mini-puberté physiologique chez le garçon (183), plutôt qu'un simple traitement par androgènes. Ces traitements doivent être proposés et mis en place par des équipes d'endocrinologie pédiatriques spécialisées au sein d'un centre expert.

Il n'existe aucune donnée à l'heure actuelle motivant à reproduire la minipuberté chez les filles, le diagnostic étant rarement porté en période néonatale.

2.1.3.2 Induction pubertaire chez la fille et traitement de la femme adulte

L'induction de la puberté à un âge similaire à celui des jeunes filles saines est important pour reproduire le développement physiologique, incluant les transformations physiques (apparition de caractères sexuels secondaires, développement osseux, musculaire) mais aussi sociales, psychologiques et sexuelles. Les conséquences à très long terme d'une absence ou d'un retard conséquent d'induction pubertaire peuvent être importantes sur l'ensemble de ces paramètres.

Les schémas d'induction de puberté ont été très souvent analysés chez les patientes avec syndrome de Turner et ces recommandations semblent pouvoir être extrapolables à l'ensemble des formes d'hypogonadisme (339,340). L'induction de la puberté doit être discutée si aucun signe pubertaire (apparition du bourgeon mammaire) n'est présent chez une jeune fille de 13 ans voire plus précocement si l'hypogonadisme est connu (forme syndromique notamment).

Sur le plan thérapeutique, l'utilisation de contraceptions oestroprogestatives n'est pas recommandée. Le traitement par oestrogènes doit utiliser le 17 β -estradiol, à préférer à l'éthinyl estradiol ou les dérivés équiniques (341). Il n'existe pas de recommandations définitives quant au mode d'administration : les oestrogènes peuvent être utilisés per os ou par voie transdermique. Leur utilisation est rendue compliquée du fait de l'absence de galéniques disponibles à très faible dose. L'utilisation de patchs transdermiques nécessite d'être coupés pour obtenir initialement de petites doses avec une augmentation progressive. L'objectif est pour obtenir une concentration d'estradiol faible puis croissante selon des taux similaires à ceux observés lors d'une puberté spontanée (342). Le traitement par 17 β -estradiol est généralement administré sur une période de 2 à 3 ans permettant d'obtenir un accroissement progressif des taux circulants jusqu'aux taux de jeune femme adulte. La posologie sera modulée selon l'évolution du développement mammaire et de la croissance staturale mesurée et prédite en fonction de la maturation osseuse.

Le suivi médical nécessaire lors de cette induction comprend des consultations trimestrielles ou semestrielles pour évaluer la tolérance et l'efficacité (taille, poids, stade de Tanner, tension artérielle, âge osseux). Il n'existe pas d'information sur la croissance utérine avec ces traitements transdermiques ni de population contrôlée adaptée. L'utilisation d'estradiol par voie transdermique ou orale a les mêmes impacts sur nombre de paramètres métaboliques (minéralisation osseuse, IMC, taux de lipides et glycémie) (343).

Après cette période d'induction par 17 β -estradiol seul, un traitement par progestatifs doit être associé : une exposition aux oestrogènes seuls induit un risque à long terme de cancer de l'endomètre.

La progestérone ou les progestatifs de synthèse sont le plus souvent utilisés selon différentes modalités : per os, intra vaginal, voire intramusculaire ou en intra nasal suivant les pays.

Le schéma d'introduction des progestatifs est moins codifié que celui des oestrogènes, le plus souvent selon une durée de 10 jours par mois mais variable suivant les études (344).

Une fois la puberté achevée, il est recommandé de changer le traitement pour celui associant oestrogènes et progestérone classiquement utilisé chez la femme adulte : des traitements combinés, séquentiels ou en continu existent et le type de traitement utilisé doit être discuté avec la patiente (341).

Toutefois en cas de prise en charge tardive chez une jeune fille dont la taille finale n'est plus un enjeu, un traitement plus rapide peut lui être proposé pour lui permettre l'acquisition de caractères sexuels secondaires.

En conclusion, l'induction de la puberté est un défi important à mener chez les jeunes filles pour leur permettre d'obtenir un développement physique, osseux et psychologique harmonieux et semblable à celui de leurs pairs. Enfin, le relais au moment de la transition vers le secteur adulte est une étape clé pour s'assurer de la pérennisation de ce traitement une fois la puberté induite et optimiser au mieux l'adhésion au traitement hormonal substitutif au long cours, jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause.

2.1.3.3 Induction pubertaire chez le garçon et traitement de l'homme adulte

Chez le jeune garçon, cette induction pubertaire sera réalisée si possible à un âge « physiologique », soit un début de traitement aux alentours de 13 ans (345). Le retard pubertaire a en effet un retentissement psychosocial important (altération de l'estime de soi, anxiété, dépression, isolement social, dégradation des résultats scolaires, consommation de substances illicites voire altération de la qualité de vie à l'âge adulte) (346–348).

Deux options thérapeutiques peuvent être proposées pour induire la puberté chez un adolescent. La plus ancienne consiste à induire la puberté grâce à des androgènes, le plus souvent de la testostérone (enanthate de testostérone en France), par voie intramusculaire, à doses croissantes : 50 mg/mois (ou 25 mg tous les 15 jours) lors de l'initiation, avec une augmentation tous les 6 à 12 mois sur 3 ans jusqu'à une dose adulte (250 mg/mois) (345). La surveillance clinique comprend une surveillance du développement pubertaire et un suivi de la croissance staturale afin d'adapter au mieux le traitement pour ne pas induire une fusion trop précoce des épiphyses. Chez les patients plus âgés, une augmentation plus rapide de la testostérone peut être réalisées pour obtenir une androgénisation plus rapide par l'absence de préoccupation concernant la taille adulte (349). Ce traitement par androgénothérapie « exogène » permet d'obtenir une bonne androgénisation finale (croissance penienne, développement musculaire, mue de la voix et développement pileux) mais sans croissance testiculaire ni induction de spermatogénèse, ce qui peut avoir des répercussions sur l'image corporelle et l'estime de soi de l'adolescent (350).

l'induction pubertaire peut être réalisée par administration de gonadotrophines ou pompe GnRH, stimulant les 2 fonctions leydigiennes et sertoliennes testiculaires. Ce traitement permet une croissance testiculaire, une androgénisation progressive et l'obtention in fine d'une spermatogénèse, que le patient ait déjà été traité ou non préalablement par androgènes (351). Son utilisation est peu répandue en France bien que de nombreux protocoles de stimulation sont aujourd'hui utilisés, Les dernières données de la littérature semblent suggérer l'importance d'un traitement initial de 2 à 4 mois de FSH seule avant de débiter le traitement par hCG ou par pompe GnRH (à l'origine d'une synthèse de LH endogène): ce priming permettrait de reproduire la stimulation initiale pubertaire et la prolifération des cellules de Sertoli et des tubes séminifères (à l'origine d'une augmentation du volume testiculaire). Leur différenciation est alors induite par l'hCG ou la LH endogène. Cette sequence pourrait ainsi potentiellement optimiser la fertilité ultérieure

(352,353). avec une réduction du temps de traitement nécessaire avant d'obtenir des spermatozoïdes (354,355).

Ces traitements nécessitent une expertise : ils doivent être instaurés par des médecins spécialistes exerçant dans des centres de référence, habitués à la prescription et la surveillance de telles thérapeutiques avec une surveillance clinico-biologique régulière tout au long de la puberté. Ces 2 options doivent être expliquées et discutées avec l'adolescent et sa famille. Celui-ci pourra ainsi choisir de manière éclairée le traitement le mieux adapté à son profil, ses attentes, ses priorités et son mode de vie, et ainsi optimiser son observance ultérieure.

Chez l'homme adulte présentant un hypogonadisme hypogonadotrope et en dehors des périodes d'induction de fertilité, le traitement « d'entretien » est un traitement par androgènes « à vie » sauf contre-indication urologique ou cardiologique notamment. La testostérone peut être administrée sous différentes formes. En France, sont aujourd'hui disponibles,

en injection intramusculaires : enanthate, à des doses et fréquences variables, adaptées au patient, remboursé par la sécurité sociale (SS, 65%) ; undécanoate, injections plus espacées (10-14 semaines), non remboursé SS ;

par voie orale : undécanoate, remboursé par la SS (65%) ; par voie transdermique : testostérone gel, non remboursé SS (345).

Une surveillance régulière clinique et biologique de ces patients est indispensable (notamment NFS du fait du risque de polyglobulie et PSA chez les hommes de plus de 55 ans), ainsi qu'une surveillance de la densitométrie osseuse (356,357).

2.1.3.4 Induction de la fertilité chez l'homme

Chez les patients porteurs d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC), une spermatogénèse nécessaire à la fertilité ne survient pas spontanément le plus souvent : il faudra l'induire à l'aide d'un traitement hormonal. Ce traitement doit être instauré par des médecins spécialistes exerçant dans des centres référents. De plus, quelle que soit l'approche utilisée pour stimuler la spermatogénèse, il est important d'évaluer la fertilité de la partenaire et de réaliser un conseil génétique avant le début du traitement. Pour les HHC partiels ou réversibles (volume testiculaire > 4ml), l'évaluation préalable de la spermatogénèse spontanée par un spermogramme est nécessaire. La spermatogénèse nécessite l'action coordonnée de la FSH et de la testostérone endogène (358). Au début de la puberté, la FSH stimule la prolifération des cellules de Sertoli et permet le développement des tubes séminifères. Ces derniers correspondent à 90% du volume testiculaire. Lorsque la puberté progresse, la stimulation des cellules de Leydig par la LH entraîne une sécrétion de testostérone intra-testiculaire qui va permettre la fin de la maturation cellulaire et de la phase de prolifération.

L'approche thérapeutique la plus physiologique de la stimulation de la spermatogénèse serait d'utiliser une pompe à GnRH, la sécrétion de FSH et de LH étant sous le contrôle de la sécrétion pulsatile de GnRH. Cette technique a prouvé son efficacité, mais son utilisation est peu répandue

en France limitée à quelques centres (manque de disponibilité de telles pompes, , du prix du traitement, lourdeur avec potentiellement 1 à 2 ans de traitement (338).

Le traitement de choix, repose actuellement sur l'administration de FSH et d'hCG (359). L'hCG correspond à la même molécule que la LH, mais elle est préférée en thérapeutique en raison de sa plus grande efficacité et de sa plus longue demi-vie (360). Ce traitement a montré d'aussi bons résultats en termes de fertilité.

Ainsi, les traitements de stimulation de la spermatogénèse par FSH + hCG combinées permettent l'obtention de sperme dans l'éjaculat dans 75% des cas [CI : 58-77] chez les patients ayant un HHC (359). Le temps nécessaire pour l'obtention de sperme dans l'éjaculat varie de 3 à 19 mois (médiane 9-12 mois) (361).

Chez les patients avec un antécédent de cryptorchidie, le pronostic est moins bon et le temps de traitement peut être supérieur (362). Pour améliorer la fertilité de ces derniers patients, il a été proposé d'administrer la FSH seule pendant quelques mois avant d'introduire l'hCG (de façon similaire à l'induction pubertaire). L'objectif serait d'optimiser la prolifération des cellules de Sertoli immatures et des cellules germinales avant d'induire la maturation par la testostérone (352,353). Cependant, étant donné le faible nombre de patients avec un HHC, il est difficile de prouver la supériorité du traitement séquentiel (FSH puis FSH + hCG) sur le traitement combiné (FSH + hCG) (363).

L'administration préalable d'un traitement par testostérone exogène à la stimulation de la spermatogénèse n'a pas d'effet néfaste sur le pronostic de fertilité, selon une méta analyse récente (359).

Deux types de préparations de FSH peuvent actuellement être utilisées : les gonadotrophines urinaires hautement purifiées (hMG, contenant FSH + hCG) et la FSH recombinante (rFSH).

La dose initiale de FSH varie entre 75 et 150 UI administrées 3 fois par semaine, par auto injection sous-cutanée. La dose sera ensuite ajustée à un objectif de valeurs physiologiques de FSH sérique (4-8 UI/l) (363). Le dosage d'inhibine B peut être informatif car corrélé à la prolifération des cellules de Sertoli (33,352,361). Le volume testiculaire sera évalué cliniquement, à l'aide d'un orchidomètre, et si besoin par échographie. Le spermogramme peut être contrôlé à partir d'un volume testiculaire de 5-8ml puis tous les 3 mois (363).

En France, jusqu'à 2018, l'hCG utilisée était l'hCG extractive (Gonadotrophine Chorionique Endo). Depuis son arrêt de commercialisation en 2018, les praticiens n'avaient plus à disposition que l'hCG recombinante (Choriogonadotropine alfa) sans AMM chez l'homme. Une RTU, effective depuis mars 2021, permet son utilisation par les praticiens spécialisés pour la stimulation de la spermatogénèse (ansm.sante.fr). L'hCG recombinante (rhCG) correspond à la même molécule que l'hCG extractive (ehCG). Une dose de 5000 UI d'ehCG induit les mêmes taux de testostérone à 72h que 250 µg de rhCG (364). Aucune étude publiée n'a montré une efficacité thérapeutique ou une innocuité supérieure de la rhCG versus la ehCG dans le traitement de l'infertilité masculine secondaire à un HHC. La dose de départ de la rhCG est de 120 µg administrés 2 fois par semaine ou de 80 µg

administrés 3 fois par semaine en auto injection sous-cutanée. La posologie est ensuite adaptée au taux de testostérone circulante (ansm.sante.fr).

Il est à noter qu'une monothérapie par hCG peut restaurer une spermatogénèse chez les hommes ayant un HHC partiel avec un volume testiculaire > 4 ml, mais ce traitement, même prolongé, est généralement inefficace dans les HHC complets et/ou lorsque le volume testiculaire est < 4 ml (361). Une fois qu'une spermatogénèse compatible avec la fertilité est obtenue, il est nécessaire de conseiller au patient une cryoconservation de sperme dans un CECOS, avant la reprise d'une androgénothérapie substitutive.

Le traitement de stimulation de la spermatogénèse du patient est en général poursuivi jusqu'au 2^e trimestre de la grossesse de la partenaire, dans l'éventualité d'une fausse couche spontanée. Si le couple souhaite à nouveau procréer, il est possible d'utiliser les paillettes mises en banque ou de reprendre une stimulation de la spermatogénèse. Dans ce cas, le temps nécessaire est en général 2 à 3 fois plus court, bien que le succès ne puisse être garanti (365).

Dans tous les cas, les patients doivent être informés du protocole mis en place (traitements, durée, surveillance) et doivent être éduqués afin d'être capables de faire des auto injections sous cutanées aseptiques. L'adhésion au traitement doit être vérifiée à chaque visite.

Tableau bibliographique 6. Prise en charge thérapeutique du déficit en GnRH

Source	Niveau de preuve	Résultats
PEC période néonatale		
Papadimitriou et al., 2019 (336)	10 enfants traités par injections sous-cutanées quotidiennes de Pergoveris (LH 75 UI / FSH 150 UI) pendant 3 mois	Augmentation significative de l'inhibine B (de 27.8 à 365 pg/mL en moyenne), de l'AMH (de 1.54 à 150 ng/mL en moyenne), et de la testostérone (de 0.02 à 3.3 ng/mL). Allongement de la taille du penis de 2 à 3.8 cm. Descente testiculaire dans 100% des cas.
	Etude prospective	
	Niveau B,2	

Kohva et al., 2019 (334)	5 enfants traités par rFSH seule + Testostérone en période de mini-puberté Doses : 3,4 UI/kg-7,5 UI/kg pendant 3-4,5 mois en 2 ou 3 injections par semaine + T à 25 mg /mois pendant 3 mois.	Augmentation significative de l'inhibine B (de 76 à 176 pg/mL en moyenne) et de la testostérone et de la taille du pénis (+80% en moyenne). Pas d'efficacité sur la descente testiculaire.
	Etude rétrospective Niveau B, 4	
Main et al., 2002 (335)	1 enfant : FSH 21,3 UI x 2/semaine, LH 20-40 UI x 2/sem, T en suppositoires 1 mg/j pendant 4 mois	Augmentation significative de la LH (1.8 UI/L au max), de la FSH (3.24 UI/L) l'inhibine B (268 pg/mL) et du volume testiculaire (+170%). Pas d'augmentation de la testostérone.
	Etude descriptive d'un cas Niveau B, 4	
Bougnères et al., 2008 (333)	2 enfants : FSH 67-125 UI/j, LH 50-56 UI/j en continue dans une pompe	Augmentation de la LH et de la FSH a des niveaux supra-physiologiques, augmentation significative de l'inhibine B (de 167 à 701 pg/mL et de 48 à 426 pg/mL), de l'AMH (de 394 à 608 pmol/L, et de 386 à 826 pmol/L) et du volume testiculaire (de 0.45 à 2 mL), et de la testostérone (d'indéetectable à 7.6 et 5.2 nmol/L).
	Etude descriptive de deux cas Niveau B, 4	
Sarfati et al., 2015 (366)	1 enfant : FSH 75 UI/j, LH 75 UI/j pendant 6 mois en continue dans une pompe	Augmentation significative du volume testiculaire (de 0.33 à 2.3 mL) et de la taille du penis (de 15 à 38 mm).
	Etude descriptive d'un cas Niveau B, 4	
Lambert & Bougnères, 2016 (367)	8 enfants : FSH 75-150 UI/j, LH 50 UI/j 6 mois en continue dans une pompe	Augmentation significative de l'inhibine B (de 63 pg/mL en moyenne à 368 pg/mL), de l'AMH (de 583 pmol /L à 721 pmol/L en moyenne), de la testostérone (de 0.04 ng/mL à 3.6 ng/mL en moyenne).
	Etude prospective Niveau B,2	Augmentation supra-physiologique des concentrations plasmatiques de FSH (de 0.48 à 31 UI/L en moyenne), et dans la norme des concentrations plasmatiques de LH (de 0.15 à 4.4 UI/L en moyenne).
Stoupa et al., 2017 (337)	5 enfants : FSH 75 UI/j, LH 75-150 UI/j pendant 3-6 mois en continue dans une pompe	Augmentation significative de la testostérone (de indéetectable à 3.5 ng/mL en moyenne), de l'inhibine B (de 95 pg/mL à 470 pg/mL en moyenne), de la taille du pénis (de 13.8 à 42.6 mm en moyenne).
	Etude prospective Niveau B,2	
Grumbach, 2005 (331)	Revue de la littérature	Diagnostic et prise en charge de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez le garçon

Kuiri-Hänninen et al., 2014 (332)	Mini Revue	Axe gonadotrope durant la mini-puberté en physiologie et dans certaines situations pathologiques (prématurité, retard de croissance intra-utérin, hypogonadisme hypogonadotrope ou hypergonadotrope).
Bouvattier et al., 2011 (183)	Revue systématique de la littérature	Revue sur la prise en charge thérapeutique de l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital en période néonatal chez le garçon
Pitteloud et al., 2002 (338)	76 hommes adultes avec hypogonadisme hypogonadotrope traités par GnRH. Patient stratifiés en fonction du degré de maturation pubertaire antérieure : Groupe 1 : absent (n=52) Groupe 2 : partiel (n=18) Groupe 3 : complet = début de l'HH à l'âge adulte (n=6) Niveau A,2	Cryptorchidie : 51% (groupe 1), 5% (groupe 2), 0% (groupe 3). Sous traitement, les concentrations plasmatiques de LH et de testostérone ont atteint les normes adultes dans les trois groupes. Dans le groupe 1, les patients n'ont pas atteint un volume testiculaire normal, ni de concentrations d'inhibine B dans la norme (max 92 pg/mL) au bout de 24 mois de traitement comparativement aux groupes 2 et 3, malgré une normalisation de leurs concentrations plasmatiques de FSH. Leur spermogramme est resté très pauvre, avec 18% d'azoospermes, contre 100% de spermatozoïdes dans l'éjaculat dans les groupes 2 et 3. Cette étude souligne l'importance d'une induction pubertaire et vraisemblablement mini-pubertaire par les gonadotrophines chez les patients avec HH congénital pour optimiser la fertilité ultérieure.
Bergadá et al., 2006 (98)	70 enfants sains (57 garçons et 13 filles) suivis durant le premier mois de vie. Prélèvement à J2 et J7, J10, J15, J20 ou J30 pour évaluation des sécrétions hormonales durant la mini-puberté Etude prospective longitudinale Niveau B,2	Concentrations plasmatiques de LH et FSH indétectables à J2, augmentation à partir de J7. Augmentation de l'AMH de 371 pmol/L, à 700 pmol/L de J2 à J30, et l'inhibine B de 214 à 361 pg/mL en moyenne. Augmentation de la testostérone de 0,6 ng/mL à J2 à 0,8 à J20 et à 2,10 à J30 en moyenne.
Induction puberté et traitement chez l'homme		
Graber et al., 2004 (347)	Etude prospective sur questionnaires téléphoniques et courriers Niveau B, 2	Questionnaires évaluant chez 24 931 participants interviewés à 2 reprises pendant l'adolescence (évaluation des traits de personnalité antisociale et borderline) si l'âge de la puberté était associé avec la survenue d'anomalies mentales ou du fonctionnement psychosocial chez les jeunes adultes. Les femmes avec puberté précoces avaient plus de désordres psychosociaux et les hommes avec puberté tardive avaient plus de comportements perturbateurs et de consommation de substances illicites.

Varimo et al., 2015 (348)	<p>Etude de cohorte de 30 patients hommes (nationwide study d'hypogonadisme hypogonadotrope congenital (HHC) finlandaise), d'âge moyen 38.1 ans (16-61 ans)</p> <p>Evaluation de la QDV sur 15 D score (15 dimensions de la santé)</p> <p>Niveau B, 2</p>	<p>Score 15 D significativement plus bas chez les hommes avec HHC que dans la population masculine générale (surtout sur les dimensions dépression et détresse). L'âge au diagnostic de HHC était inversement corrélé avec le score 15 D et la dimension dépression. Les patients avec des signes d'apparition précoce (donc profond) de HHC avaient des scores plus bas sur la dimension de l'activité sexuelle.</p>
Aydogan et al., 2012 (346)	<p>Etude comparative non randomisée (39 jeunes adultes avec HHC 21.87 +/- 2.04 ans en moyenne) et 40 jeunes hommes appariés sur l'âge).</p> <p>Niveau B, 2</p>	<p>L'impact du traitement par testostérone sur les niveaux d'anxiété et de dépression, sur la fonction sexuelle et la qualité de vie a été évalué avant et après 6 mois de traitement (SF36, Beck depression inventory: BDI, Beck anxiety inventory: BAI et Arizona Sexual Experiences: ASEX). Les hommes avec HHC ont des scores significativement plus faibles au BDI, BAI et ASEX avant traitement. Après 6 mois de traitement, augmentation significative chez ces patients HHC des scores ASEX et BDI et augmentation NS du score BAI. Symptômes plus sévères chez les hommes HHC avant traitement de dysfonction sexuelle, anxiété, dépression et QDV; après 6 mois de traitement, amélioration de ces paramètres.</p>
Dunkel & Quinton, 2014 (345)	<p>Revue d'expert sur l'induction pubertaire</p>	<p>Pratiques actuelles dans le diagnostic et la gestion de l'induction pubertaire. Evolution dans la prise en charge des retards pubertaires constitutionnels ou organiques (anomalies axe hypothalamo-hypophysaire): diagnostic étiologique, signes d'alerte (minipuberté, symptômes associés et traitement (objectif en terme de taille, densité osseuse, morbidité psychosociale et fertilité ultérieure)</p>
Pazderska et al., 2018 (349)	<p>Série de 7 cas sur 20 ans Hommes impubères de 38.4 à 69.5 ans (moyenne 56 ans) avec hypogonadisme hypogonadotrope congénitaux</p> <p>Niveau B, 4</p>	<p>Traitement par une dose unique à intervalle fixe de testostérone chez 7 hommes présentant un HHC traités tardivement (Sustanon: mélange de 4 testostérone: propionate, phenylpropionate, isocaproate et décanoate) IM 250 mg/mois ou undecanoate de testostérone 1 g/4 mois). Traitement efficace et bien toléré (pas d'effets 2aire rapport sur le plan physique ou psychique) avec une virilisation complète à environ 1 an de l'initiation du traitement. Amélioration de la densité osseuse à 1 an, absence d'anomalie importante des paramètres biologiques.</p>
Shiraishi et al., 2014 (350)	<p>Etude comparative non randomisée de la QDV (37 hommes HHC traités par gonadotrophines ou testostérone) : scores SF36 comparés à la population japonaise</p> <p>Niveau B, 2</p>	<p>37 hommes HHC (age moyen 26.1 ans) qui ont été traité par gonadotrophines (31) ou testostérone (6) : Evaluation de la QDV (SF36) avant et tous les 6 mois pendant 2 ans de traitement. Tous les scores SF36 chez les patients HCC étaient plus bas que ceux de la population japonaise. Les scores des domaines physique, santé générale, vitalité, émotionnel et santé mentale ont augmenté significativement sous gonadotrophines, surtout dans les domaines psychologique. Le traitement par testostérone a permis une augmentation des scores dans les domaines physiques. A noter, les</p>

		patients chez qui des spermatozoïdes ont été retrouvé dans l'éjaculat l'amélioration a été encore plus importante que les autres dans les domaines de la santé générale, vitalité, émotionnel et santé mentale.
Rohayem et al., 2017 (351)	<p>Étude de cohorte prospective multicentrique non randomisée (26 centres d'endocrinopédiatrie en Australie)</p> <p>60 garçons HH (34 groupe A sans testostérone et 26 groupe B avec testostérone (cf résultats) de 14 à 22 ans début gonadotrophines</p> <p>Niveau B, 2</p>	<p>Traitement par hCG et rFSH chez garçons et adolescents avec hypogonadisme hypogonadotrope (HH)</p> <p>Evaluation croissance testiculaire (VT bilat), la spermatogenèse, la QDV (ILK, DIKH : questionnaires spécifiques adolescents, FEEL-KJ et questionnement sur la « satisfaction masculinité et VT) et facteurs influençant l'efficacité thérapeutique.</p> <p>Groupe A : garçons HH avec absence totale de puberté ou arrêt</p> <p>Groupe B : garçons adolescents HH qui ont déjà reçu de la testoteron</p> <p>VTb passe de 5 à 34 ml gpe A et 5 à 32 ml gpe B (Normal VT 74/70% au bout de 25/23 mois)</p> <p>Sperm retrouvé pour 21/23 gpe A (91%) et 18/19 gpe B (95%), Normalisation concentration sperm 61/32% (40/19 M/ml)</p> <p>QDV s'est améliorée dans les 2 groupes</p> <p>Meilleur pronostic si les patients n'avaient pas de cryptorchidie bilatéral, pas de HH congénital, VTbilatéral et inhibine B et AMH plus élevés en début de traitement</p>
Raivio et al., 2007 (353)	<p>Etude de cohorte rétrospective bicentrique</p> <p>14 garçons avec HH prépubertaire (9.9-17.7 ans) dont 4 organiques</p> <p>Niveau B, 4</p>	<p>14 garçons avec HH traités par rFSH seul (2 mois à 2.8 ans) puis FSH et hCG</p> <p>Evaluation evolution puberté, Vt, inhibine B et Spermatogénèse</p> <p>RFSH seule : augmentation VT 0.9 à 1.8 ml et inhibine B 27 à 80 pg /ml</p> <p>Ajout hcg : poursuite de la croissance testiculaire, de l'inhibine B</p> <p>Sur 7 recueils : 1 azoospermie, 6 autres sperm retrouvé (médiane 8.5 M/ml)</p>
Dwyer AA et al, JCEM, 2013 (352)	<p>Essai randomisé monocentrique Hommes avec hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) avec absence de puberté 18 ans, sans cryptorchidie et VT<4 ml ; 2 groupes (randomisation)</p> <p>G1 : 4 mois de prétraitement avec rFSH puis 24 mois GnRH pulsatile (7 hommes)</p> <p>G2 : 24 mois de traitement par GnRH pulsatile (6 hommes)</p> <p>Niveau B, 2</p>	<p>13 hommes HHC, 7 h G1 et 6 h G2</p> <p>Augmentation inhibine B avec le traitement par rFSH seul (29 à 107 ng) et du VT (1.1 à 2.2 ml)</p> <p>Biopsie testiculaire : prolifération des cellules de Sertoli et des spermatogonies avec modification du cytosquelette des cellules de Sertoli.</p> <p>G1 et G2 : réponse similaire sur le plan hormone et croissance testiculaire.</p> <p>Sur le plan de la spermatogénèse : G1 : 7/7 avaient du sperm dans leur éjaculat vs 4/6 dans G2 et tendance à un plus grand nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat dans le G1 (5.8 M/ml vs 2.6 M/ml)</p>

Zacharin Met al, fertility and sterility, 2012	<p>Etude de cohorte observationnelle descriptive</p> <p>19 adolescents avec HH 14.5 à 31 ans (2 organiques)</p> <p>TTMT par hCG seul (G1, n=9) ou avec ajout de rFSH (G2 2, n=10) après 6 à 9 mois ; en Australie et en Inde</p>	<p>19 HH hommes, 9h G1 et 10 h G2</p> <p>Pas de différence en terme de volume testiculaire bilatéral (VTB) entre G1 et G2.</p> <p>Spermatogenese : présente chez tous les patients G2 9 mois (0.2 à 15 M/ml) vs 3/9 G1 (0 à <1M/ml).</p> <p>Pas de corrélation entre âge début traitement et VT final ou nombre de spermatozoïdes.</p>
(355)	Niveau B, 4	
Liu PY et al, JCEM, 2009	<p>Etude de cohorte bicentrique rétrospective (Australie)</p> <p>75 hommes dont 72 ont un désir de fertilité, 116 traitements par gonadotrophine de 1981 à 2008</p>	<p>38 hommes traités par gonadotrophine (hCG 3 à 6 mois seul et ajout FSH après si pas de spermatozoïdes) ont eu un enfant dont 5 grâce à la PMA.</p> <p>Temps médian pour les 1ers spermatozoïdes : 7.1 mois et pour la conception 28.2 mois. Le nombre médian de spermatozoïdes lors de la conception (sans PMA) était de 8M/ml.</p> <p>Induction plus rapide si VT initial plus important, traitement antérieur par gonadotrophines et pas de traitement par androgène</p>
(354)	Niveau B, 4	
Fernandez-Balsells MM et al, JCEM, 2010	<p>Revue et méta analyse des essais sur la testostérone chez l'homme (2003 à 2008)</p> <p>Etudes éligibles comparatives, randomisée et non randomisées sur les effets 2aires de la testostérone</p>	<p>51 études retenues/984 (qualité basse à médium), suivi 3 mois à 3 ans.</p> <p>Traitement par testostérone significativement associé avec une augmentation significative de l'hémoglobine (+0.8 g/dl), de l'hématocrite (+3.18%) et une diminution du HDL chol (-0.49 mg/dl). Pas d'effet significatif en terme de mortalité, événement prostatique ou cardiovasculaire.</p>
(356)	Niveau B, 2	
Snyder P, JCEM, 2000	<p>Etude prospective de cohorte monocentrique</p> <p>18 hommes avec hypogonadisme acquis (organique, 2 périphériques) et jamais traités.</p> <p>Traitement par testostérone transdermique 3 ans (16 hommes évalués à 12 mois et 14 à 3 ans)</p>	<p>18 hommes hypogonadisme acquis</p> <p>Testostéronémie normalisée en 3 mois.</p> <p>Augmentation significative de la densité osseuse L2-L4 7.7% et du col fémoral 4%, avec un maximum à 2 ans.</p> <p>Augmentation significative de la Masse maigre (3.1 kg), bras et jambes surtout les 6 1ers mois. Diminution de la masse grasse non significative.</p> <p>Hématocrite a significativement augmenté de 38 à 43.1% en 3 mois.</p> <p>Le volume prostatique a significativement augmenté (12 à 22.4 ml) surtout pendant les 6 1ers mois.</p> <p>L'énergie ressentie et la fonction sexuelle ont significativement été améliorés, surtout dans les 3 1ers mois.</p> <p>Pas de modification significative sur le plan lipidique</p>
(357)	Niveau B, 2	
Induction de la fertilité chez l'homme		

Delemarre-Van deWaal HA.	Etude de cohorte	38 hommes avec un HH (différentes étiologies)
Clin Endocrinol, 1993	Grade B, 2	Pompe à GnRH intra veineuse (2-20 pg / 90 mn) pendant 46 à 75 semaines
(368)		Normalisation des taux de testostérone plasmatique chez 35/38
		Spermatogénèse obtenue chez 31/38
Liu PY et al. JCEM, 2009	Etude de cohorte prospective + étude rétrospective	75 hommes (51 HHC) dont 72 avec un désir de paternité
(354)	Grade B (niveau 2) Grade C (niveau 4)	Traitement par hCG 1500 ou 2000 UI par auto injection sous cutanée 2 fois par semaine, seul pendant 3 à 6 mois
		Rajout de FSH si pas de spermatogénèse à 3-6 mois sous hCG seule
		FSH 150 UI en auto injection sous cutanée 3 fois par semaine
		Au total 116 stimulations chez 75 hommes
		58 stimulations sur 116 ont abouti à une conception (51 spontanément, 7 avec FIV)
		Temps médian pour l'apparition d'une spermatogénèse 7.1 mois (CI [6.3-10.1])
		Temps médian pour la conception 28.2 mois (95% CI 21.6-38.5)
Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, et al.	Essai contrôlé randomisé ouvert	Comparaison entre un traitement par pompe à GnRH pendant 24 mois seul (n=6) ou précédé d'un traitement par rFSH seule de 4 mois (n=7) chez des hommes ayant un HHC avec un volume testiculaire < 4ml, sans antécédent de cryptorchidie ou de traitement antérieur par gonadotrophines
JCEM, 2013	Grade B (niveau 2)	
(352)		Tous les hommes ayant reçu le pré traitement par rFSH p, développé une spermatogénèse contre 4/6 dans le groupe traité par pompe à GnRH seule
		Les hommes avec le pré traitement par rFSH avaient des paramètres spermatiques globalement meilleurs
		Cependant le nombre de patients était insuffisant pour voir une différence statistiquement significative (il aurait fallu 28 patients dans chaque bras, ce qui est compliqué dans une étude monocentrique étant donné la rareté de la pathologie)

Rastrelli G et al, Andrology. 2014	Méta analyse	44 études concernant les gonadotrophines et 16 études concernant la pompe à GnRH
(359)	Grade A (niveau 1)	Obtention d'une spermatogénèse chez 75% (69-81) des patients sous gonadotrophines et de 75% (60-85) sous pompe à GnRH Pas de différence en termes de spermatogénèse entre les différentes préparations de FSH Un androgénothérapie substitutive préalable ne modifie pas les résultats obtenus par une stimulation de la spermatogénèse par gonadotrophines
Dwyer AA et al, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015	Revue de la littérature	Revue sur l'induction de fertilité par gonadotrophines chez les hommes présentant un hypogonadisme
(361)		
Warne DW et al, Fertil Steril 2009	Etudes ouvertes non comparatives de phase III	Analyse combinée de plusieurs études internationales évaluant l'induction de la spermatogénèse par traitement combiné (rFSH + hCG)
(369)	Grade C (niveau 4)	100 hommes avec un HH complet idiopathique ou acquis Pré traitement par hCG pendant 3 à 6 mois puis traitement combiné par hCG + rFSH (150 UI x 3 par semaine, puis adapté à la réponse) jusqu'à 18 mois 84% des hommes ont développé une spermatogénèse, dont 69% avec des taux compatibles avec une fertilité
Boehm et al. Nat Rev Endocrinol. 2015	Consensus d'experts	Travail du consortium européen d'étude de la GnRH (COST Action BM1105, http://www.gnrhnetwork.eu/).
(33)		Le réseau COST comprend des investigateurs cliniciens, généticiens, bio-informaticiens, scientifiques de 28 pays. Les recommandations sont basées sur une revue de la littérature publiée en anglais entre 1990 et 2015.
Steven M et al. , Endocr Pract. 2002	Recommandations d'experts	Revue de la littérature et avis d'experts américains sur l'évaluation et le traitement de l'hypogonadisme chez l'homme adulte
(370)		

Prior M et al, Clin Endocrinol (Oxf). 2018	Revue de la littérature	Revue de la littérature sur l'induction de la fertilité chez les hommes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope
(363)		
Raivio T et al, EJE, 2007	Etude de cohorte rétrospective bicentrique	14 garçons avec HH traités par rFSH seul (2 mois à 2.8 ans) puis FSH et hCG
(353)	14 garçons avec HH prépubertaire (9.9-17.7 ans) dont 4 organiques	Evaluation evolution puberté, Vt, inhibine B et Spermatogénèse
	Niveau B, 4	RFSH seule : augmentation VT 0.9 à 1.8 ml et inhibine B 27 à 80 pg/ml
		Ajout hcg : poursuite de la croissance testiculaire, de l'inhibine B
		Sur 7 recueils : 1 azoospermie, 6 autres sperm retrouvé (médiane 8.5 M/ml)
Pitteloup et al., JCEM, 2002	76 hommes adultes avec hypogonadisme hypogonadotrope traités par GnRH.	Cryptorchidie : 51% (groupe 1), 5% (groupe 2), 0% (groupe 3).
(338)	Patients stratifiés en fonction du degré de maturation pubertaire antérieure :	Sous traitement, les concentrations plasmatiques de LH et de testostérone ont atteint les normes adultes dans les trois groupes.
	Groupe 1 : absent (n=52)	Dans le groupe 1, les patients n'ont pas atteint un volume testiculaire normal, ni de concentrations d'inhibine B dans la norme (max 92 pg/mL) au bout de 24 mois de traitement comparativement aux groupes 2 et 3, malgré une normalisation de leurs concentrations plasmatiques de FSH. Leur spermogramme est resté très pauvre, avec 18% d'azoospermes, contre 100% de spermatozoïdes dans l'éjaculat dans les groupes 2 et 3.
	Groupe 2 : partiel (n=18)	
	Groupe 3 : complet = début de l'HH à l'âge adulte (n=6)	
	Niveau A,2	Cette étude souligne l'importance d'une induction pubertaire et vraisemblablement mini-pubertaire par les gonadotrophines chez les patients avec HH congénital pour optimiser la fertilité ultérieure.
Induction de la puberté chez la femme		
Ankarberg-Lindgren C, Endocr Connect, 2019		Analyse comparative de l'utilisation de patches d'estradiol dans différentes conditions de température.
(342)		Des patches d'Estraderm50, System 50 et Oesclim 25 ont été coupés en 8 minipatches tandis que des patches d'Estradot 50 étaient coupés en 2. Les patches ont été conservés à 21 ou 35 degrés pendant 1 mois.
		Les concentrations d'estradiol n'ont pas été altérées après 1 mois de conservation à 21 ou 35 degrés et étaient similaires. Cependant pour les patches d'Estradot, les taux d'estradiol ont été notés comme diminués après 1 mois.
		En conclusion, du fait de l'absence de formulations d'oestrogènes à visée pédiatrique, l'utilisation de

minipatchs d'Estraderm 50, System 50 et Oesclim 25 révèle une stabilité dans le temps et suivant la température des concentrations d'estradiol.

Gravholt CH et al., EJE ; Guidelines de différentes sociétés
2017 savantes
(341)

2.1.4 Déficit ACTH

L'insuffisance corticotrope (ACTHD) a une prévalence deux fois plus élevée que l'insuffisance surrénale primaire, avec des chiffres de prévalence rapportés entre 150 et 280 cas par million (371). L'ACTHD d'origine hypothalamo-hypophysaire s'inscrit généralement dans un tableau de CPHD. Le principal risque de l'insuffisance corticotrope est la décompensation aiguë lors d'un épisode infectieux, en particulier gastro-entérologique s'accompagnant de vomissements. La mortalité chez les enfants porteurs d'une insuffisance hypophysaire multiple est multipliée par 10 chez les nourrissons de moins de 2 ans et par 3-4 à partir de l'enfance (372–374). L'incidence de l'insuffisance surrénale aiguë est estimée entre 6 et 8,3 épisodes pour 100 patients adultes par an, qu'elle soit corticotrope ou périphérique, avec une mortalité encore estimée en 2015 à 0.5 pour 100 patients par an (375). La substitution glucocorticoïde a pour buts i) de substituer l'insuffisance hormonale, ii) d'assurer une qualité de vie optimale aux patients atteints d'ACTHD, iii) d'éviter un surdosage chronique pouvant générer un excès de morbi-mortalité et iiiii) de prévenir la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë qui peut résulter d'un sous dosage de la substitution glucocorticoïde.

2.1.4.1 Quelle molécule ?

L'hydrocortisone est une molécule de demi-vie courte. Chez l'enfant, la biodisponibilité de l'hydrocortisone est de 94%, avec un pic plasmatique atteint 1-2 heures après la prise orale et une baisse rapide du taux plasmatique avec un nadir atteint entre 7 et 9 heures après la prise (376,377). Administrée à un adulte, elle a une biodisponibilité de 95%, une demi-vie de 95 minutes, un pic plasmatique survenant 30 à 60 minutes après la prise et un nadir survenant 5 à 7 heures après la prise. En opposition les glucocorticoïdes de synthèse comme prednisolone et dexaméthasone ont une demi-vie et une activité glucocorticoïde prolongées et de ce fait ne respectent pas les variations plasmatiques nycthémerales observées avec une sécrétion physiologique de cortisol, exposant ainsi à une surexposition aux glucocorticoïdes administrés au long cours. L'hydrocortisone à libération modifiée (Plenadren®) a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne dans l'indication insuffisance surrénale. Avec sa pharmacocinétique biphasique de libération immédiate puis prolongée sur 12 heures, elle assure un profil plasmatique plus physiologique mais ne permet pas

un pic de sécrétion matinal du cortisol. Elle a montré un avantage métabolique dans l'insuffisance surrénale primaire et corticotrope (378). Une autre hydrocortisone à libération modifiée (Chronocort®) permet avec une prise vespérale de mimer l'augmentation physiologique du cortisol au cours de la nuit et son pic matinal (379). Cependant ces molécules n'ont pas obtenu le remboursement en France.

R1- Chez l'enfant et l'adulte, nous recommandons l'utilisation de l'hydrocortisone comme traitement de 1ère ligne de l'insuffisance corticotrope. Le traitement est à vie pour tous les déficits corticotropes constitutionnels.

Recommandation : forte, niveau d'évidence A

R2 - Les glucocorticoïdes de longue durée d'action de première génération (prednisolone, dexaméthasone) ne doivent être utilisés qu'après avis d'expert en cas d'efficacité insuffisante de l'hydrocortisone liée à sa pharmacocinétique d'action brève. Les glucocorticoïdes à libération prolongée de 2ème génération ne sont pas remboursés en France et par conséquent non recommandés pour la substitution glucocorticoïde.

Recommandation : faible, niveau de preuves C ?

2.1.4.2 Quelle dose de substitution ?

Chez l'enfant, des doses de 8-10 mg/m²/j sont nécessaires pour suppléer un déficit corticotrope en raison d'une dégradation gastrique et d'un premier passage hépatique (380,381). Des doses excessives pourraient retentir sur la croissance de l'enfant. A l'inverse un sous-dosage pourrait majorer le risque de décompensation surrénale aiguë. La galénique française rend difficile l'administration de doses faibles puisqu'il n'existe que des comprimés de 10 mg sécables en 2, qu'il est néanmoins possible de couper grossièrement en 4. Nous conseillons pour les enfants l'administration de ¼ de comprimé soit 2.5 mg 2 fois par jour chez les moins de 6 ans (surface 0.7 m²), avec par la suite une augmentation progressive de la dose journalière par paliers de 2.5 mg. Chez l'adulte, la dose optimale de substitution par l'hydrocortisone doit être la plus faible possible, afin d'éviter un excès de morbi-mortalité cardio-vasculaire et infectieuse, un retentissement osseux et une altération de la qualité de vie liés à un surdosage chronique en glucocorticoïdes. Dans une étude rétrospective, il a été montré chez 105 patients adultes avec déficit corticotrope que la mortalité était positivement corrélée à la dose d'hydrocortisone totale journalière et à la dose rapportée au poids (382). D'autres études ont montré un impact osseux favorable d'une réduction de la dose substitutive journalière d'hydrocortisone (383,384). Les faibles doses substitutives favorisent également une meilleure qualité de vie chez l'insuffisant corticotrope (385,386).

R3 -Chez l'enfant, nous recommandons une dose d'hydrocortisone de 8-10 mg/m²/j avec des doses rapportées à la surface corporelle plus élevées pour les plus jeunes enfants.

Chez l'adulte, nous recommandons une dose de 10-20 mg/j) pour substituer le déficit corticotrope.

Recommandation : forte, niveau d'évidence B ?

2.1.4.3 Quel schéma de substitution ?

En pédiatrie, il existe peu de données chez l'enfant et aucune chez le nourrisson sur l'influence du nombre de prises d'hydrocortisone sur la santé et la qualité de vie de l'enfant. Une étude des profils de corticolémies sur 24 heures portant sur 20 enfants de plus de 3 ans, porteurs d'un déficit corticotrope et supplémentés en hydrocortisone par 2 ou 3 prises quotidiennes, a montré que les enfants recevant 2 prises journalières d'hydrocortisone passaient plus de temps avec des cortisolémies en-dessous des valeurs de référence (5.5 h vs 2.1 h) et avaient davantage de périodes d'hypocortisolisme profond (cortisolémie <50 nmol/l durant plus de 4 heures) (64% vs 0%) que ceux recevant 3 prises journalières d'hydrocortisone. Le nombre de prises n'avait pas d'influence sur l'incidence des décompensations surrénaliennes, des hypoglycémies, sur les épisodes de somnolence ou sur les fonctions cognitives (387). Chez l'enfant, la dose d'hydrocortisone doit être divisée en 2 prises journalières, la dose du réveil étant supérieure à celle donnée le soir dès que le poids de l'enfant le permet. Chez les plus jeunes enfants, les prises sont espacées d'environ 12 heures. Dans la seconde enfance et l'adolescence, on adapte les horaires de prise à la vie de l'enfant, à sa fatigabilité et à la pratique éventuelle d'un sport. Il est possible d'ajouter une 3ème prise au moment du déjeuner ou en début d'après-midi. Chez l'enfant et l'adolescent comme chez l'adulte, la substitution par 2 ou 3 prises d'hydrocortisone ne permet pas de mimer un profil de cortisolémie physiologique au cours du nyctémère (388–390).

Chez l'adulte, la dose d'hydrocortisone doit être répartie en 2 à 3 prises journalières dans le but de mimer au plus près la sécrétion physiologique du cortisol, avec la dose la plus élevée prise au réveil, une dose intermédiaire prise en début d'après midi et la plus faible dose prise 4 à 6 heures avant le coucher. Les études publiées n'ont pas démontré de supériorité d'un schéma à 2 ou à 3 prises journalières sur la qualité de vie (385).

R4 - Chez l'enfant, nous suggérons une répartition en 2 prises journalières dans la petite enfance, la dose la plus importante étant prise le matin, et une répartition en 3 prises journalières dans la seconde enfance et à l'adolescence. Chez l'adulte, nous suggérons une répartition de la dose journalière d'hydrocortisone en 2 ou 3 prises, la dose la plus élevée étant donnée le matin.

Recommandation : faible, niveau d'évidence B

2.1.4.4 Quelle surveillance de la substitution hormonale ?

La surveillance de la substitution glucocorticoïde de l'ACTHD, chez l'adulte comme chez l'enfant, est basée sur la clinique. Elle s'appuie sur le bien-être, l'existence de signes de surdosage comme

la prise de poids, la fragilité cutanée, l'augmentation de la pression artérielle, ou de sous-dosage comme l'asthénie, les troubles digestifs, les douleurs musculaires ou des difficultés dans la pratique d'un sport, les troubles du sommeil. L'utilisation des échelles de qualité de vie et en particulier du questionnaire AddiQol qui a été validé dans plusieurs pays – mais pas en France – a été proposée pour évaluer l'adaptation du traitement substitutif glucocorticoïde chez l'adulte (391). Chez l'enfant, on surveille particulièrement la croissance staturo-pondérale, un ralentissement de la croissance staturale lié à un surdosage.

R5- Chez l'enfant et chez l'adulte, nous recommandons de baser la surveillance de la substitution glucocorticoïde sur la recherche de signes cliniques de surdosage ou de sous-dosage.

Recommandation forte, niveau A.

R6- Les marqueurs biologiques, comme le cortisol plasmatique dosé après une prise d'hydrocortisone, ne doivent pas être utilisés en routine, mais pourraient être utiles dans les situations faisant suspecter sur la clinique un défaut d'ajustement de la substitution glucocorticoïde.

Recommandation : faible, niveau de preuves C

Tableau bibliographique 7. Prise en charge thérapeutique du déficit en ACTH

Source	Niveau de preuve	Résultats
Charmandari et al., 2014 (371)	Revue de la littérature	
Hahner et al., 2015 (375)	Etude prospective de cohorte 2	Incidence et mortalité par insuffisance surrénale aigue. Suivi 2 ans avec questionnaire/6 mois sur l'adaptation de la dose d'HC en cas d'ISA. 423 patients insuffisants surrénaliens primaires et secondaires. Incidence ISA 8.3/100 Pts/an. Mortalité 0.5/100 Pts/an
Buchanan et al., 1991 (372)	Etude de cohorte 2	Etude de la mortalité chez 1908 patients insuffisants hypophysaires ayant reçu de la GH. 110 décès : 13 liés au déficit hormonal, 8 à une infection aigüe. Sur 188 hypopituitarismes idiopathiques : 7 décès (5<6 ans) possiblement en rapport avec ISA
Taback & Dean, 1996 (374)	Etude de cohorte 2	Etude de la mortalité chez 1366 enfants traités par GH Pas de détails entre GHD isolé et CPHD idiopathiques. 37 décès

		9/37 décès liés à ISA 7 sur hypopituitarisme congénital tous avant 10 ans
Mills et al., 2004 (373)	Etude de cohorte 2	Etude de la mortalité chez 6107 enfants traités par GH. 403 décès RR 18.3 si hypoglycémie traitée dans les 6 premiers mois de vie. RR 7.1 si insuffisance surrénale
DeVile & Stanhope, 1997 (388)	Etude de cas 4	Dosages de cortisol sur le nyctémère chez 50 Craniopharyngiomes dont 44 avec déficit en ACTH supplémenté, vs 10 témoins. 44 sous HC en 2 prises 12.3 mg/m ² avec 2/3 dose à 8 h et 1/3 à 18h, 6 sans HC et 10 témoins. 32/44 taux de cortisol <50 nmol/l à 8h, < témoins entre 14 et 18h et taux supraphysiologiques à 10H.
Charmandari et al., 2001 (376)	Etude de cas 4	Etude de la biodisponibilité de l'hydrocortisone PO et IVD chez 16 enfants avec déficit CYP21. Mesures de cortisolémie. HC PO : pic à 1-2h et indosable à 7-9h Biodisponibilité 94%
Derendorf et al., 1991 (377)	Etude de cas 4	Etude de la biodisponibilité de l'hydrocortisone chez 8 adultes sains . Administration de DXM pour freiner la sécrétion endogène de cortisol, HC 20 mg PO / IVD. PO : Pic de cortisol à 1.2 H 96% de biodisponibilité : Absorption orale complète.
Quinkler et al., 2015 (378)	Etude prospective ouverte 2	Comparaison HC vs HC à double libération chez 50 patients insuffisants surrénaliens (20 sous HC, 30 sous HC à double libération. HC à double libération réduit IMC et HbA1c et stabilise la QoI
Newell-Price et al., 2008 (379)	Etude comparative non randomisée 2	Comparaison de 2 formulations d'HC à libération retardée, étude pharmacocinétique chez 6 volontaires sains masculin sous 2 formulations d'HC à libération retardée. DXM pour freiner la sécrétion endogène de cortisol. Pic cortisol à 4.5 et 10h respectivement. formulation d'HC à libération retardée mime le cycle nyctéméral physiologique
Zueger et al., 2012 (382)	Etude rétrospective 4	Impact de la dose d'HC sur la mortalité chez 105 patients avec adénome hypophysaire non fonctionnel et insuffisance corticotrope. Courbes Kaplan-Meier de mortalité. Mortalité HR 4 pour doses > 30 mg/j vs faibles doses
Schulz et al., 2016 (384)	Etude prospective et longitudinale comparative 2	Impact de différentes doses d'HC. 90 patients 57 insuffisants surrénaliens, 33 déficits CYP21. Comparaison de 3 groupes avec dose d'HC inchangée, augmentée ou diminuée.

		Suivi 2ans avec mesure DMO. Associations i) dose HC réduite et augmentation DMO, et ii) dose HC augmentée et réduction DMO
Behan et al., 2014 (383)	Etude randomisée en cross-over 2	Impact de la dose HC sur marqueurs du remodelage osseux chez 10 hommes insuffisants hypophysaires avec déficit profond en ACTH. Dose A(20mg ;10) B(10mg ;10) C(10mg ;5) Suivie sur 6 semaines avec dosage marqueurs PINP, CTX-I, OC, TRACP5b. Le remplacement des HC à faible dose C (10 mg 5 mg) est associé à une augmentation marqueurs ostéof ormation et impact favorable sur le remodelage osseux.
Ragnarsson et al., 2014 (386)	Etude de cohorte rétrospective longitudinale 2	Etude de la qualité de vie (QoL) chez 2737 insuffisants hypophysaires. Echelle de QoL standardisée pour déficits en GH. Fortes doses d'HC (>25 mg/j) associées à baisse QoL
Bleicken et al., 2010 (385)	Etude de cohorte rétrospective transversale 4	Etude de la qualité de vie chez 334 Insuffisants hypophysaires primaires et secondaires. Echelles SF36, GBB-24, HADS. Fortes doses (>30 mg/j) associées à baisse QoL
Linder et al., 1990 (380)	4	Etude pharmacologique. Mesure taux production cortisol chez 33 enfants adolescents sains. Dilution d'un isotope stable, mesure par HPLC. Taux production cortisol 9.5 +/- 2.5 mg/day. Pas d'influence sexe et âge
Shulman et al., 2007 (381)	Revue de la littérature	Etude de la morbidité et mortalité de l'insuffisance surrénale chez l'enfant. 3 références traitant de CPHD. Mortalité x3-4 12-25% des décès est lié à hypoglycémie ou insuffisance surrénale
Maguire et al., 2007 (387)	Étude de cas 4	Dosages de cortisol durant le nyctémère chez 20 enfants insuffisants hypophysaires de 3-18 ans comparés à 22 fratries. Dose HC 7-8 mg/m ² .j en 2 ou 3 prises. Grande variabilité individuelle. Tous les patients ont des taux différents des témoins (bas avant prise, trop haut 1 h après). Avec 2 prises, plus de temps diurne <normale. Aucune hypoglycémie.
Simon et al., 2010 (390)	Etude prospective 2	Etude pharmacocinétique HC, 10 prélèvements entre 6h et 0h, chez 50 patients Insuffisants surrénaliens (20 primaire, 30 secondaire) 60 contrôles. Pts sous HC 13 schémas en 2 ou 3 prises/j. comparaison des cortisolémies 8h, 16h, 0h chez Pts vs 60 contrôles. Sur- ou sous dosage chez 79%, 55% et 45% à 8h, 16h, 0h respectivement. Schéma 10-5-5 mg HC le plus physiologique

Rousseau et al., 2015 (389)	Étude prospective multicentrique 2	
Arlt et al., 2006 (391)	Etude de cas 4	Etude des corrélations clinico-biologiques. Score clinique et cortisolémies en 3 points. DMO chez 15 patients 81% des patients recevant HC 6 mg /m ² ont AUC cortisol physiologique. 81 et 96.3 % des patients recevant HC 10 et 14mg/m ² ont ont AUC cortisol non physiologique. Cortisolémie 10h > 402 nmol/L prédit surdosage. Pas de corrélation entre score clinique et Z-score des cortisolémies. DMO normales
Cortet et al., 2017 (392)	Revue de la littérature et texte des recommandations SFE	
Hahner et al., 2013 (393)	Étude monocentrique ouverte, randomisée en cross-over 2	Etude pharmacocinétique chez 12 patients insuffisants surrénaliens primaires. Comparaison s HC injectable 100 mg IM et SC. Mesure cortisolémies 16 Pts entre T0 et 240 mn. Concentrations plasmatiques au pic équivalentes entre voies IM et SC, pic retardé de 25 mn avec vois SC vs IM

2.1.5 Diabète insipide

2.1.5.1 Stratégie thérapeutique de base

Le diabète insipide central est souvent assez bien toléré si les apports hydriques sont suffisants, libre d'accès et la sensation de soif conservées. Dans le cas inverse, ou s'il existe des troubles de vigilance ou de perception de la soif, survient un risque majeur et rapide de déshydratation voire de collapsus.

2.1.5.2 Quelle molécule ?

La Desmopressine (55,394) analogue de synthèse de la vasopressine ou dDAVP d'action prolongée est le traitement de référence en dehors de l'urgence. Cet analogue est plus antidiurétique et moins vasopressif que la vasopressine. Des études en IRM 3T ont montré l'augmentation du gradient de natrémie au niveau corticomédullaire après son administration (395). Ce médicament n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse

Il existe plusieurs formes disponibles

L'acétate de desmopressine est disponible sous les noms commerciaux de

- Minirin* : sa demi-vie est de 3 heures et sa durée d'action de 8 heures.
- en solution injectable (IV, IM, SC) de 4 µg/ ml,

- en soluté endonasal dosé à 0,1mg / ml, ou en spray nasal dosé à 10 µg/ dose : la biodisponibilité est de 3%, le pic d'administration est atteint en 1 heure
- Minirinmelt* en lyophilisat oral à administration perlinguale dosé à 60, 120 ou 240 µg : la biodisponibilité est 0,25%, le pic d'administration est atteint en 2h et la durée d'action de 10,2 h pour les posologies allant de 60 à 360 µg .

2.1.5.3 Quelle dose de substitution ?

2.1.5.3.1 Chez l'adulte

Les doses usuelles de Minirin injectable sont de 1 à 2 µg 1 à 2 fois par jour et sous forme de spray endonasal de 5 à 20 µg 2 à 3 fois par jour. Cette forme peut être d'absorption difficile du fait du mode d'administration endonasal d'une part ou d'une éventuelle rhinite intercurrente d'autre part.

Les doses de lyophilisat, à laisser fondre sous la langue et non à avaler (++), sont de 60 à 120 µg 2 à 3 fois par jour. Différents travaux ont montré que les formes sublinguales permettaient de limiter le risque d'hyponatrémie par rapport à la forme nasale (396–398). Ce traitement est habituellement débuté à la plus petite posologie 60 µg 2 fois par jour chez l'adulte. La posologie est augmentée progressivement le soir jusqu'à disparition des mictions nocturnes.

2.1.5.3.2 Posologies et voies d'administration chez le nouveau-né et le nourrisson

Chez le nouveau-né et le nourrisson, peu d'études sont disponibles (58,399–402). Les nourrissons prennent leur ration calorique sous forme liquide et leur capacité rénale de concentration urinaire est faible : leur urine est naturellement diluée, et leur osmolalité urinaire proche de celle observée dans le diabète insipide (DI), valeur normale avant 2 mois entre 50 mosmol/l et 700 mosmol/l. Au delà de 2 mois la capacité de concertation urinaire augmente à 1400 mOsmol/l. Les nourrissons atteints de DI sont donc à risque d'hyponatrémie sous desmopressine (403). L'indication doit être discutée en centre spécialisé

L'administration par voie sous cutanée peut être utilisée en milieu spécialisé mais elle expose au risque de surdosage même en utilisant des doses faibles de 0,01 mcg/dose.

L'efficacité de la voie sublinguale a été rapportée par différents cas cliniques (58,404–407).

La forme d'administration lyophilisée sublinguale semble aujourd'hui la plus pratique sous stricte surveillance de la diurèse et de la natrémie et avec une adaptation précise des doses. Si cette forme est malabsorbée (troubles digestifs), la forme SC est une alternative.

Ce traitement est habituellement débuté à la plus petite posologie (1 à 2 mcg/kg/jour) chez l'enfant. La posologie est augmentée progressivement en fonction de la diurèse et de la natrémie jusqu'à stabilisation de la natrémie.

2.1.5.3.3 Risque et surveillance du traitement

Les signes d'intoxication par l'eau (céphalées, nausées, confusion) doivent être précisés au patient ou aux parents (408–410). Ils témoignent d'un surdosage thérapeutique, de boissons excessives ou d'interférences médicamenteuses, avec tous les médicaments susceptibles d'influencer le métabolisme hydro-sodé, notamment les AINS.

Leur survenue doit conduire à arrêter le traitement jusqu'à réapparition de la polyurie. Dans certains cas, bien que le maintien du traitement avec administration de sérum salé hypertonique a pu être utilisé car il semblerait finalement moins délétère sur le plan de la morbi-mortalité séquellaire, du moins dans une série de 15 cas américains adultes (411). A noter que ces épisodes d'hyponatrémie peuvent être déclenchés par une maladie intercurrente (gastroenterite, hyperthermie) mais aussi et surtout par une perfusion inappropriée (411) ou la prise d'AINS (410,412), surtout si des psychotropes sont par ailleurs administrés.

Afin d'éviter l'hyponatrémie chronique, certains recommandent de sauter une dose ou une demi-dose une fois par semaine (413). Néanmoins cette mesure n'a pas été évaluée en particulier sur le plan des fluctuations natrémiques engendrées chez un patient par ailleurs bien équilibré. La natrémie doit être particulièrement surveillée en cas d'insuffisance corticotrope non compensée ou de dilatation des voies urinaires masquant la polyurie.

En cas d'adipsie associée, l'utilisation d'un appareil portable de monitoring de la natrémie (i-STAT analyser, (www.pointofcare.abbott) et d'une échelle d'administration de la quantité d'eau en fonction de la natrémie sont des aides très utiles afin d'éviter les épisodes d'hypo et surtout d'hypernatrémie (408,414). La surveillance pondérale est un élément de suivi important en pédiatrie notamment dans le cadre de lésions hypothalamiques avec adipsie

2.1.5.4 Autres traitements du diabète insipide et cas particuliers

La carbamazépine (200 à 600 mg par jour) stimulerait la sécrétion de vasopressine et son action rénale. Elle peut être d'une certaine utilité en cas de comitialité associée, dans les formes de diabète insipide partielle essentiellement chez l'adulte

Dans le syndrome de Wolfram, il importe d'équilibrer le diabète avant de conclure à un diabète insipide authentique. Les analogues du GLP1 pourraient avoir un intérêt particulier dans cette situation, peut-être par le biais d'un effet spécifique sur le stress du reticulum endoplasmique (415,416).

2.1.5.5 Alternatives à la desmopressine chez le nourrisson

Une eunatrémie stable peut être obtenue en utilisant une formule lactée à faible charge rénale en soluté (RSL) et des diurétiques thiazidiques. La formule à faible RSL réduit les pertes d'eau urinaires obligatoires et les diurétiques thiazidiques concentrent l'urine aux niveaux observés chez les nourrissons nourris au lait maternisé (401,417–419).

2.1.5.6 L'adipsie hypernatrémique hypothalamique

L'objectif thérapeutique est identique à celui de la prise en charge du diabète insipide (eunatremie, diurèse normalisée) mais le risque d'intoxication à l'eau ou de deshydratation est bien supérieur par absence de regulation spontanée de la prise de boissons selon la soif. Il n'existe pas de consensus thérapeutique. Selon les avis d'expert, une dose fixe deux fois par jour de DDAVP à raison de 100 à 250 gammas par prise pour les adultes doit permettre l'obtention d'une diurèse de 1,5 l à 2l /jour (57,420). La prise de boisson est alors définie pour permettre une eunatremie avec cette diurèse. En situation d'équilibre, le poids de référence servira à moduler le volume de boisson à prendre au cours de la journée. Cet exercice est délicat car il doit aussi s'adapter aux situations particulières modifiant les besoins hydriques (infections, chaleur, vomissement, variation pondérale indépendante de la balance d'eau...) et aux comorbidités du patient. Une éducation thérapeutique spécifique sera nécessaire et un traitement complémentaire par Chorpropramide peut être discuté. Un traitement anticoagulant sera instauré en cas d'immobilisation prolongé par le risque thrombotique ainsi que la prise en charge des troubles ventilatoires.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'objectif n'est pas de vouloir normaliser à tout prix la natrémie (cible de natrémie 145-150 mmol/l), compte tenu du risque important de survenue d'épisodes d'hyponatrémie avec convulsions. L'objectif du traitement est de maintenir une hydratation suffisante voire d'associer de très petites doses de DDAVP (1 à 2 fois par jour) (58).

Tableau bibliographique 8. Prise en charge thérapeutique du diabète insipide

Source	Niveau de preuve	Résultats
Leroy et al., 2013 (55)	Revue Rang A	Mise au point complète
Fenske & Allolio, 2012 (52)	Revue Rang A	Mise au point complète
Chanson & Salenave, 2011 (394)	Revue Rang A	Mise au point thérapeutique chez l'adulte
Scully & Wolfsdorf, 2020 (415)	Cas Clinique Rang B	Montre l'intérêt d'équilibrer le diabète dans le Wolfram pour réduire la polyurie
Tranebjærg et al., 1993 (416)	Revue Rang B	Revue sur le Wolfram
Kim & Towers, 2021 (400)	Cas Clinique Rang B	Little is known regarding the treatment options in premature infants, including dose and route of administration of intravenous desmopressin (DDAVP)".

Rivkees et al., 2007 (401)	Revue rang B	Mise au point sur les particularités du traitement du DI du nourrisson et les alternatives à la desmopressine émanant de l'université de Yale
Kim et al., 2004 (403)	Revue Rang B	-Importance de la titration progressive et de la surveillance de l'osmolalité -Attention à l'association aux AINS. CI avec les diurétiques
Hussain et al., 2020 (170)	Cas Clinique Rang B	Prématuré de très petit poids de naissance Découverte du DI sur une hypernatrémie. Augmentation des apports oraux insuffisants Pas de réponse à desmopressine par voie nasale ; traitement par voie SC
Karthikeyan et al., 2013 (81)	Etude de cohorte retrospective Rang A	19 nourrissons dont 8 prématurés; diagnostic à 24 j en moyenne Dans 58% des cas diagnostic incidentel sur une hypernatrémie 37% avaient des anomalies de la ligne médiane. DI isolé chez 8 enfants (plus fréquent chez les prématurés) et associé à un hypopituitarisme chez 11 enfants.. Aucun DI transitoire Ttt par Minirin nasal dans 8 cas et par voie orale dans 11 cas avec tendance hyponatrémique (128 vs 133) plus marquée avec la voie nasale
Smego et al., 2016 (402)	Etude retrospective Rang A	Intéressante étude rétrospective de 15 nourrissons de 4 mois et demi en moyenne traités par le soluté nasal (10 mcg/mL) administré avec une seringue à tuberculine par voie buccale (1 à 5 mcg x 2 /j). stabilité des natrémies avec un recul de 11 mois
Hanta et al., 2015 (405)	Rang B Cas Clinique	Un cas clinique traité avec succès par desmopressine orale
Cheetham & Baylis, 2002 (51)	Revue Rang A	Revue générale sur les diabètes insipides des enfants
Blanco et al., 2006 (399)	Etude de cohorte rétrospective Rang B	Comparaison de nourrissons traités par desmopressine nasale, SC et lysine vasopressine , en faveur d'une stabilité plus grande des natrémies dans le groupe traité par voie SC
Marín et al., 2018 (406)	Cas clinique Rang B	2 nourrissons traités avec succès par desmopressine sublinguale
Kataoka et al., 2015 (397)	Etude comparative Rang B	Analyse de 26 patients avec DI chez lesquels la desmopressine intranasale a été convertie en forme orale. La dose quotidienne moyenne de desmopressine intranasale était de $10 \pm 8 \mu\text{g}$ / jour et celle de desmopressine orale de $142 \pm 59 \mu\text{g}$ / jour. Les taux sériques moyens de sodium étaient de

140 ± 5 mmol / L et 140 ± 3 mmol / L avec la desmopressine intranasale et la desmopressine orale , respectivement, et il n'y avait aucune différence significative entre ces valeurs. La fréquence d'hyponatrémie (<135 mmol / L) avec la desmopressine intranasale était de 11,7% et celle avec la forme orale de 7,6%, tandis que la fréquence d'hyponatrémie (<130 mmol / L) avec la desmopressine intranasale était de 4,2% et celle avec la forme orale de 1,3%. L'incidence de l'hyponatrémie était significativement diminuée après le passage à la desmopressine orale.

Arima et al., 2013 (396)

Un total de 20 patients âgés de 6 à 75 ans atteints de DI ont été inclus dans cette étude multicentrique ouverte de 4 semaines. Après observation, les patients sont passés de la desmopressine intranasale à la desmopressine orale (ODT) avec titration à la dose optimale pendant ≤ 5 jours sur le site de l'étude. Après trois doses consécutives avec un équilibre hydrique stable du patient, les patients sont sortis avec des visites aux semaines 2 et 4. Après la titration de la desmopressine intranasale à l'ODT, le volume urinaire moyen sur 24 heures était inchangé. La proportion de patients avec des mesures de point final (osmolalité urinaire, volume urinaire sur 24 heures, taux de diurèse horaire et densité urinaire) dans les limites de la normale aux jours 1-2 (desmopressine intranasale) et à la semaine 4 (desmopressine ODT) était similaire. Le rapport posologique quotidien moyen de la desmopressine intranasale à la desmopressine ODT (semaine 4) était de 1:24, mais un large intervalle a été observé chez les individus pour maintenir un effet antidiurétique adéquat. L'hyponatrémie était généralement légère et gérée par une titration de la dose. La desmopressine ODT a obtenu un contrôle antidiurétique suffisant par rapport au traitement intranasal et a été bien tolérée pendant un traitement à long terme. La large gamme de rapports de dose intranasal: ODT souligne l'importance de la titration individuelle.

Murakami et al., 2014
(398)

Etude rétrospective
monocentrique
Rang B

Etude rétrospective monocentrique de 15 patients japonais atteints de DI traités par desmopressine ODT, qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité du passage à la desmopressine ODT et à analyser les facteurs cliniques qui affectent la dose de desmopressine ODT chez les patients japonais. La dose quotidienne moyenne de desmopressine ODT était de 104 ± 46,30 µg et le rapport moyen de la dose orale / nasale de desmopressine était de 17,0 ± 7,6, tous deux considérablement inférieurs à ceux de l'étude de titration de dose précédente. De plus, le groupe de pulvérisation nasale nécessitait des ratios significativement plus faibles de desmopressine nasale / orale que le groupe de gouttes nasales (11,7 ± 6,5 vs 21,0 ± 5,5, p = 0,02). Le rapport entre la dose de desmopressine par voie orale et nasale avait une corrélation inverse

		significative avec la dose de desmopressine nasale requise. Une analyse de régression multiple a démontré que les ratios dose nasale / dose orale de desmopressine dépendaient des formulations intranasales. En conclusion, la desmopressine ODT était sûre et efficace dans le traitement des patients adultes japonais atteints de DI.
Raisingani et al., 2017 (419)	Cas clinique Rang B	Assez bon équilibre d'un cas de DI sous régime hypoposmolaire et thiazidiques avec seulement é épisodes de deshydratations sur l'année
De Waele et al., 2014 (404)	Deux cas cliniques Rang C	Diagnostic à 12 et 62 jours Essai à 60 mcg de Minirinmelt et dose effective à 15 mcg
Abraham et al., 2014 (417)	Etude rétrospective dfe 4 NN Rang B	L'hydrochlorothiazide avec une alimentation à faible teneur en soluté rénal est une option de traitement sûre et efficace dans la DI centrale néonatale (pas d'hypo et d'hyponatémie, mais faible croissance). Cependant, la transition vers la desmopressine doit être envisagée tôt dans la petite enfance après l'initiation des solides pour faciliter la croissance. A noter que la correction de l'hyponatémie est de 3 mmol/L avec le thiazidique et 7 mmol/L avec la desmopressine
Pogacar et al., 2000 (418)		Pas de résumé . Même équipe que Rivkees
Hameed et al., 2012 (414)	Un cas clinique Rang A	DI avec malabsorption de la desmopressine orale liée à des vomissements. Equilibre grâce un monitoring du sodium par un appareil portable i-STAT analyser, Abbott (www.pointofcare.abbott), passage de la desmopressine par voie SC x 2/j, en débutant à 0.01mcg/dose, jusque 0.024mcg/dose Sliding scale pour ajustement des boissons en fonction de la natremie
Kelleher & Henderson, 2006 (409)	Cas Clinique Rang C	Un cas clinique d'hyponatremie severe à 104 sous desmopressine chez une femme de 52 ans à l'occasion. D'une gastroenterite
Verrua et al., 2013 (410)	Cas Clinique	Htponatémie à 113 sous desmopressine apres prise de ketoprofene 200 mg / J 3 jours
Majzoub & Srivatsa, 2006 (56)	Revue Rang C	Revue generale sur le DI central et nephrogenique chez l'enfant
Haneder et al., 2014 (395)	Etude prospective Rang A	Etude dugradient corticomedulaire sodique renal avant et apres administration de desmopressine chez 4 patients avec DI Belle étude mais peu d'intérêt pratique

Un total de 4142 natrémies chez 137 patients ayant une soif normale et 385 natrémies chez dix patients ayant une soif anormale ont été analysés.

Chez les personnes ayant une soif normale, l'anomalie la plus courante était une hyponatrémie légère (pNa (+) 131-134 mmol / l) chez 27%, tandis que 14,6% présentaient une hyponatrémie plus significative (pNa (+) \leq 130 mmol / l).

Parmi les patients ayant une soif normale, 5,8% ont été admis en raison de complications directement liées à l'hyponatrémie.

Par rapport aux patients ayant une soif normale, ceux ayant une soif anormale étaient plus susceptibles de développer une hypernatrémie significative (20% vs 1,4%, P = 0,02) et une hyponatrémie significative (50% vs 11,1%, P 0,02).

Conclusion: la prise en charge du DI est compliquée par une incidence significative d'hyponatrémie. En revanche, l'hypernatrémie est presque exclusivement une complication observée dans le DI adipsique, qui présentait également une hyponatrémie plus fréquente. Le DI associé à un trouble de la soif nécessite une attention accrue du médecin et une sensibilisation du patient aux complications potentielles.

41 patients (dont 12 (29,3%) avec DI congénital et 29 (70,7%) acquis (tumeurs).

36 (87,8%) patients étaient sous desmopressine par voie orale et le reste sous formulation nasale.

La dose orale médiane était de 9,5 (4,2-17,0) $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{jour}$ avec une fréquence médiane de 2,5 (2-3).

La dose nasale médiane était de 0,7 (0,4-1,4) $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{jour}$ avec une fréquence médiane de 2,0 (2-3,5).

Quatorze patients (34,1%) sont passés de la desmopressine nasale à la desmopressine orale avec un facteur de conversion de dose médian de 20,1 (10,7-31,8).

40% des patients sous desmopressine nasale ont présenté une hypo / hypernatrémie par rapport à 18,1% par voie orale ; cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les épisodes standardisés d'hypo / hypernatrémie par année de traitement.

Conclusions: La desmopressine orale est utilisée chez la majorité de nos patients, y compris les nourrissons et les tout-petits. Il existe une grande variation interindividuelle dans les besoins de dose et les intervalles de dosage. La prise en charge du diabète insipide central reste un défi chez les patients adipsiques et chez les jeunes enfants lors d'une maladie intercurrente quelle que soit la formulation de desmopressine.

Bojdani et al., 2019 (412)		Hyponatrémie chez un schizophrène traité par clozapine et desmopressine après prise d'AINS (meloxicam)
Toumba & Stanhope, 2006 (413)	Revue Rang C	Recommandations générales de suivi. Ne semble toutefois pas toujours appropriées
Achinger et al., 2014 (411)	Etude de cohorte retrospective Rang B	15 cas d'hyponatrémie sous DDAVP dont les 2/3 liées à une perfusion instaurée à l'hôpital. 13 patients, chez lesquels la DDAVP n'a pas été administrée, la variation moyenne du sodium sérique au cours des 2 premiers jours de traitement était de $37,1 \pm 8,1$ mEq / L. Le résultat ultime dans ce groupe était la mort dans 23% des cas, des lésions cérébrales graves dans 69% et des lésions cérébrales modérées dans 8%. Chez les patients chez lesquels la DDAVP a été poursuivie (n = 2) dans le cadre de la stratégie de prise en charge initiale associée à du serum salé hypertonique, la variation moyenne du sodium sérique était de $11,0 \pm 0$ mEq / L au cours des 2 premiers jours. Le résultat ultime était la survie sans séquelles neurologiques dans les deux cas.
Refardt et al., 2020 (137)	Revue Rang A	Les nouveaux algorithmes de diagnostic sont basés sur la mesure de la copeptine après stimulation osmotique par perfusion saline hypertonique ou après stimulation non osmotique par l'arginine ont une précision de diagnostic plus élevée que le test de restriction hydrique.
Christ-Crain, 2020 (135)	Réflexion Rang B	La mesure directe de l'AVP lors de la stimulation osmotique surmonte les limitations du test de restriction hydrique long et pénible pour les patients, mais n'a pas réussi à entrer dans la pratique clinique principalement en raison des limites techniques du test. La copeptine est sécrétée dans un rapport équimolaire à l'AVP, reflétant les concentrations d'AVP dans la circulation. Nous avons montré que la copeptine, sans privation liquidienne préalable, identifie les patients atteints de DI néphrogénique. Pour la différenciation plus difficile entre DI central et polydipsie primaire, un niveau de copeptine de $4,9$ pmol / L stimulé avec une perfusion saline hypertonique différencie ces 2 entités avec une précision diagnostique élevée et est supérieur au test de privation d'eau. Cependant, il est important de noter qu'une surveillance étroite et régulière du sodium toutes les 30 minutes pendant le test salin hypertonique est une condition préalable, ce qui n'est pas possible dans tous les hôpitaux. De plus, les effets secondaires sont courants. Par conséquent, un test de stimulation non osmotique serait avantageux. L'arginine stimule de manière significative la copeptine et est donc un nouveau stimulus jusqu'ici inconnu de ce peptide. Par conséquent, la perfusion d'arginine avec une mesure ultérieure de la copeptine s'est avérée être

		un test encore plus simple et mieux toléré, mais la comparaison directe fait toujours défaut.
Fenske et al., 2018 (132)	Etude prospective Rang A	<p>91 volontaires sains (47 femmes, âge médian 30,7 ans) ont subi un protocole de test standardisé en trois phases comprenant (1) la stimulation osmotique par perfusion hypertonique-saline suivie d'une suppression osmotique via (2) une charge d'eau orale et (3) une perfusion de glucose ultérieure. Les taux plasmatiques de copeptine, d'AVP, de sodium sérique et d'osmolalité ont été mesurés à intervalles réguliers.</p> <p>Conclusion La copeptine est libérée en quantités équimolaires avec l'AVP en réponse à la stimulation osmotique, suggérant son potentiel élevé en tant que substitut d'AVP pour la différenciation des troubles osmotiques. La cinétique de décroissance est très différente entre les deux peptides avec une demi-vie initiale de la copeptine étant environ 2 fois plus longue que celle de l'AVP (26 vs. 12 minutes).</p>
Vergier et al., 2018 (133)	Cas clinique	<p>Un nourrisson de 7 mois présentait un syndrome de polyurie-polydipsie avec une faible prise de poids, une hypernatrémie (170 mmol/L) une hyperosmolarité sanguine (330 mOsm/L) et une hypoosmolarité urinaire inappropriée (168 mOsm/L). la copeptine plasmatique a été mesurée très élevée, 303 pmol/L (1-14 pmol/L). L'administration de DdAVP n'a pas amélioré la polyurie, confirmant le diagnostic final de NDI. La valeur de la copeptine s'est normalisée sous hyperhydratation et régime hypoosmolaire</p>
Tuli et al., 2018 (134)	Etude prospective	<p>15 enfants présentant un SPUPD, dont 12 avec un hypopituitarisme et 53 témoins</p> <p>1 présentait un DIN, 6 une polydipsie primaire et 8 un DIC. Le dosage de copeptine était réalisé en état basal si hypernatrémie (> 145 mmol/L, n=4) et, après test de restriction hydrique (n=11). Trois seuils de copeptine ont été retenus : > 20 pmol/l en faveur d'un DIN, < 2,2 pmol/l en faveur d'un DIC, et enfin entre 5 et 20 pmol/l une polydipsie primaire. Entre 2,2 et 5 pmol/l, une analyse conjointe de l'osmolarité urinaire, est nécessaire pour différencier la polydipsie primaire (> 700 mOsm) du DIC (<300 mOsm). Cependant le faible effectif ne permet pas de pouvoir valider ces seuils</p> <p>Dans la population témoin (n=53), l'analyse des 40 patients sains sans restriction hydrique montrait des valeurs entre 2,4 et 8,6 pmol/l.</p>
Korkmaz et al., 2014 (421)	Cas clinique	<p>4 nouveaux nés avec DIC dans un contexte malformatifs</p> <p>Traitement par DDVP melt à raison de 5 mcg/kg/jour (60 gammas dilués dans 5 ml d'eau) en 2 prises par jour</p>

2.1.6 Deficit en prolactine

Il n'existe pas de traitement du déficit en prolactine.

2.2 Situations d'urgence

2.2.1 Déficit ACTH

L'insuffisance surrénale aiguë est une urgence médicale. Sa suspicion justifie l'initiation d'un traitement immédiat, commencé juste après la réalisation d'un dosage de cortisol et d'ACTH si le diagnostic d'insuffisance surrénale n'était pas connu antérieurement. L'attente du bilan biologique ne doit pas retarder l'initiation du traitement.

2.2.1.1 Traitement de l'ISA

Il s'appuie chez l'enfant sur l'administration parentérale de 2 mg/kg en 6 à 8 h par voie intramusculaire ou bien 2 mg/kg en 4 à 6 h par voie intra-veineuse selon l'état clinique. Chez l'adulte une dose de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone sera administrée en injection intra-veineuse ou intra-musculaire, immédiatement suivie de l'administration en perfusion intraveineuse continue d'hémisuccinate d'hydrocortisone (392). L'administration de sérum salé isotonique sera réservée aux situations de pertes digestives importantes ou de désordres hémodynamiques. L'apparition d'une hyponatrémie au cours d'une décompensation corticotrope est principalement liée à une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique ADH qui se corrigera avec l'apport d'hydrocortisone. L'hypoglycémie est rarement observée au cours de l'insuffisance corticotrope de l'adulte, sa survenue justifie la perfusion intraveineuse de sérum glucosé à 10%. Chez l'enfant, une réhydratation parentérale avec du glucosé à 5% ou 10 % sera effectuée en cas d'hypoglycémie persistante, à un débit de 150-180 ml/kg/j chez le nouveau né et de 2,5-3 l/m²/j chez le plus grand enfant. La supplémentation en NaCl sera de 10-15 mEq/kg/j sans apport de KCl.

R7- En situation de décompensation surrénale aiguë, nous recommandons chez l'enfant l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie parentérale 1-2 mg/kg/6-8h. Chez l'adulte, nous recommandons l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg par voie intra-musculaire ou intra-veineuse immédiatement suivie d'une perfusion intra-veineuse continue de 100 mg/24h jusqu'à la disparition des symptômes. Après reprise de l'alimentation l'hydrocortisone orale sera reprise à dose double ou triple de la posologie habituelle en 3 prises journalières avec diminution progressive jusqu'au retour à la posologie habituelle en quelques jours.

Recommandation : forte, niveau de preuves A

2.2.1.2 Prévention de l'ISA

Elle est basée sur le doublement ou triplement (en 3 ou 4 prises) des doses journalières d'hydrocortisone orale par le patient/ou les parents en cas de maladie aiguë intercurrente, d'infection, de stress traumatique ou psychologique, d'exercice physique intense, chirurgie ou anesthésie. Chez l'adulte, une dose de 60 mg d'hydrocortisone sera répartie en 3 à 4 prises au cours du nycthémère. En l'absence d'amélioration clinique ou devant la persistance de vomissements empêchant l'absorption de l'hydrocortisone orale, une injection intramusculaire de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone sera réalisée par une infirmière ou alternativement une auto-injection de cette même dose en sous-cutanée (393).

La prévention de la décompensation comporte également une éducation thérapeutique du patient/parents qui aura pour objectifs : i) de connaître les situations à risque de décompensation, ii) de connaître les protocoles d'adaptation de la substitution glucocorticoïde dans les situations de stress médico-chirurgical, iii) de porter une carte d'insuffisant surrénalien, iv) de savoir dans quelles circonstances et comment réaliser une injection SC ou IM d'hydrocortisone en situation de décompensation., v) de réaliser le PAI scolaire pour les enfants.

R8- Nous recommandons l'éducation thérapeutique du patient porteur d'un déficit corticotrope ou de ses parents, avec comme objectifs de savoir identifier les situations à risque de décompensation surrénale aiguë et de savoir adapter la dose journalière et la répartition des prises d'hydrocortisone jusqu'à résolution de l'affection intercurrente à risque de décompensation.

Recommandation : forte, opinion d'experts

2.2.2 Diabète insipide

Le diabète insipide central complet peut nécessiter en cas de déshydratation un traitement urgent à base de

- sérum glucosé par voie intra-veineuse
- ou eau pure éventuellement par sonde gastrique

associé à de la dDAVP injectable.

Une surveillance pluri-quotidienne puis quotidienne de la diurèse, du bilan entrée sortie, du poids et de la natrémie doit être instaurée.

Dans ces situations, il est cependant très important de ne pas corriger la natrémie trop rapidement, ce qui peut être le cas sous desmopressine afin d'éviter les amples fluctuations de la natrémie et la morbi-mortalité séquelle (409–411). La règle est habituellement de corriger la natrémie de moins de 12 mmol/24heures du moins chez l'adulte et de 1 meq/h chez l'enfant.

2.3 Situations particulières (transition, grossesse, sujet âgé)

2.3.1 Transition

La période de transition a été arbitrairement définie comme la période qui va de la fin de la puberté, donc de la croissance, jusqu'à la fin de la période de maturation de la composition corporelle (masse musculaire, masse grasse ainsi que leurs répartitions, fin d'acquisition du pic de masse osseuse) qui se prolonge généralement environ 6 - 7 ans après l'acquisition de la taille adulte.

L'objectif de la prise en charge pendant cette période est de redéfinir le diagnostic de l'insuffisance hormonale afin de favoriser un traitement hormonal substitutif adéquat pour permettre la maturation la plus physiologique possible de l'organisme et éviter les co-morbidités associées à l'insuffisance hormonale. Pendant cette période, l'autonomie de l'adolescence se développe progressivement et l'éducation thérapeutique favorisera l'amélioration de ses connaissances vis-à-vis de sa maladie et du traitement substitutif.

Le concept d'une insuffisance hormonale transitoire et réversible au moment ou à la fin de la puberté ont amené les endocrinologues pédiatres à réévaluer pendant la période de transition, la fonction somatotrope des patients pour lesquels un diagnostic d'insuffisance somatotrope avait été porté à l'âge pédiatrique, généralement avant la puberté (157,422–429). Il en est de même pour l'insuffisance gonadotrope (70). L'insuffisance corticotrope, thyrotrope et le diabète insipide central ne sont pas reconnus comme pouvant être réversibles chez le jeune adulte ayant été diagnostiqué pour ces insuffisances hormonales pendant l'enfance. Cependant compte tenu des interférences possibles du traitement GH sur les concentrations sériques de T4I et T3I, qui augmentent la conversion de T4 en T3, une re-évaluation de la fonction thyrotrope peut être nécessaire après arrêt du traitement GH, lorsque le diagnostic d'insuffisance thyrotrope partielle a été porté après l'introduction de la GH (138,430).

En dehors des patients qui présentent une insuffisance antéhypophysaire multiple (≥ 3 atteintes des lignées de l'hypophyse) et sévère congénitale avec ou sans syndrome de post hypophyse ectopique ou rapportée à une cause génétique identifiée (facteurs de transcription liés au développement de hypophyse, récepteurs GHRH, GH ou post récepteur, gene GH) et/ou une anomalie de la ligne médiane cérébrale ou cranio-faciale (dysplasie septo-optique, incisive centrale unique, fente labiale/palatine, sténose des orifices piriformes...), il est actuellement admis que le traitement par l'hormone de croissance (GH) doit être arrêté à la fin de la croissance ($VC < 2\text{cm/an}$) pour permettre une re-évaluation de l'axe somatotrope (39,138,155,157,424,431–434).

Ces formes possibles de réversibilité de l'insuffisance somatotrope sont fréquentes et concernent les patients avec insuffisance somatotrope isolée sans anomalie de la région HH, ou avec hypoplasie ante hypophysaire isolée ou avec post hypophyse ectopique se situant sur la tige pituitaire à l'IRM lorsque la visibilité de la tige pituitaire ne fait pas de doute (Leger 2005, Gelwane 2008, Grimberg 2016). Dans ces derniers cas, même si la re-évaluation permet de conclure à une réversibilité de l'insuffisance hormonale, un suivi à long terme avec re-évaluation quelques années

plus tard peut rester nécessaire car une ou plusieurs insuffisance(s) hormonale(s) peuvent être patentées ultérieurement (39,435).

La réévaluation de l'axe somatotrope, pratiquée au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par la GH, est réalisée par le dosage sérique de l'IGF1 et par l'étude du pic de GH après stimulation par l'hypoglycémie insulinique ou à défaut en cas de contre-indication ou de difficultés à utiliser l'hypoglycémie insulinique, après stimulation par le glucagon ou l'arginine ou GHRH+arginine (39,138,156,191,431), ceci en situation d'équilibre satisfaisant des autres fonctions antéhypophysaires (thyroïdienne, gonadotrope et corticotrope). Une concentration sérique d'IGF-I inférieure à -2 SDS pour l'âge et le sexe, en situation nutritionnelle correcte, est en faveur d'une insuffisance somatotrope persistante. Un pic de GH sous stimulation inférieur à 5 ng/ml définit alors l'insuffisance somatotrope sévère lorsque le BMI est normal (138,431,432). Il justifie la reprise du traitement par GH à dose substitutive correcte amenant les concentrations sériques d'IGF1 entre la moyenne et + 2 DS pour l'âge et le sexe. Lorsque IGF-I > - 2 SDS, une évaluation de la sécrétion de GH par un test de stimulation est recommandée et celle -ci se révèle normale dans la grande majorité des cas définissant alors le concept d'insuffisance somatotrope isolée, transitoire et réversible (138,431,436). La présence de valeurs d'IGF-I >-2SDS chez quelques patients avec insuffisance somatotrope persistante et sévère, est le plus souvent expliquée par un surpoids et un hyperinsulinisme. En cas de surpoids ou d'obésité, le seuil du pic de GH définissant une insuffisance somatotrope peut être artificiellement abaissé, autour de 3 ug/l (138). Le dosage d'IGFBP3 peut parfois apporter une information supplémentaire (39,424,433). Cependant, chez les patients avec insuffisance somatotrope isolée et réversible après la fin de la puberté, des valeurs plus basses d'IGF-I constatées par rapport à la population contrôle laissent parfois planer un doute quant à la persistance d'un dysfonctionnement mineure de l'axe somatotrope et peuvent dans certains cas, nécessiter une re-évaluation ultérieure à plus long terme du fonctionnement antéhypophysaire global (39,153,435).

La re-évaluation de l'axe gonadotrope peut aussi être indiquée après la fin de la puberté chez les patients avec insuffisance gonadotrope isolée, avec ou sans mutation génétique prouvée, où une réversibilité de l'insuffisance hormonale a aussi été mise en évidence, justifiant une ré-évaluation après 1 à 3 mois d'arrêt du traitement substitutif (70).

Tableau bibliographique 9. Situations particulières : la transition.

Source	Niveau de preuve	Résultats
Clayton et al., 1987 (423)	Etude observationnelle, transversale	N = 19 GHD idiopathique Re test avec insuline ou arginine N = 5 pic GH >15 mui/l N = 2 pic GH entre 7 et 15 mui/l N = 12 pic GH < 7 mui/L

		Insuffisance transitoire ou Erreur dg initiale: ?
Cacciari et al., 1992 (422)	Etude observationnelle, transversale	<p>N = 63 Retest (arginine, L Dopa, sommeil) après 1-3.9 ans de Tt GH et stop GH pdt 1 mois.</p> <p>13 sur 35 patients en cours de puberté : Nlse fct somatotrope</p> <p>Aucun des 28 patients prépubères Nlse GH fct.</p> <p>Erreur dg ou réversibilité ?</p>
Nicolson et al., 1996 (426)	Etude observationnelle, transversale	<p>Re evaluation n = 146 patients GHD pédiatriques devenues jeunes adultes</p> <p>Pic GH <9 mui/L: 65% (GHD idiopathique + irradiés).</p> <p>Persistence GHD idiopathique: 53%</p>
Longobardi et al., 1996 (425)	Etude observationnelle, transversale N = 69 jeunes adultes qui avaient insuffisance somatotrope dans l'enfance Seuil arbitraire de 10 pg/L comme pic GH après GHRH+PD test.	<p>N = 39 patients avec pic GH < 10 ug/L</p> <p>N = 30 patients avec pic GH >10 ug/L</p>
Wacharasindhu et al., 1996 (429)	Etude observationnelle, transversale	<p>N = 8 jeunes adultes qui avaient insuffisance somatotrope dans l'enfance</p> <p>N = 8 GHD idiopathique et transitoire</p>
Juul et al., 1997 (424)	Etude observationnelle, transversale	<p>N = 108 jeunes adultes qui avaient insuffisance somatotrope dans l'enfance</p> <p>Test clonidine oral</p> <p>69 patients ont pic GH < 7.5 ug/L (34 avec GHD isolé), alors que 39 patients ont une réponse GH normale (28 avec dg antérieur de GHD isolé), i.e. 45% des patients traités par GH pendant l'enfance pour GHD isolé ont un pic de GH normal en jeune adulte.</p> <p>-taux d'IGF -I < -2 DS chez 60 des 79 patients avec GHD et > -2 DS in 21 of 29 patients avec pic GH normal. Taux IGFBP-3 < -2 DS chez 54 des 79 patients avec GHD et > -2 SD chez 23 des 29 patients avec pic GH normal. Par conséquent IGF-I et IGFBP-3 prédisent le résultat du test GH chez adulte suspect de GHD. IGF-I et IGFBP-3 sont des paramètres important d'évaluation du statut GH chez le jeune adulte avec insuffisance somatotrope dans l'enfance.</p> <p>Ces données suggèrent qu'il n'est pas nécessaire de reconfirmer GHD avec test dynamique chez jeunes adultes</p>

		avec ≥ 2 déficit hypophysaire en plus de insuffisance somatotrope.
Tauber et al., 1997 (427)	Etude observationnelle, transversale N = 131 TT entre 1980–1994 pour GHD partiel (n = 98) ou complete(n =33) ; idiopathique (n = 121) ou organique (n=10). Test clonidine+betaxolol	N =50 (36%) pic GH <10 ug/L. 67% des GHD idiopathique NIs fct somatotrope. 23% des GHD pic GH < 5ug/L
Maghnie et al., 1999 (157)	Etude observationnelle, transversale	N =35 patients GHD à 19 ans. GHD isolé, ou hypoplasie AH, ou PHE, ou deficit multiple (cranio) Test arginine, ou insuline+IGF1 et BP3 GHD isolé ou avec hypoplasie AH : nls fct somatotrope et pas PHE et déficit multiple. IGF1 : valeur limitée GHD isolé: retest +++
Thomas et al., 2003 (428)	Etude observationnelle, transversale	N = 43 GHD idiopathique (n = 10 MPHD) Test au glucagon ou insuline 64% GHD persistant (pic GH <10 ng/ml) Si pic GH <3ng/ml, tous les MDPH sont déficitaires et seuls 15% (n = 3 GHD isolé) Nls des patients avec GHD isolée
Maghnie et al., 2005 (191)	Etude observationnelle, transversale	N = 26 patients GHD (18 avec MPHD) évalués entre 17 et 25 ans comparés à 39 sujets témoins Pic GH 1.8 \pm 2.0 vs 18.5 \pm 15.5 ng/ml Pic GH à 6.1 ng/ml sensibilité 96% spécificité 100% (idem dans consensus 2007) IGF-I -1.7 SDS sensibilité 77%, spécificité 100% Valeur de l'histoire clinique, biologie, IRM pour determiner GHD permanent
Secco et al., 2009 (156)	Etude observationnelle, transversal	N =48 GHD idiopathique iRM N et n = 31 PHE Pic GH après ITT 5,6 ng/ml: seuil adequate IGF-I bas (<-2.8 SDS) : bon marqueur
Murray et al., 2009 (155)	Etude observationnelle, transversale	N = 18 EPP et n = 15 IRM NI 100% des patients EPP et 40% des patients IRM NI ont un pic GH <10 ng/ml au retest (P < 0.001).
Léger et al., 2005 (154)	Etude observationnelle, transversale	N = 18 GHD avec EPP re-évalués après fin croissance, test arg insuline

		<p>(n = 15) ou propanolol glucagon (n = 3)</p> <p>N = 4 (22%) : pic GH <10 ng/ml</p> <p>N = 3 (17%): pic GH entre 5 et 10 ng/ml (EPP au niveau de la tige pituitaire avec tige visible)</p> <p>N = 11 (61%) avec pic GH<5 ng/ml</p> <p>Pic GH corrélé à IGF-I (EPP au niveau eminence médiane).</p> <p>Conclusion : Les patients avec EPP sur la tige et visibilité de la tige doivent avoir re évaluation GH car tous ne présentent pas GHD permanent</p>
Gelwane et al., 2007 (153)	Etude observationnelle, transversale	<p>Objectif: déterminer les caractéristiques des patients GHD dans l'enfance pour lesquels l'insuffisance somatotrope de l'enfance aura été transitoire</p> <p>62 patients avec EPP (n=24), hypoplasia isolée de ante hypophyse (n=14), ou region HH normal (n=24) sur les données IRM au diagnostic et au moment de la reevaluation de l'axe GH-IGF-I à l'âge de 16.8 ± 1.6 yr.</p> <p>Lors de la re-évaluation, le pic de GH était > à 10 ug/l chez 31 patients (50%): 6 (20%) patients avec EPP, 10 (32%) patients avec hypoplasie AH au diagnostic, et 15 (48%) patients sans anomalies IRM. Parmi eux, les taux d'IGF-I levels étaient significativement plus bas chez les patients avec EPP que ceux sans anomalies de structure à l'IRM (n = 25), mais ces patients sans anomalies HH à IRM présentaient des taux d'IGF-I significativement plus bas que la population controle du même age.</p> <p>En conclusion, la sévérite de la maladie a diminué au cours du temps après la fin de la puberté, mais ces patients présentent toujours une déficience subtile de l'axe somatotrope comme en témoigne les taux abaissés d'IGF-I.</p>
di Iorgi et al., 2007 (435)	Etude prospective, longitudinale	<p>Objectif; re-investiguer les patients avec GHD dans l'enfance et anomalies de structure de la region HH qui présentaient une réponse normal de la GH après stimulation réalisée après la fin de la puberté..</p> <p>13 patients à l'âge de of 17.2 yr et pic GH après hypoglycémie insulinique > 5 ug/l recrutés sur une cohort de 42 patients avec GHD et EPP. GH sécrétion après ITT et GHRH +</p>

		<p>arginine, IGF-I au temps de base et après 2 ans d'évolution</p> <p>A l'âge de 19.2 yr, le pic GH diminuait significativement. Il était <5 et <9 ug/l respectivement chez 10 et 8 patients. Des déficits AH additionnels étaient documentés chez 8 patients. Les valeurs moyennes d'IGF-I SDS étaient aussi significativement plus basses que celles démontrées 2 ans auparavant</p> <p>Conclusion: Détérioration progressive de la fonction AH après la fin de la puberté et importance d'une réévaluation ultérieure de la fonction AH chez ces patients diagnostiqués avec un déficit partiel en GH à la fin de la puberté.</p>
Lange et al., 2003 (430)	Etude prospective, longitudinale	<p>Objectif: ré-évaluer à l'âge adulte des patients traités pour GHD idiopathique dans l'enfance</p> <p>N = 26 (11 femmes) patients participés avec GHD isolé (n = 24)</p> <p>11 des 25 patients présentaient un taux de cortisol bas après synacthène ou hypoglycémie insulinaire (<500 nmol/l). 10 patients avaient un pic de GH après stimulation < 3.0 ug/l (0.5 ± 0.5 ug/liter), alors que 16 patients avaient une réponse normale pic GH (12.3 ± 10.6 ug/l) après hypoglycémie insulinaire. Parmi les 26 patients avec GHD idiopathique dans l'enfance, 44% ont développé une insuffisance surrénale; 38.5% avaient GHD persistant chez le jeune adulte, utilisant le même test d'évaluation chez l'enfant et chez l'adulte.</p> <p>Chez les patients ayant récupéré un test GH normal, les taux d'IGF-I étaient plus bas que la population contrôle indiquant une fonction somatotrope encore altérée alors que le pic GH semblait normal.</p> <p>Conclusion: importance d'évaluer régulièrement la fonction antéhypophysaire dans sa totalité, même si le pic de GH après stimulation est revenu à la normale après la fin de la puberté et de la croissance chez les patients avec GHD pédiatrique.</p>
Quigley et al., 2013 (433)	Essai clinique randomisé	<p>73 patients USA avec ATCD de GHD pédiatrique évalués dans 21 centres US pour un essai clinique de traitement GH randomisé après la fin de la croissance, âges de 14–22 ans,</p>

Raivio et al., 2007 (70)	Étude de cas multicentrique	<p>et ayant reçu ≥ 1 an de traitement GH pendant la période pédiatrique.</p> <p>Le meilleur prédicteur d'un GHD persistant (100% PPV) était une histoire d'insuffisance hypophysaire organique ou ≥ 2 déficit hypophysaire additionnels (MPHD).</p> <p>Les taux d'IGF-I bas (< -2.0 SDS) manquaient de prediction pour GHD permanent alors que IGF-I > -1.6 SDS étaient prédictifs (100%) de normalization de GH. (and IGFBP3 < -2 SDS).</p> <p>Hypogonadism hypogonadotrope idiopathique étaient connus pour nécessiter Tt à vie.</p> <p>15 hommes avec hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique réversible sont décrits dans cette article.</p> <p>N = 10 patients ont été identifiés de manière retrospective. N = 5 patients (10%) identifiés de manière prospective parmi 50 patients hypo hypo après une interruption de traitement de 6 ± 3 semaines. 4 de ces patients présentaient une anosmie.</p> <p>Conclusion: re-évaluation de la fonction gonadotrope nécessaire chez patients hypo hypo.</p>
--------------------------	-----------------------------	---

2.3.2 Grossesse

2.3.2.1 Désir de grossesse chez la femme

Dans le cadre du désir de grossesse, il est important de différencier les hypogonadismes fonctionnels d'origine hypothalamique, des hypogonadismes organiques. En effet, dans les hypogonadismes organiques, l'insuffisance gonadotrope peut être associée à une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins globale avec insuffisance thyroïdienne, corticotrope, lactotrope et/ou somatotrope ou une insuffisance posthypophysaire (diabète insipide, déficit en oxytocine).

Lors d'une consultation préconceptionnelle, un conseil génétique est nécessaire lorsque l'anomalie génétique impliquée dans l'insuffisance antéhypophysaire est connue. Il est important d'avoir la notion que le dosage d'AMH est sous-estimé en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH). Ainsi, il ne constitue pas un bon marqueur de la réserve ovarienne en cas d'HH.

Si l'HH est partiel, le traitement de première intention est le citrate de clomiphène. Si l'hypogonadisme est complet, il est souhaitable d'induire la folliculogénèse en administrant un

traitement de gonadotrophines associant de la LH et de la FSH. Lorsque l'hypogonadisme est d'origine hypothalamique, une prise en charge nutritionnelle et psychologique est souhaitable avant de débiter un traitement par pompe à GnRH. Ce traitement est instauré lorsque l'IMC est au moins égal à 18,5.

Le taux de grossesse cumulatif suite à une induction de la folliculogénèse, en cas d'HH, est de 45 à 100%, selon les études. Le taux de grossesses gémellaires n'est pas plus élevé qu'en cas de stimulation lors d'un syndrome des ovaires polykystiques.

Il existe peu de séries publiées incluant des patientes ayant un HH combiné à d'autres déficits antéhypophysaires, traitées dans le cadre d'un désir de grossesse.

En cas de déficit thyroïdote, une augmentation de la dose d'hormones thyroïdiennes de 30% est souhaitable dès le diagnostic de grossesse. La T4 libre doit être mesurée toutes les 4 à 6 semaines. En cas de déficit corticotrope, la dose d'hydrocortisone doit être augmentée de 30% lors du 3^{ème} trimestre de grossesse et une injection d'une ampoule de 100 mg d'hydrocortisone réalisée lors de l'accouchement. Il n'est pas recommandé de mesurer le taux de cortisol pendant la grossesse car les taux sont élevés physiologiquement.

En cas de déficit en GH connu dès l'enfance, la probabilité de grossesse est un peu plus faible que lors d'un HH sans déficit en GH. Il n'est pas nécessaire de maintenir le traitement par GH pendant la grossesse. En cas de déficit en GH connu depuis l'enfance, un taux de dysfonction placentaire serait plus élevé mais les données ont été obtenues sur de faibles effectifs.

En cas de déficit lactotrope, l'allaitement n'est en général pas possible. La patiente doit être prévenue de cette impossibilité.

En cas de diabète insipide dans le cadre d'un panhypopituitarisme combiné, le traitement par dDAVP peut nécessiter une majoration dès le premier trimestre de grossesse. Le dDAVP n'est pas dégradé par les vasopressinases placentaires.

Peu d'études ont évalué la voie d'accouchement en cas d'HH. Le taux de césarienne est élevé dans les séries publiées à ce jour.

Tableau bibliographique 10. Situations particulières : la grossesse.

Source	Niveau de preuve	Résultats
White et al., 2018 (437)	Étude rétrospective Rétrospectif Grade C-4	N=364 patientes avec syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) vs N=80 patientes avec hypogonadisme hypogonadotrope (HH), traitées pour infertilité par gonadotrophines avec protocole

		<p>low-dose : taux d'ovulation SOPK 83% vs HH 84% ; taux d'ovulation monofolliculaire avec cycle ovulatoire SOPK 77% vs HH 53% ($p < .0001$) ; taux d'abandon de cycle SOPK 15 % vs HH 25% ($p < .0001$). Posologie médiane de gonadotrophines pour l'induction de l'ovulation : SOPK 75 UI/j vs 113 UI/j ($p < .001$).</p> <p>Taux de grossesse : SOPK 49% vs HH 65% (en majorité après 6 cycles). Taux de grossesse gémellaire : SOPK 4% vs HH 5%.</p> <p>Le protocole low-dose de stimulation par gonadotrophines, après échec du clomid est efficace si SOPK mais aussi pour les HH.</p>
Tang et al., 2017 (438)	<p>Étude rétrospective Rétrospectif Grade C-4</p>	<p>N=138 HH et leurs dossiers médicaux de 1990 à 2016.</p> <p>Avec anosmie (Kallman KS) : 56 patients (40.6%). Normosmie : 82 patients (59.4%).</p> <p>La prévalence des paramètres étudiés sont : spanioménorrhée (4.3%). En présence de thélarche (45.7%) ou pubarche (50.7%) spontanées, la thélarche est associée à une pubarche plus fréquente ($p < .001$) et à un taux de gonadotrophines plus élevé ($p < .01$). Le spectre phénotypique des patientes HH est large (d'un impubérisme jusqu'à une spanioménorrhée).</p> <p>Chez n=16 patientes traitées par AMP (induction de l'ovulation, gonadotrophines, FIV) : taux de grossesse clinique 81,3%, taux de naissance vivante 68.8%.</p>
Correa et al., 2017 (439)	<p>Étude rétrospective Rétrospectif Grade C-4</p>	<p>N=5 grossesses chez patientes avec HH et déficits combinés hypophysaires supplémentés, après 1 à 5 cycles de 9 à 28 jours. La posologie de gonadotrophines utilisée variait de 1200 à 3450 IU. Une seule grossesse a été gémellaire. Le terme de grossesse était de 35 SA (avec RCIU) à 39SA+4. 3/5 accouchements par césarienne.</p>
Kaufmann et al., 2007 (440)	<p>Etude de cohorte (Satellite d'une étude randomisée contrôlée contre placebo) Grade B</p>	<p>N= 31 HH, étude multicentrique dans 4 pays, traitées par LH (Lutropine alfa) 75 IU et FSH (follitropine alfa) 75-225 IU recombinantes.</p> <p>Sur n=54 cycles, 27/31(87%) patientes HH avec déficit en gonadotrophines ont eu un développement folliculaire après 3 cycles.</p> <p>Parmi n=20/27 (74%) grossesses chez 27 patientes avec développement folliculaire et traitement par hCG, le taux de grossesse clinique était de 16 (59.3%). Effet indésirable : une patiente sous FSH a développé un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.</p>

		Lutropine alfa 75 IU and follitropine alfa sont efficaces et bien tolérées pour induire une grossesse chez les patientes HH.
Hall et al., 2006 (441)	Étude rétrospective Rétrospectif Grade C-4	<p>N= 19 patientes avec hypopituitarisme ayant consulté en CHU à Londres depuis 20 ans.</p> <p>Succès d'induction d'ovulation dans 95% des patientes, mais seulement dans 60% des cycles traités. Taux de grossesse : 47% des patientes et 11% des cycles. Taux de fausse-couche : 7/18 (39%). Taux de naissance vivante par cycle : 6,7% par cycle. Enfin, seules 42% des patientes ont eu un enfant vivant.</p> <p>Les patientes ont un taux de grossesse plus bas après traitement d'induction de l'ovulation en présence d'HH, avec taux de fausse-couche élevé, ce qui peut souligner le rôle du déficit en gonadotrophines dans l'obtention d'une grossesse.</p>
de Boer et al., 1997 (442)	Étude de cohorte prospective (GH et fertilité) Prospectif Grade B	<p>N= 60/73 (taux de réponse 82%) patientes avec atcd de traitement par GH répondant à un questionnaire, suivi d'un examen clinique et de prélèvements hormonaux (IGF-1, GH, IGFBP-3, TSH, T4 and T3) pour 39 patientes (dont 29 avec épreuve d'hypoglycémie insulinaire). Age moyen : 27 ans (range 20-43); GH stoppée depuis 9 years (range 2-26).</p> <p>26 avec développement pubertaire : puberté survenue dans 39% après 16 ans. Parmi ces 26 : 12 avec cycles réguliers, 3 avec aménorrhée 2daire après stop GH (mais infertilité primaire), 5 avec cycles irréguliers et 6 avec oligoménorrhée.</p> <p>34/60 en impubérisme plus 3 avec aménorrhée secondaire étaient infertiles par déficit en gonadotrophines.</p> <p>13/60 patientes désiraient ou avaient été enceintes.</p> <p>10 patientes ont bénéficié d'une induction de l'ovulation ou FIV. 6 ont eu une grossesse après un à 7 cycles après traitement de 3 à 7 ans. Taux de grossesse biochimique 9/10.</p> <p>10 grossesses ont été menées à terme : 5/10 ont eu un accouchement par césarienne.</p> <p>Seules 3/29 patientes après hypoglycémie insulinaire avait une GH > 10 mUI/l. Les taux les plus élevés de GH, d'IGF1 (p 0,001) et IGFBP-3 (P <0.01) étaient chez les patientes avec cycles réguliers plutôt que sous THS.</p> <p>Au total, la présence d'un déficit en GH dans l'enfance est associée à une infertilité à l'âge</p>

		adulte et l'information de ces patientes à suivre en centre spécialisé jusqu' à l'âge de procréation est importante, mais l'influence de la GH sur l'axe gonadotrope reste incertaine.
Lapointe et al., 2020 (443)	Case report (Grade C)	Révélation in utero d'un panhypo-pituitarisme congénital par une bradycardie foetale isolée <120 bpm à 36 SA. La bradycardie sinusale a persisté en post-natal, un déficit en TSH et en GH ont été diagnostiqués puis la bradycardie sinusale a régressé après supplémentation précoce afin de prévenir un retentissement neuronal, glycémique et statural.
Marshall et al., 2003 (444)	Case report (Grade C)	Enfant avec panhypopituitarisme congénital avec détection in utero de déficit de la stéroïdogénèse devant un estriol indétectable lors du triple test maternel. Absence d'anomalie foetale en échographie. Amniocentèse: caryotype normal 46,XX. Absence de bloc foetal en steroïd sulfatase placentaire devant l'absence d'accumulation du précurseur de l'estriol (16 alpha-hydroxydehydroepiandrosterone), pas de bloc en 17 alpha-hydroxylase ni de déficit de l'aromatase. Conclusion des auteurs: présence d'une insuffisance surrénalienne foetale, confirmée en post-natal devant le diagnostic d'un panhypopituitarisme, incluant l'axe corticotrope. Intérêt du dosage maternel d'estriol et de la démarche diagnostic anténatale, afin d'adapter la surveillance périnatale materno-foetale.
Pine-Twaddell et al., 2013 (445)	Case report (Grade C)	Cas clinique d'une patiente avec insuffisance somatotrope et thyroïdienne transmissible de façon dominante négative de POU1F1, qui a rendu le suivi gravidique particulier. Naissance à terme d'un enfant avec auxologie normale. Rétrospectivement au 2e trimestre de grossesse, la constatation d'une TSH basse avait fait baisser la supplémentation en Levothyroxine, avec T4 libre basse pendant la 2e moitié de la grossesse. Dosages néonataux: FT4 2.1 µg/dL (4.5-11.5); TSH 0.98 uIU/mL (0.5-4.5). L'introduction s'est accompagnée d'une amélioration du tonus et de l'alimentation, mais le bébé présentait une perte d'audition et un retard psychomoteur. En effet, étant porteurs de la même anomalie, la mère et l'enfant avaient une production d'hormones thyroïdiennes insuffisante.
Wirén et al., 2002 (446)	Étude observationnelle GH et grossesse Rétrospectif (Grade C-4)	N=8 femmes et 12 grossesses avec hypopituitarisme traité par GH, âgées de 30.5 ans (med, IQR: 20-39). n=6 avec autres supplémentation et n=5 grossesses obtenues après induction de l'ovulation.

		<p>Même dosage de GH avant et pendant le 1er trimestre GH 0.5 mg (med, IQR 0.3-0.8), puis baisse au 2e et arrêt au 3e trimestre.</p> <p>n=4 grossesses avec 3 dosages d'IGF1 disponible à chaque trimestre.</p> <p>Résultats: 7 accouchements normaux par voie basse et 5 par césarienne à 40 SA (med, IQR: 33-42). Poids de naissance -0.37 DS (med, IQR: -1.9-1.2) et Taille +0.07 DS (med, IQR: 2.7-1.5). Pas de malformation.</p> <p>n=3 femmes ont allaité normalement.</p> <p>IGF-1= 37.5 nmol/l (med, IQR: 7.6-54.5) à T1 et T2 puis augmentation à T3 avec stop GH.</p> <p>Au total: la supplémentation gravidique par GH des patientes est efficace et sans effet délétère materno-foetal.</p>
Voutetakis et al., 2004 (447)	Case report (Grade C)	<p>Description de 2 grossesses chez 2 patientes avec panhypopituitarisme congénital (GH, PRL, TSH, FSH/LH) sur variant pathogène GA296del du gène PROP1.</p> <p>Deux accouchements normaux à terme, par voie basse obtenus après stimulation par gonadotrophines, supplémentation en Levothyroxine, sans besoin de supplémentation en GH. Pas d'allaitement pratiqué par ces 2 patientes.</p>
Vila et al., 2015 (448)	Etude de cohorte multicentrique prospective Grade B	<p>N=173 grossesses de la database du KIMS (Pfizer International Metabolic Database; http://kims.pfizer.com), qui collige 5092 femmes de 16-50 ans traitées par GH entre 1994 et 2012 dans 31 pays.</p> <p>Un THS était présent dans 64% des cas, 92.5% des femmes ont conçu sous GH et environ 25% l'ont continue pendant toute la durée de la grossesse. 79% des cas sans aucun évènement; taux de fausses-couches 19%; pas de lien entre GH (avant ou pendant la grossesse) et les complications gravidiques ou le taux de naissances vivantes. Au contraire, la regression logistique a retrouvé l'âge et la dépression maternelle comme facteurs associés aux complications gravidiques, sans lien significatif en régression multivariée. Pas d'information sur le péri-partum.</p>
Kübler et al., 2009 (449)	Case report et revue de la littérature Grade C-4	<p>Etude du péri-partum :</p> <p>-cas rapporté d'une patiente avec hypopituitarisme supplémentée en ocytocine au 3^e trimestre, en prévention d'une atonie utérine : échec de prévention d'une hémorragie utérine du post-partum (PP).</p>

		<p>-littérature en 2009 avec n=31 grossesses chez 27 femmes avec risque d'évènement du PP : Hémorragie du PP 8.7% ; présentation transverse 16% ; petit poids pour l'âge gestationnel 42% ;</p> <p>-Discussion avec la littérature en 2009 d'une dysfonction utéro-placentaire, après soit une impréparation utérine ou bien une réponse hormonale maternelle après la fécondation qui seraient insuffisantes. Malgré un THS bien observé chez l'adulte, un déficit hypophysaire ancien depuis l'enfance semble associé à une dysfonction placentaire.</p>
Giampietro et al., 2009 (450)	Case report Grade C-4	<p>-N=4 patientes avec infertilité et déficit en GH non acquis isolé supplémenté (environ 1 mg/sem) un an avant une grossesse, puis GH stoppé dès hCG positifs. Leurs 4 tests au LHRH étaient normaux. 2/4 avec déficit thyroïdote et corticotrope.</p> <p>Les 4 patientes ont eu une grossesse et un accouchement normal à terme avec biométries normales à la naissance.</p> <p><i>Mais pas de déficit congénital identifié génétiquement, puisque 2 cas sont post-traumatiques, un cas avec kyste de Rathke opéré, un cas de selle vide (ne pouvant faire éliminer une hypophysite acquise).</i></p>
Curran et al., 1998 (451)	GH et grossesse Rétrospectif (Grade C-4)	<p>N=16 femmes, 25 grossesses</p> <p>Effet du déficit en GH en cas de grossesse ?</p> <p>Avant grossesse : pic moyen de GH post-hypoglycémie insulinaire =8.7 mU/l.</p> <p>n=8 grossesses avec induction d'ovulation</p> <p>A 39 SA, PN 3.09 Kg dont 5 <10^ep ; 9 entre 10^e-90^e p ; 5>90^e p. n=2 pré-éclampsie et n=1 hémorragie Post-Partum. n=3 anomalies congénitales mineures.</p> <p>Au total : déficit en GH paraît non délétère.</p>
Daniel et al., 2012 (452)	Case report Grade C-4	<p>N=1 patiente de 31 ans nullipare avec déficit GH et hypopituitarisme après échec d'induction d'ovulation par gonadotrophines. Traitée par GH 5 mois avant une nouvelle induction d'ovulation avec normalisation d'IGF1. Si des patientes avec hypopituitarisme peuvent avoir besoin de doses plus importantes de gonadotrophines, une majorité garde une ovulation qui peut être normale. Intérêt de la GH au préalable reste à confirmer par d'autres études.</p>

Tack et al., 2017 (453)	Case report Grade C-4	N=1 patiente de 34 ans avec hypopituitarisme et grossesse gémellaire : exacerbation du diabète insipide (DI) transitoire. Contrairement à l'exacerbation gravidique du DI plus fréquente via les vasopressinases placentaires, son DI s'est déséquilibré dès T1 puis ses besoins sont restés stables ensuite.
Murray et al., 2008 (454)	PHE et grossesse Rétrospectif (Grade C-4)	N=67 patients avec post-hypophyse ectopique (PHE) avec comparaison n=35 déficit unique (GHD) vs n=32 déficits combinés hypophysaires (DCH) : les DCH étaient plus jeunes au diagnostic, leurs incidents gravidiques majeurs plus fréquents (40% vs 20%, p=0.02) avec RR 6.8[IC95% : 1.2-37.7] ; ainsi que les admissions en réanimation néonatale (60% vs 26%, p=0.04).
Overton et al., 2002 (455)	Etude Rétrospective (Grade C-4)	Expérience d'un centre de PMA sur 20 ans sur N=18 patientes avec hypopituitarisme. .Taux de naissance vivante : 61% .Taux de fausses couches : 28% .Mort fœtale in utero : 11% .Taux de césarienne : 100% .50% des naissances vivantes avec petit poids pour l'âge gestationnel (<10 ^e p) .Un seul allaitement maternel
Büchter et al., 1998 (456)	Etude Rétrospective (Grade C-4)	.N=42 patients infertiles avec 20 HH(dont 10 Kallmann), traités soit par GnRH (groupe 1a) soit hCG/HMG (groupe 1b) vs 21 patients avec hypopituitarisme autre traités par hCG/HMG (groupe 2). Résultats de 57 traitements (dont 36 pour désir de grossesse): volume testiculaire x2 à 1 an. Succès d'induction de spermatogénèse chez 54/57 (jusqu'à l'âge de 43 ans). Obtention de grossesse chez 26/36. La présence de cryptorchidie ne semblait pas délétère en dehors d'un traitement plus long. Pas de test FSH/LH vs hCG/HMG.
Deubzer et al., 2014 (457)	Etude Rétrospective (Grade C-4)	Etude du retentissement ovarien sur l'AMH de la présence d'un HH congénital dans le cadre de déficits hypophysaires multiples, pour discuter dans ce cas particulier de la validité de ce marqueur de réserve ovarienne. Biais de recrutement : laboratoire d'hormonologie dans un CHU. Mesure d'AMH par kit de référence ELISA (Beckman). <i>Groupes étudiés :</i> .HHC=16 HH congénital, d'âge moyen 12.5 ans [range : 0.7-31] vs .HHA=20 HH acquis, d'âge moyen 18.5 ans [range : 2-33] vs

		<p>.WT=100 cas contrôles, d'âge moyen 9.7 ans [range : 2-17], recrutés parmi des tests d'exploration de petite taille d'origine non hypophysaire</p> <p><i>Résultats des taux d'AMH :</i></p> <p>.WT : range =1.8 à 67.8 pmol/l (P3-P97)</p> <p>.HHC : dans la norme sauf n=3 avec AMH<0</p> <p>.Déficit d'AMH +fréquent si HHC vs HHA (p<0.05).</p> <p>Au total, si la majorité des patientes avec hypopituitarismes multiples ont un taux d'AMH normal, les cas anciens et sévères peuvent avoir des taux effondrés via un déficit en gonadotrophine profond. Ces cas mettent alors en défaut la prédiction de la réserve ovarienne par l'AMH.</p>
Mao et al., 2015 (458)	<p>Etude Rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>N=75 patients avec hypopituitarisme et comparaison du résultat de l'induction de la spermatogénèse entre les cas avec déficits combinés hypophysaires (n=22 DCH) vs hypogonadismes hypogonadotropes (n=53 HH) de 2008 à 2013 en Chine, après hCG et Gonadotrophines sur 24 mois.</p> <p>Après induction de spermatogénèse : 100% DHC vs 85% HH (p=0.03) ; avec meilleur volume testiculaire de 6 à 24 mois (p<0.05), avec apparition de spermatozoïdes à 10.4 mois (n=45 DHC) vs 13.2 mois (n=22 HH)(p=0.04) ; meilleure numération spermatique si DHC à 12 mois (p=0.01) avec 3.3 million/ml vs 1.0 ; meilleure testostéronémie si DHC (p=0.03) avec Testostérone=6.7 ng/ml vs 2.09 ng/ml. Mais absence de résultat génétique pour les HH, rôle de la cryptorchidie ? Pas d'information sur profil gonadotrope des patients sans désir de fertilité. La GH semble dispensable pour la spermatogénèse.</p>
Zorn et al., 2005 (459)	<p>Etude Rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>.N=6 patients âgés de 26 à 47 ans avec HH et azoospermie, dont 2 post-hypophysectomie, traités par HMG et hCG jusqu'à 23 mois. Le taux basal élevé d'inhibine B était prédictif du succès de l'induction de la spermatogénèse. Chez les 2 patients avec HH récent adulte post-chirurgical, la grossesse a été obtenue en 3 mois. Les 4 autres avec HH ont bénéficié d'une ICSI (avec sperme frais ou congelé) après 6 à 23 mois de traitement : obtention de 3 naissances vivantes.</p>
Kung et al., 1994 (460)	<p>Etude Rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>.N=10/17 patients avec induction de la spermatogénèse pour hypogonadisme</p>

ARTICLES DE REVUE : Source, Références	Renseigné: 1/Objectif 2/Stratégie de recherche 3/Critères de sélection	1)Méthodes 2)Critères d'évaluation 3)Résultats, commentaires
Vila & Fleseriu, 2020 (461)	Article de revue	<p>hypogonadotrope non combiné (HH), sans données moléculaires.</p> <p>.ATCD : 12/17 avec HH pré-pubertaire et 5/17 avec puberté induite par hCG. 0/17 avec cryptorchidie.</p> <p>.Après induction par hCG (seul pour 6/17 à la dose de 4000 UI [range : 3000-10,000]) : augmentation significative (p=0.02) du volume testiculaire qui passait de 3 à 11.6 ml ; testostéronémie passant dans la norme.</p> <p>.Pour les 11/17 restants, ajout d'hMG nécessaire pour obtention d'une spermatogénèse, à la dose moyenne de 225 UI [range : 225-450]. Leur volume testiculaire initial était plus bas que les 6/17 sous hCG. La présence d'un HH pré-pubertaire n'était pas associée avec la présence d'hMG. 2/17 échec avec azoospermie finale (mais atcd d'orchite associée).</p> <p>.Le délai moyen d'obtention d'une spermatogénèse était de 13 mois (range : 4-52).</p> <p>.12/17 cas avec grossesse obtenue après environ 20 mois (range : 4-78).</p> <p>Cette revue récente de la littérature a retenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=6 articles sur la fertilité - n=7 articles sur la grossesse des patientes avec un hypopituitarisme. <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> -taux de grossesse 47-100%, après AMP -taux de naissance vivante 61-100% <p>Discussion de la prescription de GH gravidique.</p> <p>Plus d'études prospectives sont nécessaires sur les sujets de la grossesse, l'induction de l'ovulation et la fertilité.</p>
Ascoli & Cavagnini, 2006 (462)	Article de revue	<p>Analyse de la littérature publiée jusqu'en 2006 (32 références) avec discussion du traitement de l'infertilité qui peut comprendre l'administration pulsatile de GnRH pour l'induction de l'ovulation et de la spermatogénèse chez les patients avec déficit de l'axe gonadotrope.</p>
Alexandraki & Grossman, 2019 (303)	Article de revue	<p>Chez l'homme, après avoir stoppé la testostérone ; traitement de l'infertilité en AMP à l'aide d'hCG, d'hMG, FSH recombinante ou GnRH pendant 7 à 10 mois (jusqu'à 46 mois).</p>

		<p>Chez la femme, majoration au 3^e trimestre de l'hydrocortisone (+30%) puis bolus pour l'accouchement. Surveillance thyroïdienne toutes les 6 semaines avec besoins en Levothyroxine augmentés en début de grossesse puis à restaurer dans le post-partum. Adaptation de la substitution post-hypophysaire aux besoins modifiés par la grossesse et le placenta.</p> <p>Les auteurs ne plaident pas pour l'utilisation gravidique de la GH, en l'absence de preuve d'une utilité et de sa production placentaire.</p>
Lindsay & Nieman, 2005 (463)	Article de revue	<p>Analyse des publications sur la physiologie de l'axe corticotrope, profondément modifié pendant la grossesse avec majoration des taux circulants de cortisol et d'ACTH. Ces taux sont parfois comparables aux taux du syndrome de Cushing, via une sécrétion placentaire d'ACTH, de CRH, de résistance hypophysaire au feedback glucocorticoïde. En cas de déficit, la supplémentation gravidique en hydrocortisone devra combler les besoins augmentés pendant la grossesse et l'accouchement.</p>
Biondi & Wartofsky, 2014 (464)	Article de revue	<p>Article de revue sur la physiopathologie du déficit thyroïdienne et sa supplémentation, en particulier en cas de désir de fertilité et pendant la grossesse.</p>
LaFranchi, 2006 (465)	Article de revue	<p>Mise en défaut du dosage isolé de la TSH dans le dépistage de l'insuffisance thyroïdienne, car la modification gravidique de la TSH peut elle-même être anormalement normale en présence de ce déficit. La cible de la posologie de Levothyroxine est d'obtenir une T4 libre dans la moitié supérieure de la norme pour l'âge.</p>
Young et al., 2019 (10)	Article de revue	<p>Revue Française de la littérature concernant les hypogonadismes hypogonadotropes, en particulier chapitre concernant le traitement de l'infertilité par pompe à GnRH.</p>

2.3.3 Personne âgée

Il existe peu de séries publiées sur la prise en charge spécifique des déficits hypophysaires congénitaux chez des sujets âgés (de plus de 60 à 65 ans).

2.3.3.1 En cas de déficit thyroïdienne

Une diminution de la dose de L-T4 doit être envisagée chez les patientes âgées, en particulier s'il existe des pathologies cardiovasculaires associées, ou en cas de valeurs de T4 libres supérieures ou proches de la limite supérieure de la normale (à condition que la dose quotidienne de L-T4 soit prise après le prélèvement sanguin). La dose recommandée habituellement est plus basse chez le sujet âgé, entre 1.0 et 1.2 µg/kg/j.

2.3.3.2 En cas de déficit corticotrope

Il n'y a pas de recommandations spécifiques chez le sujet âgé. Il est souhaitable d'utiliser la dose minimale permettant de corriger les symptômes tels que l'asthénie, l'hypotension et de maintenir un ionogramme sanguin normal. Il n'y a pas d'indication à un traitement complémentaire par DHEA, en l'absence de données de sécurité et d'efficacité solides chez le sujet âgé.

2.3.3.3 En cas de déficit en GH

Les doses nécessaires de GH chez les sujets âgés sont moins importantes que chez les adultes jeunes, et doivent être adaptée aux taux d'IGF1. Certaines études ont montré un bénéfice sur le plan cognitif, sur le bilan lipidique ou de qualité de vie chez les sujets âgés. Néanmoins, il n'existe que peu de données de sécurité dans cette population.

Il n'existe pas de données chez les sujets de plus de 80 ans.

Après plus de 20 ans de traitement par GH chez l'adulte, il n'existe aucune donnée suggérant que ce traitement augmente le risque de cancer. Cependant, une surveillance continue à long terme et un dépistage standard du cancer doivent être effectués chez les patients poursuivant ce traitement.

2.3.3.4 En cas de déficit gonadotrope

Chez la femme, il n'y a pas d'indication à poursuivre le traitement hormonal estroprogestatif au-delà de l'âge physiologique de la ménopause, vers 50 ans. Si celui-ci est poursuivi, il rentre dans le cadre d'un traitement hormonal de la ménopause dont la balance bénéfice risque doit être discutée avec la patiente (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause).

Chez l'homme, la poursuite du traitement substitutif par testostérone sera balancée par l'existence de maladies cardiovasculaires et de cancer hormono-dépendant. Ce traitement n'est pas associé à une augmentation de risque du cancer de la prostate ou d'hypertrophie bénigne de la prostate. Il nécessite une surveillance régulière clinique, des PSA et de l'hématocrite. Il est contre indiqué en cas de cancer de la prostate, cancer du sein, élévation des PSA, élévation de l'hématocrite, insuffisance cardiaque congestive non contrôlée.

En cas de diabète insipide dans le cadre d'un panhypopituitarisme combiné, le traitement par dDAVP peut nécessiter une surveillance rapprochée du ionogramme sanguin et une adaptation des doses en cas de toute situation pouvant conduire à une hypo ou hypernatrémie.

Tableau bibliographique 11. Situations particulières : le sujet âgé.

Source	Niveau de preuve	Résultats
Foppiani et al., 2008 (466)	Étude rétrospective Rétrospectif Grade C-4	N=15 patients avec insuffisance antéhypophysaire
Persani et al., 2018 (165)	Guidelines européennes	

Antonopoulou et al., 2012 (467)	Article de revue	
Bhasin et al., 2018 (468)	Guidelines de l'endocrine society	
Monson et al., 2000 (469)	Étude de registre (KIMS)	<p>N= 109 patients (66 hommes) âgés de > 65 ans commençant le ttt par GH au moment de l'entrée dans KIMS</p> <p>Critères : effets de la GH sur la pression artérielle, les lipides et la qualité de vie chez 64 patients après au moins 6 mois de GH.</p> <p>Données comparées aux données de 863 patients âgés de < 65 ans présentant un déficit en GH à l'âge adulte, qui n'avaient pas reçu de GH pendant au moins 6 mois avant l'entrée dans KIMS, dont 220 ont suivi un traitement par GH > 6 mois dans KIMS.</p> <p>Résultats : La pression artérielle, le cholestérol et le cholestérol LDL étaient positivement corrélés avec l'âge, en particulier chez les femmes, et les patients plus âgés avaient une prévalence plus élevée de diabète sucré et des antécédents d'hypertension. La fréquence des fractures antérieures était augmentée chez les femmes mais pas chez les hommes âgés de plus de 65 ans. L'indice de masse corporelle, le rapport taille/hanches et la qualité de vie (score AGHDA) étaient similaires dans les deux groupes avant le début du traitement par GH. Des réductions significatives du cholestérol total et LDL étaient présentes chez les patients de > 65 ans.</p>
Kokshoorn et al., 2011 (470)	Revue systématique	<p>Recherches dans PubMed, Cochrane Library, Web of Science et EMBASE.</p> <p>Sélection des études : patients atteints de GHD, âgés de plus de 60 ans, traités par GH</p> <p>Résultats : 11 études éligibles avec un total de 534 patients. Seules deux études étaient prospectives, randomisées et contrôlées par placebo d'une durée de 6 (n = 15) et 12 mois (n = 62), respectivement.</p> <p>Le traitement par la GH a diminué les taux de cholestérol total et de lipoprotéines de basse densité (LDL) de 4 à 8 et de 11 à 16 %, respectivement, mais n'a pas modifié les taux de HDL ou triglycérides. La GH n'a pas affecté l'indice de masse corporelle, mais a diminué le tour de taille (de ~3 cm) et le rapport taille/hanches. La GH n'a pas systématiquement affecté la pression artérielle ou la densité minérale osseuse. La GH a augmenté la masse corporelle maigre de 2 à 5 % et diminué la masse grasse totale de 7 à 10 % dans quatre études, mais n'a pas affecté la composition corporelle dans deux autres études.</p> <p>La GH a constamment amélioré les paramètres de qualité de vie (QoL)</p> <p>Pas de données spécifiques sur les patients GHD âgés de plus de 80 ans</p>

Cui et al., 2014 (471)	Metaanalyse	<p>22 RCT (total de 2351 patients) ont été analysés. Onze RCT étaient des comparaisons à court terme (<12 mois) et 11 étaient des comparaisons à long terme (12-36 mois) du traitement par testostérone ou placebo ; La testostérone a été administrée par voie transdermique, orale ou par injection.</p> <p>A court terme l'injection, l'administration transdermique de TRT à court terme: cancer de la prostate : 0,39 (0,06-2,45), 1,10 (0,26-4,65); biopsie : 5,28 (0,24-113,87), 2,11 (0,32-13,73); et nodule prostatique : 1,01 (0,13-7,60), sans injection.</p> <p>A long terme: cancer de la prostate : 2,09 (0,18-24,73), 3,06 (0,12-76,70) et 0,19 (0,01-4,03); biopsie : 2,09 (0,18-24,73), 3,65 (0,88-15,20) et 0,97 (0,13-7,03); et nodule prostatique : 3,13 (0,12-80,68), 1,00 (0,06-16,41) et 0,97 (0,13-7,03).</p>
Cui & Zhang, 2013 (472)	Meta analyse	<p>16 RCT portant sur un total de 1030 patients ont été analysés. Sept ECR étaient des comparaisons à court terme (<12 mois) et neuf étaient des comparaisons à long terme (12-36 mois) d'un traitement par testo vs avec un placebo ; testo été administré par voie transdermique, orale ou par injection. Les valeurs respectives pour l'injection, l'administration transdermique à court terme: taux de PSA : 0,07, 0,01; volume de la prostate : 0,70, 0,79; IPSS : 0,78, 0,98. Les valeurs respectives pour l'injection, l'administration transdermique à long terme étaient les suivantes : taux de PSA : 0,42, 0,51; volume de la prostate : 0,35, 0,59 ; IPSS : 0,34, 0,32. Aucun traitement n'a montré de changements significatifs dans les quatre déterminants de la croissance de la prostate étudiés par rapport au placebo.</p>
Ferretti et al., 1999 (322)	Etude prospective	<p>N= 37 patients atteints d'hypothyroïdie centrale.</p> <p>Au cours de la thérapie de remplacement L-T4, 32 patients avaient des taux circulants de FT4 et FT3 normaux avec une dose quotidienne moyenne de L-T4 de 1,5 +/- 0,3 microg/kg.</p> <p>La dose quotidienne moyenne observée chez les patients de plus de 60 ans ($1,3 \pm 0,2$ g/kg; 1,1–1,8 g/kg)</p> <p>La dose quotidienne de L-T4 doit être établie en tenant compte du poids, de l'âge et de la présence d'autres déficits hormonaux ou du traitement pharmacologique des patients atteints d'HC.</p>
Colao et al., 2003 (473)	Case report (Grade C)	<p>Etude de l'effet d'un traitement par Gh sur la prostate</p> <p>12 mois chez 24 patients adultes atteints de GHD (11 euandrogéniques et 13 hypoandrogéniques), comparés avec 24 témoins sains appariés selon l'âge.</p> <p>Au début de l'étude, les patients atteints de GHD avaient un volume prostatique inférieur à celui des</p>

témoins ($19,4 \pm 1,7$ contre $24,9 \pm 1,7$ ml ; $P = 0,03$). Après 12 mois de traitement, tous les patients hypoandrogéniques ont atteint des niveaux de testostérone normaux et le volume de la prostate a augmenté chez les patients au même niveau que les témoins ($25,0 \pm 1,9$ ml). Le pourcentage d'augmentation du volume de la prostate était plus important chez les patients hypoandrogéniques recevant à la fois de la GH et un remplacement de la testostérone (51 ± 11 %) que chez ceux recevant un remplacement de la GH seul (15 ± 3 % ; $P < 0,0009$). Au départ, le volume de la prostate était similaire chez les patients GHD âgés de moins ou de plus de 60 ans ($16,8 \pm 1,3$ contre $23 \pm 3,6$ ml ; $P = 0,08$), alors qu'après le traitement, il était plus élevé chez ces derniers patients ($21,8 \pm 1,2$ vs $29,5 \pm 3,9$ ml ; $P = 0,04$). L'antigène prostatique spécifique (PSA) et le PSA libre n'ont pas changé; il n'y avait pas non plus de changement dans les calcifications, les kystes ou les nodules.

En conclusion, le traitement par GH restaure la taille de la prostate à la normale chez les patients jeunes et âgés, sans augmentation des anomalies de la prostate.

Feldt-Rasmussen et al., 2004
(474)

Etude rétrospective de registre

N= 295 patients (173 hommes et 122 femmes) âgés de plus de 65 ans qui ont commencé un traitement par GH au moment de leur entrée dans le programme KIMS + 125 patients qui ont au moins 12 mois de ttt par GH. Les données ont été comparées à celles de 2469 (1249 hommes et 1220 femmes) patients âgés de moins de 65 ans présentant un GHD à l'âge adulte.

La pression artérielle, le cholestérol tot et LDL étaient positivement corrélés avec l'âge, et les patients plus âgés présentaient une prévalence plus élevée de diabète sucré, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et d'antécédents d'hypertension. La qualité de vie (AGHDA) était altérée dans les deux groupes avant le début du traitement par GH. Les doses de remplacement de la GH étaient plus faibles chez les patients plus âgés que chez les patients de moins de 65 ans. Après 12 mois de remplacement de la GH, des améliorations significatives étaient montrées (tour de taille, le rapport taille/hanches, masse corporelle maigre, la pression artérielle diastolique, les taux de cholestérol total et LDL et les scores AGHDA) chez les patients âgés de plus de 65 ans. Le nombre total d'événements indésirables était similaire chez les patients plus jeunes et plus âgés atteints de GHD. Cependant, les patients plus âgés présentaient plus d'événements indésirables liés au métabolisme du glucose, aux événements cardiovasculaires et au cancer (sans précision)

Yuen et al., 2019 (138)

Guidelines

2.4 Education thérapeutique

L'objectif de l'éducation thérapeutique en pédiatrie est d'apporter aux enfants et à leurs aidants (parents, grand-parents, fratrie) les connaissances ainsi que la maîtrise des gestes techniques nécessaires à la prise en charge adaptée de leur maladie, pour favoriser l'observance du traitement, la sécurité face aux situations d'urgence, tout en améliorant la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

Les informations qui devront être transmises au cours du programme d'ETP pour les CPHD concernent les mêmes domaines que chez l'adulte :

- renforcer les compétences d'auto-soin : améliorer la connaissance de la maladie : physiopathologie, informations sur les complications possibles, améliorer la connaissance et l'observance du traitement, améliorer la connaissance des situations à risque de décompensation - insuffisance surrénalienne et diabète insipide- et des conduites à tenir en urgence.
- Renforcer les compétences psychosociales : renforcer l'estime de soi, améliorer le vécu de la maladie, mobiliser des capacités d'adaptation pour faire face aux situations particulières et aux situations d'urgence, mobiliser des capacités d'adaptation pour une bonne intégration sociale (école, loisirs, amis), utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins (médecin traitant, urgences, hôpital).

Nous recommandons le développement de programmes d'ETP visant à éviter ou traiter précocement l'insuffisance surrénale aiguë et à éviter les écueils du sous-dosage et du surdosage thérapeutique.

Nous recommandons de plus en pédiatrie :

- L'éducation des parents, de l'entourage et de l'enfant, adaptée à l'âge avec réévaluation régulière des acquis et des compétences d'autosoins : doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone en cas de maladie, intervention (risque d'hypoglycémies et dégradation clinique rapide), formation à l'injection IM d'hydrocortisone.
- D'expliquer les modalités de prise des traitements pour les nourrissons : jamais dans un biberon (cuillère, seringue, mini biberon)

Nous recommandons en pédiatrie de

- remettre et d'expliquer aux parents la carte d'urgence
- d'inscrire le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë dans le carnet de santé
- d'utiliser des outils adaptés à l'âge et à la compréhension de l'enfant
- de remplir un projet d'accueil individualisé (PAI) (pour la crèche, école...)
- de réévaluer régulièrement les connaissances et en particulier l'apprentissage à l'autonomisation avant la période de transition.

Tableau bibliographique 12. Education thérapeutique

Source	Niveau de preuve	Résultats
World Health Organization. Regional Office for Europe, 1998 (475)	A? Programme de formation des professionnels en ETP	
HAS (476)	A? Structuration d'un Programme d'ETP pour les maladies chroniques	
Andela et al., 2017 (477)	C :essai contrôlé randomisé multicentrique sur la qualité de vie et self management	Inclusion de 174 patients atteints de maladie de l'hypophyse, et 63 partenaires ont été affectés soit à PPEP-Pituitaire, soit à un groupe témoin. Le PPEP-Pituitaire comprenait 8 séances hebdomadaires (90 min). L'auto-efficacité, les ennuis et les besoins de soutien, les perceptions de la maladie, l'adaptation et la qualité de vie ont été évalués avant l'intervention (T0), directement après (T1) et après six mois (T2). L'humeur a été évaluée avant et après chaque séance • Les patients en PPEP-Pituitaire ont signalé une amélioration de l'humeur après chaque séance (sauf pour la séance 1). Chez les partenaires, l'humeur ne s'est améliorée qu'après les trois dernières séances.

2.5 Rôle des associations de patients

Tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients impliquées dans ces pathologies :

- Association Grandir
- Association Française du diabète insipide
- Association Surrénales

Ces associations, en rassemblant les parents et les malades atteints de déficit hypophysaire, contribuent à une meilleure connaissance et donc une meilleure prise en charge globale de la maladie.

Elles permettent de créer des liens entre les patients afin de rompre l'isolement et de mettre en commun expériences et informations. Elles peuvent contribuer à l'amélioration du parcours de santé du patient en s'appuyant sur les réseaux de prise en charge reconnus.

Elles les accompagnent lors de l'annonce du diagnostic et portent la voix des malades auprès des pouvoirs publics, notamment pour la mise à disposition des traitements vitaux.

Elles favorisent la coopération entre les patients et les soignants et contribuent à la communication sur les PNDS.

Ces maladies sont des maladies rares, les associations de patients permettent aux malades ou leurs familles de rencontrer d'autres comme eux, et donc de sortir de l'isolement. Ainsi ils peuvent échanger et mieux accepter leur maladie.

Elles communiquent auprès des malades sur l'existence des centres de référence et de compétences et les encouragent à participer aux ateliers d'ETP.

Elles sensibilisent les familles à l'importance de la continuité du suivi annuel dans un centre expert en participant avec les pédiatres et les endocrinologues aux groupes de travail de la filière Firendo (www.firendo.fr)

Les coordonnées des associations de patients concernées par ces pathologies doivent être communiquées au patient dès la mise en place de sa prise en charge.

Association Grandir (association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance)

Créée en 1979, reconnue d'utilité publique en 1993, agréée comme association pour la représentation des usagers du système de santé, l'association GRANDIR informe, aide et conseille les parents d'enfants ayant des problèmes de croissance mais également toute personne souffrant d'une maladie rare de la croissance et/ou traitée par hormone de croissance et tout particulièrement les enfants et les adultes atteints de déficits hypophysaires.

Site web : www.grandir.asso.fr

Mail de l'association : president@grandir.asso.fr

Association Française du Diabète Insipide

Créée en 2005, l'association française du diabète insipide (AFDI) regroupe les personnes concernées par le diabète insipide ainsi que leur famille. Elle a pour objectif d'accompagner, de rassembler et mettre en relation les personnes francophones confrontées au Diabète Insipide.

Site web : www.diabete-insipide.fr

Mail de l'association : contact@diabete-insipide.fr

Association Surrénales

Créée en 1996, reconnue d'intérêt général en 2006, l'association "SURRENALES" a pour but de regrouper des informations sur les affections des glandes surrénales, d'informer les personnes qui en souffrent, de les écouter et de les aider afin de rompre leur isolement. Elle vise également à mieux faire connaître les maladies des surrénales et à soutenir la recherche dans ce domaine.

Site web : www.surrenales.com

Mail de l'association: contact@surrenales.com

3 Argumentaire sur le dépistage, la prise en charge et le suivi des comorbidités et complications

3.1 Sur le plan neurologique

Les anomalies cérébrales sont très variables. Les hypopituitarismes congénitaux sont accompagnés d'une anomalie encéphalique en IRM dans environ 93% des cas, alors que l'absence d'anomalie IRM est associée à une absence d'évolution vers de nouveaux déficits (146). L'IRM peut montrer en cas de syndrome d'interruption de tige une prévalence de dysgénésie sellaire partielle à 11 % et des anomalies IRM extra-hypophysaires plus rares (478). La post-hypophyse ectopique peut être localisé en position infundibulaire ou tout le long du trajet de la tige pituitaire (479).

Les anomalies peuvent être malformatives, résultant d'une anomalie de développement, essentiellement des structures médianes pendant l'embryogénèse. Elles peuvent aussi être la conséquence d'une souffrance fœtale et/ou néonatale, en relation ou non avec un accouchement traumatique en partie lié à la présentation par le siège qui est fréquemment associé à l'insuffisance ante hypophysaire, des éventuelles hypoglycémies néonatales, ainsi que de l'intensité du déficit hormonal. Des retards neuro-développementaux d'intensité variable ou des encéphalopathies convulsivantes peuvent s'y associer (480–482).

Les malformations peuvent comporter une agénésie totale ou partielle du corps calleux et/ou du septum pellucidum, qui peut s'associer à une atrophie des nerfs optiques ou à une hypoplasie optique avec nystagmus et amblyopie. D'autres malformations sont moins sévères comme la persistance du canal basi-pharyngé ou le Chiari de type I. Enfin, plus rarement sténose de l'aqueduc de Sylvius, kyste arachnoïdien, hypoplasie vermiennne ou désorganisation corticale avec anomalies de gyration, pachygyrie, hétérotopies, schizencephalie, aplasie du fornix, apnées centrales et dysautonomie (143,150,151,483–487). Des malformations du système vasculaire avec agénésie de la carotide interne ont été aussi observées et peuvent être associées à un diabète insipide (488,489). Enfin certains syndromes rares avec hamartome comme dans le syndrome de Pallister-Hall ou hypoplasie des bulbes/sillons olfactifs en cas de syndrome de Charge (143,150,485,490,491).

Tableau bibliographique 13. Dépistage, prise en charge et suivi des complications et des comorbidités sur le plan neurologique

Source	Niveau de preuve	Résultats
--------	------------------	-----------

Triulzi et al., 1994 (482)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	Données d'IRM cérébrale dans GHD et MPHD Prévalence importante de présentation par le siège (32%) et malformation cérébrales associées (12%) chez Patients avec post hypophyse ectopique et MPHD
Hamilton et al., 1998 (484)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	Données d'IRM cérébrale dans GHD et MPHD Chiari type I (20%), Hypoplasie des nerfs optiques (9%)
Cameron et al., 1999 (480)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	Morbidité/mortalité de 40 patients avec hypopituitarisme et malformations cérébrales Manifestations neurologiques variables
Simon et al., 2006 (150)	Rétrospectif (Grade C-4)	Association post hypophyse ectopique (n=60) et malformations associées : description phénotypique Malformations associés dans la moitié des cas. Malformations cérébrales n = 20 (1/3 des patients)
Birkbaek et al., 2003 (490)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	Dysfonctionnement endocrinien chez 49% des patients. Déficit endocrinien que si SOD/ONH associés à une anomalie région HH sur données de IRM.
Garel & Léger, 2007 (483)	Etude observationnelle. Rétrospectif (Grade C-4)	Données IRM dans hypopituitarisme non tumoral Description des anomalies cérébrales associées à hypopituitarisme
Maghnie et al., 2013 (485)	Etude observationnelle Cohorte (Grade B-2)	Genesis sur 15043 enfants avec GHD Anomalies de développement cérébral 5% des patients
Inamo & Harada, 2003 (488)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	Association agénésie carotide interne et hypopituitarisme
Kjellin et al., 1999 (489)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	Association agénésie carotide interne et hypopituitarisme
Gregory et al., 2013 (491)	Etude observationnelle (2 cas) Rétrospectif (Grade C-4)	Syndrome de post hypophyse ectopique avec MPHD associée au syndrome
Ward et al., 2021 (487)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	48 cas avec dysplasie septo-optique n=44/48 (92%) agénésie septum pellucidum n=8/48 (17%) hypoplasie optique n=51% à anomalie pituitaire IRM n=5/48 (10%) hypoplasie olfactive

		n=27/48 (56%) avec au moins une anomalie cérébrale associée, dont formation du cortex/dont schizencephalie 21/48 (44%).
Fernandez-Rodriguez et al., 2011 (478)	Étude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	231 cas avec hypopituitarisme congénital Prévalence de la dysgénésie sellaire partielle : 11.2 % Pas d'anomalie extra-pituitaire associée (ligne médiane, rétine, microphthalmie, rachis cervical ou malrotation). .88% hypoplasie pituitaire et de la selle, selle fine (11%), post-hypophyse ectopique (96%)
Jagtap et al., 2012 (146)	Étude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	103 cas avec hypopituitarisme congénital IRM chez 31 patients avec déficits combinés hypophysaires congénitaux (DCHC) et 72 déficits GH isolés : .93,5% à anomalie IRM si DCHC .L' absence d'anomalie IRM est associée à l'absence d'évolution vers de nouveaux déficits. .Rupture de tige ou post-hypophyse ectopique plus souvent si DCHC.
Melo et al., 2007 (479)	Étude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	66 cas avec post-hypophyse ectopique Que la selle turcique soit visualisée ou non, pas de différence significative sur la localisation de la post-hypophyse ectopique : 35% éminence médiane si visible 65% le long de la tige pituitaire si non visible
Etchevers et al., 2001 (492)	Article de revue	Embryogenèse de la face et du cerveau antérieur
Maghnie et al., 1993 (481)	Article commentaire	Les auteurs commentent l'hypothèse entre traumatisme lié par accouchement par le siège dans la pathogénie de hypopituitarisme et la présence de malformations congénitales du SNC qui est plus probablement liée à une hypothèse génétique
Di Iorgi et al., 2016 (143)	Article de revue	Analyse descriptive des différentes formes de GHD et des anomalies cérébrales associées
Morishima & Aranoff, 1986 (493)	Article de revue	En 1986, n=178 SOD avec 60% à imagerie cérébrale anormale et 62%

avec déficit anté-hypophysaire. Que 30% avec les 3 composantes SOD.

Vergier et al., 2019
(151)

Article de revue

Les auteurs résument les corrélations rapportées entre la fonction pituitaire et la présence d'anomalies IRM extra-pituitaires comme une anté-hypophyse ou une selle turcique non visibles, une post-hypophyse ectopique dans le récessus infundibulaire du 3^e ventricule.

Webb & Dattani, 2010 (494)

Article de revue

Les auteurs résument les caractéristiques cliniques clés dans la dysplasie septo-optique ainsi que les anomalies génétiques associées.

3.2 Sur le plan ophtalmologique

Le colobome oculaire et l'hypoplasie du nerf optique, quoique rares, sont les malformations oculaires les plus fréquemment associés dans les formes sévères d'anomalies de développement de la région HH. Elles ne sont pas les conséquences de l'insuffisance ante hypophysaire mais des stigmates d'un ensemble malformatif

Les colobomes sont dus à une absence ou une fermeture incomplète de la fente embryonnaire qui s'effectue normalement entre la 5^{ème} et la 7^{ème} semaine de vie fœtale. L'atteinte est de sévérité variable, allant de la simple encoche irienne inférieure à une atteinte sévère du nerf optique. Le colobome peut donc survenir tout le long de la fissure optique et peut affecter l'iris, le cristallin (corps ciliaire avec déficience en regard de la zone qui soutient le cristallin), la choroïde, la macula et le nerf optique. Elle peut s'accompagner d'une microphthalmie dans les cas les plus sévères. Le colobome peut être uni ou bilatéral (495).

L'atteinte du nerf optique correspond à une hypoplasie/dysgénésie variable, avec atteinte fonctionnelle, pouvant aller jusqu'à la malvoyance ($AV < 3/10$) et à la cécité ($AV < 1/20$). L'atteinte du nerf optique est diagnostiquée au fond d'œil et peut être objectivée/quantifiée par un OCT (tomographie en cohérence optique), un électrorétinogramme pattern (atteinte couche des fibres ganglionnaires) ou de Potentiels Evoqués Visuels.

Exceptionnellement, d'autres anomalies associées ont été décrites :

- strabismes sous diverses formes avec risque d'amblyopie
- syndrome de Duane (agenésie du nerf VI avec phénomènes de réinnervation par le III)
- syndrome de Joubert (atteinte du cervelet) qui peut avoir des conséquences oculomotrices (496,497).

Le nystagmus prend diverses formes et peut être un symptôme d'une malvoyance bilatérale (colobome bilatéral sévère, hypoplasie optique..) ou un symptôme d'une anomalie oculomotrice.

La présence d'anomalies oculaires a été retrouvée chez 14% des patients, avec syndrome de post hypophyse ectopique (150). La présence d'anomalies oculaires a été retrouvée chez 16.1% des patients dans le registre européen GENHYPOPIT(7).

Ces anomalies des voies visuelles peuvent aussi s'inscrire dans un ensemble malformatif comme par exemple pour le syndrome C.H.A.R.G.E (colobome oculaire, malformation cardiaque, atresie choanale, retard de croissance, hypogonadisme hypogonadotrope et parfois insuffisance somatotrope avec ou sans syndrome de post hypophyse ectopique, anomalie des oreilles avec surdité) (491,498) ou le syndrome de Rieger (anomalies de l'iris avec colobome, de la cornée et chambre antérieure de l'oeil avec risque de glaucome) (499), ou encore le cat eye syndrome (500). La présence d'un blépharophimosis a été exceptionnellement rapportée (501). Ces anomalies peuvent aller de signes oculaires mineurs à une pathologie oculaire plus sévère, associée ou non à d'autres anomalies cérébrales (hydrocéphalie, anomalies de la gyration, du corps calleux, du signal de la substance blanche et du tronc cérébral), avec ou sans retard mental. Des anomalies génétiques ont été décrites en association avec des anomalies oculaires (502).

La dysplasie septo-optique (SOD), qui associe hypoplasie des nerfs optiques et agénésie du septum et l'hypoplasie isolée des nerfs optiques (ONH) sont des entités rares qui peuvent être associées à une insuffisance ante-hypophysaire, une hypernatrémie neurogène avec dysrégulation de la sécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH) et retard neuro-développemental d'intensité variable (58,486,503). La prévalence est d'environ 2 pour 100 000 naissances (504). Le déficit endocrinien est plus constant dans les formes associées à un syndrome de post-hypophyse ectopique qui représente plus de la moitié des cas, soit 60 à 80% environ (58,487,490,494,505,506).

Un examen ophtalmologique rigoureux est recommandé de manière systématique en cas d'anomalie de développement de la région hypothalamo-hypophysaire et dans certaines formes syndromiques, avec pour objectif une prise en charge précoce et ciblée.

Tableau bibliographique 14. Dépistage, prise en charge et suivi des complications et des comorbidités sur le plan ophtalmologique

Source	Niveau de preuve	Résultats
Denis et al., 2013 (495)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	35 enfants avec colobome Analyse descriptive des différentes formes de colobome
Simon et al., 2006 (150)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	N = 66 patients avec syndrome de post hypophyse ectopique 14% avec signes oculaires N = 6 avec strabisme, hypertélorisme, epicanthus N = 1 embryotoxon N = 2 avec Stilling-Duane

Garne et al., 2018 (504)	Réseau Europeen Eurocat couvrant 6,4 millions de naissance Cohorte (Grade B-2)	SOD, Prévalence 2/100 000 nés. Survenue sporadique, âge jeune des mères. Etiologie génétique rare (HESX1)
Traggiai & Stanhope, 2002 (503)	Rétrospectif (Grade C-4)	N = 85 patients with midline cerebral anomalies and endocrinopathies ONH et absence septum pallucidum : highest incidence MPHD et neonatal hypoglycemia ONH : GHD
Djermane et al., 2016 (58)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	n = 5 patients avec dysplasie septo-optique (SOD)/ hypoplasie des nerfs optiques (ONH) Dysplasie septo optique /ONH associée à hypernatremie neurogene avec approche thérapeutique et pronostic
Riedl et al., 2002 (506)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	25 patients avec SOD Insuffisance ante hypophysaire chez 11 des 25 (45%)patients. Retard neuro developpement modéré chez 70 % des patients
Cerbone et al., 2020 (505)	Caractéristiques cliniques (morbidité et mortalité) étudiées longitudinalement sur le long terme Cohorte (Grade B-2)	N = 259 patients with SOD/ONH Phenotype hétérogène sans ou avec déficit endocrinien (MPHD, retard ou précocité pubertaire). Syndrome post hypophyse ectopique : élément pronostic de MPHD dans 80% des cas
Birkbaek et al., 2003 (490)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	N = 55 dysplasie septo-optique (SOD)/ hypoplasie des nerfs optiques (ONH) Dysfonctionnement endocrinien chez 49% des patients. Déficit endocrinien que si SOD/ONH associés à une anomalie région HH sur données de IRM.
Semina et al., 1996 (499)	Rétrospectif (Grade C-4)	Syndrome de Rieger, autosomique dominant Phenotype oculaire et MPHD Mise en évidence mutation genetique « RIEG1 » plus tard nommé PITX2
Niceta et al., 2020 (496)	Rétrospectif (Grade C-4)	Syndrome de Joubert et colobome Case report à 7 ans : colobome irien et choroïdien, malformation de la région sellaire et déficits combinés somatotrope et gonadotrope. Analyse d'exome : oligogénisme avec 2 variants pathogènes (homozygotie) de KIF7 et KIAA0556.

Van de Weghe et al., 2017 (497)	Rétrospectif (Grade C-4)	Syndrome de Joubert et dystrophie rétinienne chez 11 cas dans 8 familles Parmi les >35 gènes du syndrome de Joubert avec hypotonie, ataxie, anomalie oculomotrice, troubles cognitifs : nouvelle ciliopathie par atteinte d'ARMC9 avec dystrophie rétinienne, déficit hypophysaire, hétérotopie et synpolydactilie.
Melo et al., 2013 (500)	Rétrospectif (Grade C-4)	Cat eye syndrome et colobome Le syndrome des yeux de chat, décrit en 1981 par Schinzel est la triade : colobome, atrésie anale, fossettes pré-auriculaires. Cytogénétique : petit chromosome surnuméraire dérivé du chr 22.
Jullien et al., 2021 (7)	Cohorte (Grade B-2)	Case report avec déficit GH et présence d'une post-hypophyse ectopique. Réseau Européen GENHYPOPIT Dans un registre pour 8 mutations (HESX1, LHX3, LHX4, PROP1, POU1F1, TBX19, OTX2, PROKR2), la malformation extra-hypophysaire la plus fréquente est ophtalmologique (16.1%).
Shoji et al., 2014 (498)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	n = 25 patients avec syndrome de Charge Association avec hypopituitarisme 8%
Gregory et al., 2013 (491)	Etude observationnelle (2 cas) Rétrospectif (Grade C-4)	Syndrome de charge Syndrome de post hypophyse ectopique avec MPHD associée au syndrome
Williamson & FitzPatrick, 2014 (502)	Article de revue	Analyse de la littérature publiée jusqu'en 2014 des gènes en association avec anomalies OPH
Webb & Dattani, 2010 (494)	Article de revue	Résumé des aspects génétiques (HESX1 et SOX2) cliniques SOD avec strabisme, nystagmus, cécité
Ryabets-Lienhard et al., 2016 (486)	Article de revue	80% hypoplasie optique bilatérale. 60-80% présence de déficit pituitaire : 70% GH, 35% TSH, 20% ACTH, >60% PRL. Malformations neurologiques : hypoplasie calleuse 51%, pas de septum pellucidum 38%, pituitaire <64%, comitialité +/- neuro-développement 22%. Anomalies de comportement 71%. Autres : obésité 40%, sommeil 30% et dysautonomie (Table 1)

3.3 Sur le plan ORL

Des anomalies cranio-faciales de la ligne médiane peuvent être associées à l'insuffisance anté-hypophysaire congénitale. Le mésenchyme facial dérive des crêtes neurales du mésencéphale ce qui évoque un défaut de migration de celui-ci à 4 semaines de développement. Les anomalies faciales prédominent sur la ligne médiane. Front bombé, ensellure nasale d'intensité variable témoignent d'une hypoplasie de la base du crâne. Fente labiale médiane, palatine, hypoplasie de l'étage antérieure de la face, hypotélorisme, anteversion de l'hélix, malformations nasale, philtrum profond et lèvre supérieure fine, menton court, agénésie dentaire, incisive médiane unique, anomalie palatine (507), sténose ou atrésie des choanes, sténose des orifices piriformes (508) peuvent être associées à une insuffisance ante-hypophysaire et une anomalie de la régulation de l'ADH. Ces malformations uni ou bilatérales, sont diagnostiquées en règle rapidement, parfois en antée-natal, souvent avant l'insuffisance hypophysaire. La sténose ou atrésie des choanes se caractérise par une absence de flux narinaire dans une ou les deux fosses nasales, la butée de la sonde d'aspiratin juste avant le cavum, et, quand elle est bilatérale, une dyspnée du nouveau-né, améliorée lors des cris. L'atrésie choanale bilatérale est une indication chirurgicale rapide du fait de la mauvaise tolérance. La sténose des orifices piriformes se caractérisent par une obstruction nasale néonatale avec une étroitesse antérieure de la fosse nasale : et lorsqu'elles sont sévères, elle constitue elle aussi une indication doivent être opérées opératoire rapidement après la naissance. Certaines de ces malformations peuvent La fente vélaire peut avoir un impacter l'apprentissage du langage et desur la qualité de l'élocution l'articulation, même après leur traitement chirurgical. Une prise en charge orthodontique est souvent nécessaire en cas d'hypoplasie maxillaire et mauvais articulé dentaire.

Sur le plan des investigations génétiques, des mutations des gènes SHH et GLI2 ont été mis en évidence dans le cadre de ces associations (509,510).

Ces patients doivent donc être pris en charge dans un centre spécialisé, qui les orientera vers des structures de rééducation et de soins adaptées à leurs difficultés.

Dans tous les cas associés à ces malformations neurologiques, OPH et ORL, la morbi/mortalité est souvent en relation avec le dysfonctionnement hypothalamique : apnées, hypernatrémie neurogène, hypoglycémies liées à l'insuffisance corticotrope voire aussi somatotrope, dysrégulations thermiques. La principale complication de l'hypernatrémie neurogène est d'une part liée à la sévérité de l'hypernatrémie et de la deshydratation et d'autre part à l'hyponatrémie qui peut être à l'origine de convulsions (voire état de mal convulsif), de prise pondérale inexplicquée, de changement de comportement. L'hyponatrémie est en relation avec une sécrétion inappropriée d'ADH et/ou un excès de traitement par DDAVP. L'apparition de cette symptomatologie doit conduire à la diminution des apports hydriques et à l'arrêt transitoire du Minirin. Ce risque d'hyponatrémie peut être limité en gardant une cible de natrémie entre 145 et 150 mmol/l. La compétence éducative d'auto-soin à la prise régulière d'une supplémentation post-hypophysaire dès la pédiatrie, durant la transition puis à l'âge adulte est donc cruciale.

Tableau bibliographique 15. Dépistage, prise en charge et suivi des complications et des comorbidités sur le plan ORL

Source	Niveau de preuve	Résultats
Rudman et al., 1978 (511)	Rétrospectif (Grade C-4)	Etude de 200 patients avec fente labiale/palatine Prévalence significative de GHD 5% chez patients avec fente labiale/palatine
Traggiai & Stanhope, 2002 (503)	Rétrospectif (Grade C-4)	N = 85 patients with midline cerebral anomalies and endocrinopathies Midline cleft lip and palate associated with GHD et Diabetes Insipidus (DI)
Guilmin-Crépon et al., 2006 (512)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	N = 40 patients avec sténose des orifices piriformes Dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire chez 16 patients (40%) avec insuffisance hormonale chez 9 patients (23%). .Post hypophyse ectopique n = 11, (le long de la tige n = 3). .Anomalie Region HH à IRM : pronostic de MPHD .6 patients avec association syndromique VACTERL (n = 4), CHARGE (n = 1) and RHYNS (n = 1) .Association avec incisive médiane unique (55%) hypoplasie nerf optique, anomalies malformatives cérébrales .composante familiale 30% des cas
Hall, 1979 (513)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	17 patients avec atrésie choanale 8 sur 17 patients présentaient malformations associées
Hall, 1997 (514)	Etude de cohorte (Grade B-2)	21 patients avec incisive médiane unique Association. Variable incisive médiane unique avec petite taille, atrésie choanale/ sténose orifice piriforme
Chen et al., 2015 (515)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	20 patients avec sténose orifice piriforme MPHD chez 5 des patients sténose des orifices piriformes Devrait permettre identification précoce de MPHD
Hatopoğlu et al., 2009 (516)	Cas clinique n = 2 (C-4)	Deux patients avec association fente labiale/palatine et MPHD association fente labiale/palatine et MPHD, anomalies rénales, obstruction canal lacrymal et surdité (ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome)

Roitman & Laron, 1978 (517)	Cas clinique n = 2 (C-4)	MDPH associé à fente labiale/palatine
Ben-Amitai et al., 1990 (518)	Cas clinique n = 1 (C-4)	Dysfonctionnement hypothalamique avec hypernatrémie neurogène associée à Fente labiale/palatine
Nanni et al., 2001 (509)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	13 patients avec mutation SHH et incisive maxillaire médiane unique Sans holoprosencéphalie, description de variants de SHH associés avec petite taille, hypopituitarisme, microcéphalie, atrésie des choanes, sténose nasale, sténose congénitale des orifices pyriformes
Beregszászi et al., 1996 (508)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	Deux patients avec aplasie antéhypophysaire et sténose des orifices pyriforme (SOP) SOP décrit en 1989 (Brow et al.), puis associé à la présence d'une incisive maxillaire médiane unique. N=2 nouveaux-nés avec hypopituitarisme en rapport avec une aplasie hypophysaire et SOP.
Weinzimer et al., 1998 (507)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	Quatre nouveaux-nés avec syndrome de Di-Georges Description de délétion 22q11.2 avec un déficit somatotrope et des anomalies palatines présentes dans le syndrome de Di Georges.
Bear et al., 2014 (211)	Rétrospectif (Grade C-4)	400 individuals with HPE spectrum disorders, endocrine disorders or craniofacial anomalies screened for GLI2 mutations N = 43 having truncating mutations mutations in GLI2 typically present with pituitary anomalies, polydactyly and subtle facial features rather than HPE.
Paulo et al., 2015 (510)	Etude observationnelle Rétrospectif (Grade C-4)	115 patients avec hypopituitarisme, dysplasie optique (SOD) et post-hypophyse ectopique (PHE), sans anomalie de la ligne médiane -Déficit ante-hypophysaire: 74% SOD et 53 % PHE. Déficit post-hypophysaire: 8% SOD et 47% PHE. -Un seul patient retrouvé avec variant pathogène hétérozygote faux sens de SHH (p.Tyr175Ter). -9 patients avec variant GLI2 (dont 8 faux sens) si SOD et pas si PHE.

Nanni et al., 2001 (509)	Article de revue	Incisive médiane unique peut survenir isolément ou associée à d'autres anomalies développementales. Ces anomalies peuvent inclure petite taille, hypopituitarisme, microcephalie, atrésie choanale, stenose orifice piriforme. Incisive médiane unique peut être aussi un marqueur d'une association syndromique avec ou sans anomalie chromosomique. Mutation SHH rapportée.
-----------------------------	------------------	---

3.4 Sur le plan métabolique et cardiovasculaire

Une augmentation du risque cardiovasculaire est décrite depuis longtemps chez les patients avec panhypopituitarisme, ce qui a été attribué surtout au déficit en hormone de croissance (5,519,520). La grande majorité des observations décrivant ce risque sont issues de cohortes d'adultes, avec hypopituitarisme acquis le plus souvent à l'âge adulte, avec de rares observations concernant les enfants avec un hypopituitarisme congénital ou un déficit isolé en hormone de croissance. L'impact cardiovasculaire semble être précoce s'il est évalué par exemple à partir de l'épaisseur de l'intima carotidienne (521).

Le syndrome métabolique (association d'au moins trois composantes parmi l'obésité viscérale, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, l'altération du métabolisme du glucose) a une prévalence particulièrement élevée dans les cohortes étudiées, pouvant aller de 42,3 % (522) et jusqu'à 90 % dans une population de patients avec hypopituitarisme et obèses (523). L'impact sur la fonction hépatique est visible sous forme de stéatohépatite non alcoolique, un élément de plus en plus intégré dans la définition même du syndrome métabolique (524,525).

Le traitement substitutif semble avoir des effets positifs, surtout sur le métabolisme des lipides et la composition corporelle. Largement démontrés chez l'adulte déficitaire en hormone de croissance (519,526), des informations commencent à être publiées pour les enfants (527). L'impact sur le métabolisme du glucose reste ouvert, à cause d'un effet paradoxalement négatif de l'hormone de croissance qui contrebalancerait les avantages, ramenant les groupes malades et contrôles aux mêmes prévalences de syndrome métabolique (528).

Le traitement substitutif par hormones thyroïdienne a aussi un impact significatif sur la composition corporelle, même quand le sujet est déjà supplémenté en hormone de croissance (323).

L'insuffisance surrénale, notamment dans sa forme secondaire, augmente le risque cardiovasculaire et notamment le risque d'évènement cérébrovasculaire (529).

L'influence du moment du démarrage du traitement est essentielle. L'importance de la durée du traitement par hormone de croissance est démontrée chez les patients âgés.

Finalement, une attention particulière doit être portée aux malades avec un diagnostic d'hypopituitarisme congénital, même en cas de traitement substitutif en cours. Compte-tenu de l'absence de caractéristiques particulières liées au désordre métabolique, il est possible d'utiliser les

préconisations HAS 2017 pour le dépistage et la prévention du risque cardiovasculaire de la population générale, avec une évaluation systématique.

Tableau bibliographique 16. Dépistage, prise en charge et suivi des complications et des comorbidités sur le plan cardiovasculaire et métabolique

Source	Niveau de preuve	Résultats
Rosén & Bengtsson, 1990 (5)	Etude retrospective	Mortalité et mortalité cardiovasculaire augmentées
Bülow et al., 1997 (530)		
Kanchana Ngaosuwan et al., 2021 (529)	Cas/contrôle	Evaluer le risque cardiovasculaire chez les patients avec IS primitive et secondaire. 6821 patients avec IS dont 3928 secondaire Augmentation du risque cardiovasculaire x 1,28 dans toute forme d'IS (primitive, secondaire) augmentation x 1,53 du risque cérébrovasculaire pour les formes primitives.
Abe et al., 2020 (522)	Etude rétrospective, cross-sectionnelle	Evaluer la prévalence du syndrome métabolique et de ses composantes 99 patients, dont 10 congénitaux Diagnostiqués à l'âge adulte (33,7 ans) Etudiés à l'âge de 50 ans Syndrome métabolique présent chez 42,3 % des patients. Met s : plus fréquent si hypopituitarism diagnostiqué à l'âge adulte, pas de substitution en GH
Castillo et al., 2018 (528)	Cas/contrôle	Evaluer la présence du syndrome métabolique dans un groupe de patientes avec hypopituitarisme, sans traitement par hormone de croissance. 41 patients vs 37 contrôles Patients adultes, avec un hypopituitarisme acquis. Fréquence du SM similaire dans les deux groupes. Tendance à la dyslipidémie dans le groupe hypopit. Augmentation de la CRP dans le groupe hypopit

Liang et al., 2018 (527)	Cas/contrôle	43 enfants obèses avec déficit en hormone de croissance traités pendant 6 mois Amélioration du bilan lipidique et de la fonction hépatique
Nyenwe et al., 2009 (523)	Cas/contrôle	Comparer la présence de Stéatohépatite non alcoolique et de syndrome métabolique dans un groupe d'obèses hypopit vs un groupe d'obèses non hypopit Adultes (66,2 ans) Hypopituitarisme acquis Syndrome métabolique + représenté (90 % vs 71 %), avec augmentation de toutes les composantes. Augmentation du risque cardiovasculaire, mais pas des maladies cardiovasculaires avérées.
Scarano et al., 2021 (526)	Etude observationnelle	Evaluation de l'impact de 7 ans de traitement par hormone de croissance chez les adultes déficitaires et les personnes du troisième âge 196 patients avec hypopituitarisme Inclusion de : 39 GHD 32 sans GHD Amélioration de la composition corporelle et du profil lipidique plus évidente chez les sujets adultes
Rothermel & Reinehr, 2016 (531)	Review	
Lim et al., 2010 (532)		30 patients, 18-29 ans (Corée du Sud) 10% vs 2,3 % population générale Corrélation avec la durée Conseil de dépister avec la prise du tour de taille
Graziadio et al., 2018 (533)		.
Suzuki et al., 2021 (525)	Cas clinique	
Binay et al., 2015 (521)	Etude prospective	40 enfants (12,3 ± 2,04) vs 40 Déficit isolé en hormone de croissance (bilan thyroïdien normal)

		Diminution du cholestérol HDL et augmentation du LDL chez les enfants déficitaires, profil réversible après un an de traitement. Epaisseur intima-media améliorée sous GH
Klose et al., 2013 (323)	Evaluation retrospective	208 GHD (31 idiopathique) 59 avec diagnostic dans l'enfance dont 21 % avec au moins un déficit additionnel et 17% avec un déficit supplémentaire Influence d'un déficit en TSH associé Corrélation inverse entre T4L et composition corporelle.
Verhelst et al., 2011 (534)	Evaluation rétrospective	Adultes GHD à partir de la base KIMS avant traitement par GH MS présent entre 43 et 49% (population générale : 20-30%) MS associé à la durée du GHD
Attanasio et al., 2010 (519)	Prospective	GHD adultes au diagnostic (n=2531) MS 42,3%
He & Barkan, 2020 (520)	Revue	GHD débutant à l'âge adulte Effet du GHD sur la morbidité et effet bénéfique du traitement discuté
Altay et al., 2019 (524)	Cas cliniques	6 cas d'hypopituitarisme Anomalie biologiques haptiques résolutive après substitutions hormoniales

3.5 Sur le plan du métabolisme osseux

Les hormones hypophysaires jouent un rôle important dans la physiologie du squelette et une perte de masse osseuse est fréquente dans les déficits hypophysaires (535). Les observations sur le déficit congénital sont rares et la plupart des études concernent des populations adultes, avec un pourcentage important de déficits acquis (pathologie tumorale, chirurgie, radiothérapie). Il faut donc souligner qu'une partie importante des recommandations est issue de l'extrapolation des données des déficits acquis.

Le déficit en hormone de croissance semble jouer un rôle fondamental sur la santé osseuse, beaucoup plus que les autres déficits.

3.5.1 Déficit en hormone de croissance

Les patients adultes avec un déficit en hormone de croissance ont une réduction significative du remodelage osseux, avec une suppression à la fois de la formation et de la résorption osseuses (536). Une diminution de la densité minérale osseuse, en fonction de la durée, de l'âge d'apparition et de la sévérité du déficit, avec des T-scores sévèrement impactés à l'âge adulte est retrouvée de façon presque systématique dans cette population (307). Les patients avec un déficit acquis semblent moins impactés par rapport à ceux avec un déficit congénital, ce qui pourrait être expliqué par une durée d'exposition plus longue à la condition carencielle ainsi par une acquisition incomplète de masse osseuse au moment du pic pour ces derniers (537).

Le rôle spécifique de l'hormone de croissance par rapport aux autres déficits hypophysaires concomitants est difficile à établir. Dans certaines études, les patients avec un déficit isolé en hormone de croissance présentaient un déficit de masse osseuse comparable aux patients avec déficits multiples (538).

Le risque de fracture est augmenté 2 à 5 fois chez les adultes déficitaires en hormone de croissance par rapport aux contrôles et cela, indépendamment de l'existence d'autres déficits hormonaux (539,540). La grande majorité des études sont basées sur des questionnaires, avec le risque de sous-estimation du taux réel de fractures. L'étude de Mazziotti et al en 2006 (541), basée sur les images radiographiques avait montré pour la première fois que plus de 60 % présentaient une fracture vertébrale, avec la moitié d'entre eux qui avaient une symptomatologie spécifique, sans différence entre les sexes.

3.5.2 Autres déficits

La base de données du KIMS (542) a évalué l'impact sur le squelette de l'hypogonadisme non traité chez les patients avec un déficit en hormone de croissance isolé ou associé à d'autres déficits. L'hypogonadisme ne semblait pas avoir une influence sur les effets du déficit en hormone de croissance.

L'hypothyroïdie et l'insuffisance surrénale centrale étaient indépendamment associées à la diminution de la densité minérale osseuse au niveau du rachis. L'association entre la diminution de la densité minérale osseuse et l'insuffisance corticotrope et/ou thyrotrope pourrait être même l'expression d'un surtraitement de ces patients, surtout quand ils ne sont pas substitués en hormone de croissance (543).

3.5.3 Stratégie proposée pour le dépistage

L'évaluation de la santé osseuse devrait faire partie de la prise en charge des patients avec déficit antéhypophysaire, en particulier quand il est congénital. Dans la pratique clinique, l'attention doit surtout être portée sur le risque de fractures vertébrale. La densitométrie osseuse n'est fiable pour prédire le risque de fractures et il est préférable d'utiliser l'évaluation morphologique des vertèbres. Avec l'avantage d'un bas coût et la possibilité de cibler la partie spécifique, cette méthode a

néanmoins l'inconvénient de ne pas avoir une valeur prédictive ni assez informative sur la santé osseuse en général.

Actuellement, il n'existe pas de consensus publié à propos du dépistage des complications osseuses dans un contexte de panhypopituitarisme et les indications viennent des analogies avec les différentes formes d'ostéoporose secondaire.

Tableau bibliographique 17. Dépistage, prise en charge et suivi des complications et des comorbidités sur le plan du métabolisme osseux

Source	Niveau de preuve	Résultats
Wüster et al., 2001(540)		Impact du GHD sur l'incidence de fractures 2084 patients (813/1271) Augmentation du risque chez les non traités.
Kufman JM et al., 1992 (538)		Evaluation du contenu minéral osseux chez 30 hommes adultes (8 avec GHD isolé et 22 avec déficit combiné) par photométrie. Ostéopénie plus fréquente chez les déficitaires en GH isolés ($p < 0,01$) et dans les déficits combinés ($p < 0,0001$)
Mazziotti et al., 2008 (539)		Evaluation de l'impact du déficit gonadotrope par rapport au déficit en hormone de croissance. 89 patients (67% hommes) Absence d'augmentation des fractures vertébrales chez les patients hypogonadiques, augmentation chez les déficitaires en hormone de croissance.
Mazziotti et al., 2006 (541)		Recherche de fractures vertébrales sur les clichés et non sur les questionnaires. 107 patients (73% hommes) Images pathologiques dans 60 % des cas
Tritos et al., 2011 (542)		Recherche d'augmentation des fractures vertébrales dans les différents déficits hypophysaires 1218 patients (53 % femmes) Pas d'augmentation en cas de traitement substitutif de tous les déficits

Mazziotti et al., 2010 (543)	Evaluation de l'effet de la substitution avec corticoïdes chez des patients associant un GHD et un déficit corticotrope. 51 hommes Augmentation des fractures vertébrales en cas de GHD non traité avec un déficit corticotrope traité avec fortes doses
---------------------------------	--

3.6 Sur le plan rééducatif et prise en charge neurocognitive

Les troubles neuro-développementaux sont surtout caractérisés lorsque des anomalies cérébrales associées sont présentes. Des difficultés d'apprentissage et de la mémoire ont été décrites chez le rat avec insuffisance somatotrope (Li E Endocr J 2011). Peu d'études neuropsychologiques ont été publiées chez l'enfant et l'adulte (Büllow B et al. 2002) en dehors de celles concernant les patients avec dysplasie septo-optique qui montrent une atteinte neuro-développementale dans plus de 70% des cas (Gracia- Fillion 2008). Chez l'enfant avec insuffisance somatotrope isolée, le fonctionnement cognitif est globalement bon et il est rarement nécessaire d'effectuer une évaluation neuropsychologique (Quik 2010). Néanmoins, cette évaluation est indiquée pour évaluer de manière appropriée les enfants présentant des formes sévères d'hypopituitarisme avec des hypoglycémies néonatales potentiellement associées et/ou des hypothyroïdies centrales traitées tardivement après la période néonatale, des difficultés d'apprentissage et/ou des malformations associées (Maruff P 2005, Webb 2012, Mc Kinlay 2017, Naafs 2020).

Tableau 18. Dépistage, prise en charge et suivi des complications et des comorbidités sur le plan rééducatif et neurocognitif

Source	Niveau de preuve	Résultats
Li et al., 2011 (544)	Cas clinique (C-4)	Analyse du comportement de rats nains avec épreuve de l'eau de Morris et tâche Y-maze GH est un important régulateur de l'apprentissage et de la mémoire viséospace.
McKinlay et al., 2017 (545)	Etude prospective de cohorte (Grade B-2)	614 nouveaux-nés à 32 SA (2006-2010) Cohorte: "Children With Hypoglycemia and Their Later Development (CHYLD) Study Team": pas d'association entre hypoglycémie et déficit neuro.

		Association de la glycémie néonatale et du neurodéveloppement à 4,5 ans. De façon dose-dépendante, majoration du risque de dysexécution motrice et visuelle
Garcia-Filion et al., 2008 (546)	Etude prospective de cohorte (Grade B-2)	73 patients avec dysplasie septo-optique Retard des apprentissages chez 72% des patients évalués à l'âge de 5 ans.
Webb et al., 2012 (243)	Etude prospective de cohorte (Grade B-2)	15 enfants GHD âgés de 8,8 ans QI, indices de compréhension verbale, index de rapidité d'intégration des informations plus bas ; Index de compréhension verbale corrélée à IGF-I.
Bülow et al., 2002 (547)	Etude transversale Rétrospectif (Grade C-4)	33 patientes de 64 ans à distance d'un hypopituitarisme traité et acquis et déficit GH Par analogie avec les hypopituitarismes acquis de l'adulte en l'absence d'étude à long terme chez les patients avec déficit congénital : plus haut risque de troubles mentaux, symptômes anxio-dépressifs plus fréquents vs groupe contrôle.
Maruff & Falletti, 2005 (548)	Article de revue	Trouble de l'attentions dans GHD sévère et non traité. Amélioration sous traitement
Quik et al., 2010 (549)	Article de revue	GHD : peu d'impact sauf éventuellement dans la rapidité d'intégration des informations
Naafs et al., 2020 (550)	Article de revue, méta-analyse	Fonction cognitive dans l'hypothyroïdie centrale chez 30 patients dont 27 patients avec MPHD. QI <85 chez 27% d'entre eux

3.7 Sur le plan de l'insertion professionnelle et scolaire

3.7.1 Sur le plan de l'insertion scolaire

Il a été montré un quotient intellectuel ou FSIQ (full-scale intelligence quotient) normal chez les patients atteints d'hypothyroïdie centrale isolée en comparaison avec les patients sains mais qu'il pouvait être plus bas chez les patients atteints de déficits multiples congénitaux (77) cependant les niveaux scolaires de patients est difficilement interprétable du fait du peu de données existantes et de facteurs confondants (551,552). En pratique, certains patients peuvent être accompagnés par une auxiliaire de vie scolaire (AVS) ou un(e) accompagnante d'élève en situation de handicap (AESH) au cours de leur scolarité. La demande est faite grâce à la constitution d'un dossier auprès

de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). La constitution du dossier nécessite un certificat médical rempli par le médecin traitant ou le médecin spécialiste. Afin d'aider les patients à expliciter leurs difficultés du quotidien auprès de ses organismes, un document (auto-questionnaire que le patient remplira lui-même) a été développé grâce à la filière FIRENDO, décrivant les situations de la vie quotidienne et les éventuelles difficultés rencontrées dans les domaines physique, cognitif, émotionnel, relationnel et professionnel. Ce document est disponible en ligne sur le site firendo.fr : <http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/outils-pratiques/fal/document/detail/medico-social/>. Tout patient ou professionnel accompagnant un patient dans ses démarches peut le télécharger et l'utiliser en pièce jointe au dossier de demande d'aide ou de reconnaissance de la pathologie.

3.7.2 Sur le plan de l'insertion professionnelle

L'insertion socio-professionnelle des patients atteints de déficits hypophysaires congénitaux est assez peu étudiée dans la littérature. Cependant, chez ces patients, à l'âge adulte, il peut être constaté un absentéisme parfois important (nécessité par le suivi à l'hôpital, consultations, examens...). En pratique, un arrêt de travail est souvent nécessaire lors de la prise en charge initiale dans les rares cas où le diagnostic est fait à l'âge adulte. Un reclassement professionnel ou une mise en invalidité peuvent parfois être indispensables.

En effet, les patients porteurs de déficits hypophysaires congénitaux peuvent avoir des répercussions cognitives de leur pathologie, probablement multifactorielles (déficits profonds précoces, hypoglycémies néonatales...) à l'origine de difficulté d'insertion sociale, voire d'un isolement social (550,553). Ces troubles peuvent également être à l'origine de difficultés d'intégration socio-professionnelle, qui sembleraient être améliorées par une taille finale optimale (554) avec au final un niveau scolaire atteint plus bas que la population générale et un taux de chômage élevé chez ces patients (552,555).

L'intervention de l'assistante sociale hospitalière ou de secteur du patient voire du médecin du travail peuvent être nécessaires, chez ces patients dont l'autonomie semble limitée et vivant souvent chez leurs parents à l'âge adulte (556). Au besoin, le patient pourra être dirigé vers les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH).

3.7.3 Sur le plan psychologique et de la qualité de vie

Les patients atteints de déficits hypophysaires congénitaux peuvent avoir un retentissement psychologique important, que ce soit en raison des répercussions directes des déficits hypophysaires ou de leur traitement (excès ou insuffisance de traitement, traitement lourd, astreignant), de leurs conséquences (notamment sur la croissance ou la puberté), de l'étiologie sous-jacente (génétique notamment) ou d'atteintes extra-hypophysaires associées (formes syndromiques).

Par conséquent un soutien psychologique est souvent nécessaire et trouvera sa pertinence en fonction des patients à différentes étapes de la prise en charge :

- Lors de l'annonce
- Au moment de la mise en place des traitements
- Au cours du suivi, surtout dans les cas de sur ou sous dosage, ainsi que dans les cas d'apparition de nouveau déficit hypophysaire.

L'intervention de la psychologue hospitalière, ou d'une psychologue de ville est en général suffisante, le recours à un psychiatre rarement requis.

La littérature s'intéressant à la qualité de vie et au retentissement psychologique chez des patients atteints d'un ou de plusieurs déficits hypophysaires congénitaux est assez pauvre et les résultats semblent assez controversés. Cependant, en termes de qualité de vie, hormis l'existence de troubles du comportement pouvant survenir dans l'enfance, la qualité de vie des patients CPHD ne semble pas significativement altérée. Seule une tendance est observée (552). Néanmoins, le fait de vivre avec une maladie chronique limitant les activités et l'intégration sociale peut conduire à un isolement progressif et entraîner dans la durée une usure pour le patient comme pour son entourage (dépression, faible estime de soi) (555).

Il semble néanmoins important de distinguer les patients présentant un déficit isolé des patients présentant des déficits multiples.

Les patients atteints d'un déficit isolé :

Les conséquences psycho-sociales semblent différentes en fonction du déficit. En effet, la littérature est assez riche concernant les patients atteints de déficit en hormone de croissance isolé. L'enjeu principal chez ces patients étant le pronostic de taille adulte et la taille finale. Plusieurs études ont montré que les patients qui avaient une taille adulte < 2DS avaient plus de difficultés à s'insérer socialement, avaient plus de difficultés à trouver du travail et une mauvaise estime de soi (555,557) mais que ces troubles étaient améliorés par le traitement par hormone de croissance (554).

Chez les patients atteints de déficits thyroïdiens isolés, il n'a pas été montré une qualité de vie altérée ou de répercussions psychologiques significatives (550). Cependant, il existe très peu d'étude sur ce sujet.

La littérature concernant les patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope est plus riche. L'enjeu de l'impact des stéroïdes sexuels sur le développement cérébral est majeur (558,559). Il a été aussi montré que l'anosmie associée au déficit gonadotrope augmentait le sentiment d'insécurité

sociale et les symptômes dépressifs (560). Par ailleurs, il a été montré que l'induction pubertaire tardive chez des garçons adolescents entraînait une mauvaise estime de soi, un isolement social et des risques importants de syndrome dépressif (561,562). Par conséquent, le diagnostic, la prise en charge globale en identifiant leviers et freins chez chaque individu est indispensable afin d'éviter les effets secondaires du manque de stéroïdes sexuels (563,564). Cette prise en charge fait l'objet d'un consensus européen (33).

La qualité de vie et le retentissement psychologique des patients atteints de déficit isolé congénital de l'axe corticotrope n'ont pas été étudiés, compte-tenu de sa rareté.

Les patients atteints de déficits multiples :

La majorité de la littérature étudiant la qualité de vie et le retentissement psychologique des patients atteints de déficits multiples rapporte des groupes inhomogènes car la proportion de déficits hypophysaires multiples congénitaux est très faible. En effet, les déficits hypophysaires multiples de ces patients sont le plus souvent secondaires à des canipharyngiomes, adénomes hypophysaires ou autres tumeurs cérébrales ou post-radiothérapie (556). Les rares études ayant un faible nombre de patients atteints de déficits multiples congénitaux ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant leur statut marital ou autres relations et le nombre d'enfants. Il était, par ailleurs, montré une tendance à une qualité de vie moins bonne chez les patients atteints de déficits hypophysaires congénitaux multiples (552).

Tableau bibliographique 19. Dépistage, prise en charge et suivi des complications et des comorbidités sur le plan de l'insertion scolaire et professionnelle, et sur le plan psychologique et de la qualité de vie.

Source	Niveau de preuve	Résultats
Brown et al., 2016 (565)	Consensus d'experts	Revue de la littérature avec indication des niveaux de preuve associés à chaque article Analyse de 114 articles publiés jusqu'en 2015 inclus dans le domaine des lipodystrophies en général Algorithme diagnostique, Tableau récapitulatif des différents phénotypes de lipodystrophies, Approche thérapeutique avec détails sur l'utilisation de la metreleptine

Naafs et al. 2020 (550)	Métaanalyse Niveau B, 3	<p>Evaluation le devenir cognitif et qualité de vie de patients avec hypothyroïdie centrale congénitale.</p> <p>Données sur le QI</p> <p>6 articles retenus avec 30 patients âgés de 12.9 ans (3-21) avec 2/ 3 de garçons,</p> <p>7 patients ont débuté leur traitement avant 3 mois de vie</p> <p>Quotient intellectuel moyen de (full-scale intelligence quotient (FSIQ)) : 10% avaient un FSIQ < 70% (≥ 2 s.d. en dessous de la norme) significativement plus bas que celui attendu de 2.3% ($p=0.03$); 27% avaient un FSIQ < 85 (≥ 1 s.d. en dessous de la norme), non différent de celui attendu de 15.9%.</p> <p>Pas de différence en termes de qualité de vie.</p> <p>Etude de faible effectif avec uniquement 3 enfants avec une insuffisance thyroïdienne isolée, et les autres ayant d'autres déficits hypophysaires.</p> <p>Impact de déficit difficile à évaluer.</p> <p>Pas de possibilité d'évaluer l'impact de la date de début du traitement substitutif ou sa durée.</p> <p>1 papier parle de la QoL (ref 39) (SF-36)</p> <p>Papier qui parle surtout du QI / QI mesuré avec un test validé mais aussi estimé selon le niveau scolaire</p>
Naafs et al., 2021 (77)	Etude de cohorte Niveau B, 2	<p>Patients issus de leur programme de dépistage neonatal base sur les mesures de T4, TSH et TBG</p> <p>Patients CPHD</p> <p>96% ont un GHD</p> <p>88% ont un deficit corticotrope</p> <p>79% ont un deficit gonado</p> <p>55% ont fait une hypoglycémie néonatale</p> <p>Patients hypoTSH central: 77% ont une mutation identifiée</p> <p>Données sur le QI</p> <p>52 patients CPHD multiples dont 35 avec hypothyroïdie centrale isolée et 52 témoins (frères/sœurs)</p> <p>nés entre 1995 et 2015</p> <p>questionnaires utilisés :</p> <p>WPPSI pour les preschool < 6 ans</p> <p>WISC III pour les enfants entre 6 et 17 ans</p> <p>WAIS IV pour les > 17 ans (questionnaire adulte)</p> <p>Motor Assessment Battery for Children-2</p> <p>Résultats :</p> <p>Normal FSIQ chez les hypoTSH central en comparaison avec les témoins mais plus bas chez les CPHD multiples</p> <p>Par contre vitesse d'exécution plus basse dans les 2 groupes vs contrôles et difficultés motrices surtout chez les hypoTSH centraux</p> <p>Hypothèses :</p> <p>CPHD multiple ont une hypoTSH plus sévère</p> <p>Asso au GHD et ACTH deficiency → hypoglycémies</p>

		<p>Rôle des anomalies anatomiques dans les CPHD multiples (type SIT)</p> <p>Pour la diminution de la vitesse d'exécution : rôle des HT dans la myélinisation et la différenciation des oligodendrocytes</p>
Keselman et al., 2000 (555)	<p>Etude de cohorte ancienne</p> <p>Niveau B, 4</p>	<p>description de la population/ pathologie/ traitements insuffisante</p> <p>Données sur l'insertion sociale et professionnelle (éléments socio-démographiques), la dépression et la détresse :</p> <p>70 patients > 18 ans. Diagnostic: GHD "idiopathique" TF pour les hommes 156.5 cm et les femmes 143.4cm !!! Tous ont eu un ttt GH. Population contrôlée: frères et soeurs.</p> <p>61% d'entre eux ont aussi un déficit gonado, autres déficits? Ttt associés?</p> <p>Questionnaires:</p> <p>Beck Depression Inventory (BDI)</p> <p>Questionnaire modelé à partir de 2 autres qui permet d'évaluer: statut social/ niveau scolaire/ vie sociale et activités de loisirs/ expérience pro et perso</p> <p>Résultats: aucune différence entre hommes et femmes par contre plus de dépression/ mauvaise estime de soi/ plus de chômage/ moins de marié et plus d'isolement social.</p> <p>Que des références anciennes. Pas sûre qu'on puisse comparer des résultats d'Argentine (2000) avec la population française/européenne</p>
Boros et al., 2020 (551)	<p>Série de cas, étude sociologique</p> <p>Niveau B, 4</p>	<p>Données sur l'insertion sociale et professionnelle (éléments socio-démographiques)</p> <p>7 patients CPHD diagnostic tardif (> 10 ans)</p> <p>Interruption tige pituitaire (n=7)</p> <p>Niveau scolaire = 7 lignes du papier / peu de données</p> <p>OBJ du papier:</p> <p>- ces patients avec diagnostics tardifs s'en sortent "pas trop mal" au final tant sur le plan scolaire que médical avec leur taille finale</p>
Brown et al., 2004 (553)	<p>Série de cas</p> <p>Niveau B, 4 (mais intéressant quand même)</p>	<p>Données sur le QI</p> <p>WISC III UK</p> <p>10 patients (8 déficits multiples 2 déficits GH isolé)</p> <p>QI moyen 75 vs fratrie 82 → FSIQ plus bas mais pas statistiquement différent</p> <p>Score sur partie « <u>perceptual organisation</u> » (tests décrits) plus basse chez les 10 patients → hypothèses diagnostiques: hypoglycémie néonatale / déficit thyroïdienne ou anomalie intrinsèque du développement cérébral</p>
Ben-Nun Yaari et al., 2019 (554)	<p>Étude retrospective de cohort</p> <p>Niveau B, 4</p>	<p>Données sur l'insertion sociale et professionnelle (éléments socio-démographiques)</p> <p>Ont regardé que les déficits GH isolés.</p>

		<p>39 patients. 30 ans en moyenne. Mutés pour le gène de la GH ou GHRH-R.</p> <p>Lien entre « grande » taille et niveau scolaire fait (données sur n=28) (figure 2) et statut professionnel (données sur n= 27) (figure3).</p> <p>Ccl : plus ils sont traités tôt, meilleure est le bénéfice sur la taille, mieux ils sont intégrés sur le plan socio-professionnel...</p>
Kao et al., 2015 (552)	<p>Etude de cohorte</p> <p>Niveau B, 2</p>	<p>Données sur qualité de vie, insertion sociale et professionnelle (éléments socio-démographiques), la dépression et la détresse</p> <p>135 adultes avec hypopit, 92 ont répondu – 20% de CPHD.</p> <p>Questionnaires utilisé :</p> <p>questionnaire de l'OMS (WHOQOL BREF) : 26 items (version courte) / domaines explorés : santé physique / psychologique / environnement / relations sociales</p> <p>Kessler Psychological Distress Scale : explore l'humeur et l'anxiété</p> <p>Male sexual Quotient et Female Sexua Function Index</p> <p>Résultats, patients avec hypopit:</p> <p>niveau scolaire inférieur</p> <p>plus souvent au chômage ou incapable de travailler</p> <p>plus faibles revenus</p> <p>vivent plus avec leurs parents, moins de relations amoureuses, moins mariés, moins d'enfants</p> <p>plus de traitement inducteurs de fertilité</p> <p>Résultats, sous-groupes CPHD :</p> <p>niveau scolaire plus bas mais toutes les autres données ne montrent pas de différences significatives et quand on compare au groupe hypopit sur cranio/irradiation... : patients CPHD vont mieux sur tous les axes</p> <p>Pas de corrélations entre le nombre d'axes déficitaires et la QOL.</p> <p>Biais : groupe controle</p>
Mitra et al, 2017 (556)	<p>Etude retrospective</p> <p>Niveau B, 4</p>	<p>Cohorte issue de la base de données du KIMS</p> <p>Groupe contrôle = patients atteints adénomes hypophysaires non fonctionnels/sécrétants</p> <p>Données sur l'insertion sociale et professionnelle (éléments socio-démographiques)</p> <p>Childhood-onset < 16 ans (n=1782 = GHD congénital ou idiopathique ou cranio ou adénome hypophysaire ou tumeur cérébrale ou leucémie) vs Young-Adult Onset entre 16 et 25 ans (n=1170)</p> <p>Questionnaire :</p> <p>KIMS Patient Life Situation Form</p> <p>Sous-groupes « hypopit non acquis (n=860) + autres déficits hypophysaires » (table 1)</p>

		Résultats difficiles à interpréter car groupes hétérogènes !
Holmer et al, 2013 (557)	Etude de cohorte Niveau B, 2	2622 contrôles issus de la population générale. Données sur l'insertion sociale et professionnelle 851 patients adultes avec un déficit en hormone de croissance sont inclus. Parmi eux, 32 patients avec un diagnostic dans l'enfance dit « idiopathique » dont possiblement congénitaux. Il est rapporté que chez les patients avec déficits isolés depuis l'enfance travaillent moins à temps plein, sont moins en couple avec enfants et touchent plus souvent une pension d'invalidité. Cependant les auteurs ne font pas la différence entre les GHD idiopathiques et les patients atteints de craniopharyngiome ou autres tumeurs ayant entraîné le déficit dans l'enfance.
Dwyer et al, 2019 (563)	Revue de la littérature	Aspects et les différentes approches de la prise en charge globale et psychologique des patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope Pour optimiser la prise en charge des patients, il faut faire le diagnostic précocement, afin de proposer des prises en charge personnalisées (ETP) en identifiant les freins et les leviers notamment sur le plan du retentissement psychologique. Ils rapportent les études ayant regardé l'impact du manque de stéroïdes sexuels sur le modelage cérébral. Ils rapportent les études ayant évalué l'impact du retard pubertaire chez les adolescents : diminution de l'estime de soi, isolement social avec un risque augmenté de dépression.
Dzemaili et al, 2017 (564)	Etude longitudinale de cohort Niveau C,4	Données sur qualité de vie, la dépression et la détresse 55 femmes ont été interrogées grâce à : questionnaire d'adhérence au traitement (MMAS) questionnaire de dépression (SDS) questionnaire de perception de la maladie chronique (IPQ-R) texte libre sur leur vision et challenge de vivre avec un hypogonadisme hypogonadotrope L'âge médian de diagnostic était de 20,7 ans. La faible adhérence au traitement était en lien avec des symptômes dépressifs. Elles rapportaient un sentiment d'isolement, de besoin supplémentaire d'information sur la maladie et d'être suivi par des experts.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Le présent PNDP a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Recherche documentaire

Sources consultées	-Medline (PubMed) -Orphanet
Période de recherche	Publications en priorité après 2000, ou auparavant en l'absence de publications récentes
Langues retenues	Anglais, français
Mots clés utilisés	Hypopituitarism, Combined pituitary hormone deficiency, Multiple pituitary hormone deficiency OR Growth hormone deficiency, ACTH deficiency, adrenocorticotrophic corticotrophic deficiency, secondary adrenal insufficiency OR TSH deficiency, central hypothyroidism OR GnRH deficiency, hypogonadotropic hypogonadism OR Diabetes insipidus AND Congenital
Nombre d'études recensées	5 861
Nombre d'études retenues	565

Critères de sélection des articles

Ont été sélectionnés :

- les articles en français et en anglais ;
- publiés dans des revues internationales à comité de lecture ;

- les revues méthodiques, les revues générales, et les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles).

Les articles retenus ont été en priorité des consensus, puis des articles princeps, des études cliniques de bonne qualité méthodologique, des articles de description de cas et en dernier recours des articles de synthèse ou des cas cliniques.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné d'une part par le Pr Rachel Reynaud et le Dr Sarah Castets, Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse HYPO (Marseille), et d'autre part par le Pr Juliane Léger, Centre de référence maladies endocriniennes de la croissance et du développement CRMERCD (Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Albarel Frédérique, Endocrinologie, Marseille
- Dr Amsellem Jessica, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- Pr Bachelot Anne, Endocrinologie, Paris
- Pr Barat Pascal, Endocrinologie pédiatrique, Bordeaux
- Dr Bouligand Jérôme, Génétique moléculaire, Paris
- Dr Briet Claire, Endocrinologie, Angers
- Pr Brue Thierry, Endocrinologie, Marseille
- Pr Carel Jean-Claude, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Dr Castets Sarah, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Dr Cazabat Laure, Endocrinologie, Paris
- Pr Chabbert-Buffet Nathalie, Endocrinologie, Paris
- Pr Christin-maitre Sophie, Endocrinologie, Paris
- Dr Courtillot Carine, Endocrinologie, Paris
- Pr Coutant Régis, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- Dr Cuny Thomas, Endocrinologie, Marseille
- De De Filippo Gianpaolo, Endocrinologie, Paris
- Dr Donadille Bruno, Endocrinologie, Paris
- Dr Illouz Frédéric, Endocrinologie, Angers
- Dr Kipnis Clara, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Léger Juliane, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Martinerie Laetitia, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Mme Pellegrini Isabelle, Psychologie, Marseille
- Pr Reynaud Rachel, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Pr Reznik Yves, Endocrinologie, Caen
- Dr Saveanu Alexandru, Biologie Moléculaire, Marseille
- Dr Teinturier Cécile, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Touraine Philippe, Endocrinologie, Paris
- Pr Vantighem Marie-Christine, Endocrinologie, Lille
- Dr Vergier Julia, Endocrinologie pédiatrique, Marseille

- Dr Villanueva Carine, Endocrinologie pédiatrique, Lyon
- Associations de patients AFDI, Grandir, Surrénales

Groupe de travail multidisciplinaire

- Associations de patients AFDI, Grandir, Surrénales
- Mme Badier Lucie, Psychologue, CHU d'Angers
- Dr Brun Gilles, Neuroradiologie, Marseille
- Dr Bui Quoc Emmanuel, Ophtalmologie, Paris
- Dr Castets Sarah, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Pr Chabrol Brigitte, Neuropédiatrie, Marseille
- Pr Chabbert-Buffet Nathalie, Endocrinologie, Paris
- Dr Derhi Sandrine, pédiatre libérale, Marseille
- Dr Fabre Brue Catherine, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Dr Guillerm Nicolas, Médecin généraliste, Lyon
- Pr Léger Juliane, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Netchine Irène, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Nicolino Marc, Endocrinologie pédiatrique, Lyon
- Pr Raverot Gérald, Endocrinologie, Lyon
- Pr Reynaud Rachel, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Dr Vernus Anne Lise, médecin généraliste, Civrieux-d'Azergues
- Pr Tauber Maité, Endocrinologie pédiatrique, Toulouse
- Pr Tessier Natacha, ORL, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Modalités de concertation des rédacteurs et du groupe de travail multidisciplinaire

Date	Type de réunions	Objectifs
Novembre – décembre 2019	Réunions des coordonateurs	Cadrage du sujet, constitution des groupes de rédacteurs et du groupe de travail multidisciplinaire
Janvier 2020	Visioconférence	Réunion de lancement du PNDS avec consignes aux rédacteurs <i>(crise sanitaire avec mise en pause du projet)</i>

Novembre 2020	Visioconférence	Nouvelle réunion de lancement du PNDS avec consignes aux rédacteurs (sujet, recherche bibliographique, rédaction de l'argumentaire)
Novembre 2020	Visioconférence	Désignation d'un coordonateur au sein de chaque groupe de rédacteur
Novembre 2020 – janvier 2021	Echanges de mails	Envoi des mots clés par chaque groupe de rédacteurs et soutien à la recherche bibliographique
Janvier 2021	Visioconférence	Point d'avancement de la rédaction de l'argumentaire, réponse aux difficultés
Mars 2021	Visioconférence	Point d'avancement de la rédaction de l'argumentaire, réponse aux difficultés
Janvier – mai 2021	Visioconférences, échanges de mails, échanges téléphoniques, réunions présentiels	Rédaction des chapitres de l'argumentaire par les groupes de rédacteurs, relecture par chaque coordonateur, discussion au sein de chaque groupe, puis deuxième relecture par le coordonateur
Janvier – mai 2021	Echanges de mails, visioconférences	Relecture des chapitres de l'argumentaire par les coordonateurs du PNDS
Mai - juin 2021	Echanges de mails, visioconférences	Rédaction du texte du PNDS à partir de l'argumentaire par chaque groupe de rédacteurs.
Août - septembre 2021	Echanges de mails	Relecture du PNDS par le groupe de travail multidisciplinaire, discussions
Septembre 2021	Echanges de mail et visioconférences	Poursuite de la rédaction du PNDS avec l'apport du groupe de travail multidisciplinaire
Juillet-septembre 2021	Echanges de mails, échanges téléphoniques	Rédaction des annexes du PNDS (tableaux de suivi, PAI) et discussions entre les 2 centres coordonateurs
Août-septembre 2021	Echanges de mails	Rédaction de la synthèse pour le médecin traitant et relecture par les coordonateurs du PNDS
Octobre 2021	Echange de mails puis visioconférence	Relecture de la synthèse pour le médecin traitant par médecins généralistes et pédiatres généralistes, discussion des modifications à apporter

Octobre 2021	Mail	Envoi de la dernière version du PNDS au groupe de travail multidisciplinaire
Octobre 2021	Echanges de mails	Commentaires, discussions du groupe de travail multidisciplinaire
Octobre 2021	Visioconférence des coordonateurs	Retour final du groupe de travail sur le texte du PNDS
Octobre 2021	Visioconférence des coordonateurs	Finalisation du texte du PNDS

Références bibliographiques

1. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):R297-317. DOI: 10.1530/EJE-18-0383
2. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021;31(3):387-419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333
3. van Tijn DA, de Vijlder JJM, Verbeeten B, Verkerk PH, Vulmsa T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3350-9. DOI: 10.1210/jc.2004-2444
4. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(6):735-40. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x
5. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990;336(8710):285-8. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91812-o
6. Phillips JA, Cogan JD. Genetic basis of endocrine disease. 6. Molecular basis of familial human growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):11-6. DOI: 10.1210/jcem.78.1.8288694
7. Jullien N, Saveanu A, Vergier J, Marquant E, Quentien MH, Castinetti F, et al. Clinical lessons learned in constitutional hypopituitarism from two decades of experience in a large international cohort. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(2):277-89. DOI: 10.1111/cen.14355
8. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):377-88. DOI: 10.1530/EJE-17-0568
9. Fromantin M, Gineste J, Didier A, Rouvier J. [Impuberism and hypogonadism at induction into military service. Statistical study]. *Probl Actuels Endocrinol Nutr.* 1973;16:179-99.
10. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019;40(2):669-710. DOI: 10.1210/er.2018-00116
11. Deal C, Hasselmann C, Pfäffle RW, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, et al. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):283-92. DOI: 10.1159/000350829
12. van Iersel L, van Santen HM, Zandwijken GRJ, Zwaveling-Soonawala N, Hokken-Koelega ACS, van Trotsenburg ASP. Low FT4 Concentrations around the Start of Recombinant Human Growth Hormone Treatment: Predictor of Congenital

- Structural Hypothalamic-Pituitary Abnormalities? *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):98-107. DOI: 10.1159/000486033
13. Bosch I Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital Hypopituitarism During the Neonatal Period: Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Options, and Outcome. *Front Pediatr.* 2020;8:600962. DOI: 10.3389/fped.2020.600962
 14. Mehta S, Brar PC. Severe, persistent neonatal hypoglycemia as a presenting feature in patients with congenital hypopituitarism: a review of our case series. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(7):767-74. DOI: 10.1515/jpem-2019-0075
 15. Cavarzere P, Biban P, Gaudino R, Perlini S, Sartore L, Chini L, et al. Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(12):1201-9. DOI: 10.1007/s40618-014-0139-9
 16. Atreja G, Bustani P. Congenital hypopituitarism and renal failure. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15 Suppl 3:S253-254. DOI: 10.4103/2230-8210.84879
 17. Sobrier M-L, Maghnie M, Vié-Luton M-P, Secco A, di Iorgi N, Lorini R, et al. Novel HESX1 mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4528-36. DOI: 10.1210/jc.2006-0426
 18. Parks JS. Congenital Hypopituitarism. *Clin Perinatol.* 2018;45(1):75-91. DOI: 10.1016/j.clp.2017.11.001
 19. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2219-26. DOI: 10.1210/jc.2009-2692
 20. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino A-M, Gueydan M, Barlier A, David M, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1323-31. DOI: 10.1210/jc.2004-1300
 21. Braslavsky D, Grinspon RP, Ballerini MG, Bedecarrás P, Loreti 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. DOI: 10.1159/000439051
 22. Alatzoglou KS, Turton JP, Kelberman D, Clayton PE, Mehta A, Buchanan C, et al. Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: genetic screening in a large cohort of patients with congenital isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3191-9. DOI: 10.1210/jc.2008-2783
 23. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(5):225-37. DOI: 10.1159/000491388
 24. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E297-300. DOI: 10.1210/jc.2014-2871

25. García M, Barrio R, García-Lavandeira M, Garcia-Rendueles AR, Escudero A, Díaz-Rodríguez E, et al. The syndrome of central hypothyroidism and macroorchidism: IGSF1 controls TRHR and FSHB expression by differential modulation of pituitary TGFβ and Activin pathways. *Sci Rep*. 2017;7:42937. DOI: 10.1038/srep42937
26. Karges B, LeHeup B, Schoenle E, Castro-Correia C, Fontoura M, Pfäffle R, et al. Compound heterozygous and homozygous mutations of the TSHbeta gene as a cause of congenital central hypothyroidism in Europe. *Horm Res*. 2004;62(3):149-55. DOI: 10.1159/000080071
27. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):363-84. DOI: 10.1210/jc.2013-1891
28. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect*. 2019;8(2):R44-54. DOI: 10.1530/EC-18-0515
29. Naafs JC, Verkerk PH, Fliers E, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Clinical and genetic characteristics of Dutch children with central congenital hypothyroidism, early detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):627-36. DOI: 10.1530/EJE-20-0833
30. Couture C, Saveanu A, Barlier A, Carel JC, Fassnacht M, Flück CE, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):E486-495. DOI: 10.1210/jc.2011-1659
31. Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(6):695-702. DOI: 10.1515/jpem.2007.20.6.695
32. Grammatikopoulos T, Deheragoda M, Strautnieks S, Neves Souza L, Hinds R, Thompson RJ, et al. Reduced Hepatocellular Expression of Canalicular Transport Proteins in Infants with Neonatal Cholestasis and Congenital Hypopituitarism. *J Pediatr*. 2018;200:181-7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.009
33. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):547-64. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
34. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(4):217-23. DOI: 10.4274/Jcrpe.1135
35. 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)*. 2017;87(6):757-66. DOI: 10.1111/cen.13451
36. Martín MG, Lindberg I, Solorzano-Vargas RS, Wang J, Avitzur Y, Bandsma R, et al. Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. *Gastroenterology*. 2013;145(1):138-48. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.03.048

37. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(7):631-45. DOI: 10.1515/jpem.2005.18.7.631
38. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989;321(8):492-6. DOI: 10.1056/NEJM198908243210802
39. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-97. DOI: 10.1159/000452150
40. Scherdel P, Matczak S, Léger J, Martinez-Vinson C, Goulet O, Brauner R, et al. Algorithms to Define Abnormal Growth in Children: External Validation and Head-To-Head Comparison. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):241-9. DOI: 10.1210/jc.2018-00723
41. Camurdan AD, Oz MO, Ilhan MN, Camurdan OM, Sahin F, Beyazova U. Current stretched penile length: cross-sectional study of 1040 healthy Turkish children aged 0 to 5 years. *Urology.* 2007;70(3):572-5. DOI: 10.1016/j.urology.2007.04.051
42. Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res.* 2001;55(6):278-81. DOI: 10.1159/000050013
43. Tomova A, Deepinder F, Robeva R, Lalabonova H, Kumanov P, Agarwal A. Growth and development of male external genitalia: a cross-sectional study of 6200 males aged 0 to 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(12):1152-7. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.223
44. Laitinen E-M, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:41. DOI: 10.1186/1750-1172-6-41
45. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3450-4. DOI: 10.1210/jcem.82.10.4295
46. Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod.* 2017;32(1):147-53. DOI: 10.1093/humrep/dew294
47. Wagner-Mahler K, Kurzenne J-Y, Delattre I, Bérard E, Mas J-C, Bornebush L, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl.* 2011;34(5 Pt 2):e499-510. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01211.x
48. Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M, Bolu E, Bick DP, Kulharya A, et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2006;85(3):706-13. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.044
49. 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. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8395
50. Mosbah H, Bouvattier C, Maione L, Trabado S, De Filippo G, Cartes A, et al. GnRH stimulation testing and serum inhibin B in males: insufficient specificity for discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delay of growth and puberty. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2312-22. DOI: 10.1093/humrep/deaa185
 51. Cheetham T, Baylis PH. Diabetes insipidus in children: pathophysiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs.* 2002;4(12):785-96. DOI: 10.2165/00128072-200204120-00003
 52. Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3426-37. DOI: 10.1210/jc.2012-1981
 53. Hunter JD, Calikoglu AS. Etiological and clinical characteristics of central diabetes insipidus in children: a single center experience. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:3. DOI: 10.1186/s13633-016-0021-y
 54. Larson A, Nokoff NJ, Meeks NJL. Genetic causes of pituitary hormone deficiencies. *Discov Med.* 2015;19(104):175-83.
 55. Leroy C, Karrouz W, Douillard C, Do Cao C, Cortet C, Wémeau J-L, et al. Diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(5-6):496-507. DOI: 10.1016/j.ando.2013.10.002
 56. Majzoub JA, Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4 Suppl 1:60-5.
 57. Dalan R, Chin H, Hoe J, Chen A, Tan H, Boehm BO, et al. Adipsic Diabetes Insipidus-The Challenging Combination of Polyuria and Adipsia: A Case Report and Review of Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:630. DOI: 10.3389/fendo.2019.00630
 58. Djermane A, Elmaleh M, Simon D, Poidvin A, Carel J-C, Léger J. Central Diabetes Insipidus in Infancy With or Without Hypothalamic Adipsic Hypernatremia Syndrome: Early Identification and Outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):635-43. DOI: 10.1210/jc.2015-3108
 59. Eisenberg Y, Frohman LA. ADIPSIC DIABETES INSIPIDUS: A REVIEW. *Endocr Pract.* 2016;22(1):76-83. DOI: 10.4158/EP15940.RA
 60. Doknic M, Gasic V, Stojanovic M, Pavlovic S, Marinkovic S, Miljic D, et al. Hypopituitarism in five PROP1 mutation sibs: long-lasting natural course and the effects of growth hormone replacement introduction in middle adulthood. *Pituitary.* 2020;23(4):400-8. DOI: 10.1007/s11102-020-01049-9
 61. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2551-62. DOI: 10.1056/NEJMra1817346
 62. Barreto VMP, D'Avila JS, Sales NJ, Gonçalves MIR, Seabra JD, Salvatori R, et al. Laryngeal and vocal evaluation in untreated growth hormone deficient adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(1):37-42. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.10.028
 63. Menezes M, Salvatori R, Oliveira CRP, Pereira RMC, Souza AHO, Nobrega LMA, et al. Climacteric in untreated isolated growth hormone deficiency. *Menopause.* 2008;15(4 Pt 1):743-7. DOI: 10.1097/gme.0b013e31815b97d4

64. Monzani ML, Pederzoli S, Volpi L, Magnani E, Diazzi C, Rochira V. Sexual Dysfunction: A Neglected and Overlooked Issue in Adult GH Deficiency: The Management of AGHD Study. *J Endocr Soc.* 2021;5(3):bvab002. DOI: 10.1210/jendso/bvab002
65. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Hum Genet.* 2021;140(1):77-111. DOI: 10.1007/s00439-020-02147-1
66. Bry-Gauillard H, Trabado S, Bouligand J, Sarfati J, Francou B, Salenave S, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(3):158-62. DOI: 10.1016/j.ando.2010.02.024
67. Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, Guizzardi F, Vezzani S, Simoni M, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *European journal of endocrinology. Eur J Endocrinol;* 2018;178(1):23-32. DOI: 10.1530/EJE-17-0065
68. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, Blomberg Jensen M, Petersen JH, Juul A. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1376-85. DOI: 10.1210/jc.2014-3631
69. Salenave S, Chanson P, Bry H, Pugeat M, Cabrol S, Carel JC, et al. Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):758-63. DOI: 10.1210/jc.2007-1168
70. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007;357(9):863-73. DOI: 10.1056/NEJMoa066494
71. Bonomi M, Proverbio MC, Weber G, Chiumello G, Beck-Peccoz P, Persani L. Hyperplastic pituitary gland, high serum glycoprotein hormone alpha-subunit, and variable circulating thyrotropin (TSH) levels as hallmark of central hypothyroidism due to mutations of the TSH beta gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1600-4. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7411
72. Borck G, Topaloglu AK, Korsch E, Martiné U, Wildhardt G, Onenli-Mungan N, et al. Four new cases of congenital secondary hypothyroidism due to a splice site mutation in the thyrotropin-beta gene: phenotypic variability and founder effect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4136-41. DOI: 10.1210/jc.2004-0494
73. Özhan B, Boz Anlaş Ö, Sarıkepe B, Albuz B, Semerci Gündüz N. Congenital Central Hypothyroidism Caused by a Novel Thyroid-Stimulating Hormone-Beta Subunit Gene Mutation in Two Siblings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(3):278-82. DOI: 10.4274/jcrpe.4595
74. Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, Watson PJ, Fairall L, Joustra SD, et al. Mutations in TBL1X Are Associated With Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4564-73. DOI: 10.1210/jc.2016-2531
75. Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, Costanzo D, Antonica F, Dolci C, et al. A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 2009;360(7):731-4. DOI: 10.1056/NEJMc0808557

76. Roche EF, McGowan A, Koulouri O, Turgeon M-O, Nicholas AK, Heffernan E, et al. A novel IGSF1 mutation in a large Irish kindred highlights the need for familial screening in the IGSF1 deficiency syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):813-23. DOI: 10.1111/cen.13827
77. Naafs JC, Marchal JP, Fliers E, Verkerk PH, Luijten MAJ, Boelen A, et al. Cognitive and Motor Outcome in Patients with Early-Detected Central Congenital Hypothyroidism Compared with Siblings. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1231-9. DOI: 10.1210/clinem/dgaa901
78. Andrioli M, Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary*. 2006;9(4):289-95. DOI: 10.1007/s11102-006-0408-5
79. Diederich S, Franzen N-F, Bähr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(6):609-17. DOI: 10.1530/eje.0.1480609
80. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet*. 1998;19(2):155-7. DOI: 10.1038/509
81. Karthikeyan A, Abid N, Sundaram PCB, Shaw NJ, Barrett TG, Högl W, et al. Clinical characteristics and management of cranial diabetes insipidus in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(11-12):1041-6. DOI: 10.1515/jpem-2013-0026
82. Kelberman D, Dattani MT. Septo-optic dysplasia - novel insights into the aetiology. *Horm Res*. 2008;69(5):257-65. DOI: 10.1159/000114856
83. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, Jullien N, Quentien MH, Rochette C, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: An update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174(6):R239-47. DOI: 10.1530/EJE-15-1095
84. Ivars K, Nelson N, Theodorsson A, Theodorsson E, Ström JO, Mörelius E. Development of Salivary Cortisol Circadian Rhythm and Reference Intervals in Full-Term Infants. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129502. DOI: 10.1371/journal.pone.0129502
85. de Zegher F, Vanhole C, Van den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Properties of thyroid-stimulating hormone and cortisol secretion by the human newborn on the day of birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):576-81. DOI: 10.1210/jcem.79.2.8045979
86. Hawkes CP, Grimberg A. Measuring growth hormone and insulin-like growth factor-I in infants: what is normal? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;11(2):126-46.
87. Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Spontaneous hypoglycemia in childhood is accompanied by paradoxically low serum growth hormone and appropriate cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3715-23. DOI: 10.1210/jc.2003-030137
88. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13(4):113-70. DOI: 10.1016/s1096-6374(03)00038-8
89. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.

- 2015;29(5):701-11. DOI: 10.1016/j.beem.2015.06.003
90. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm Res.* 2005;63(1):15-21. DOI: 10.1159/000082456
 91. Kapelari K, Kirchlechner C, Högler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:15. DOI: 10.1186/1472-6823-8-15
 92. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. TSH and FT4 Concentrations in Congenital Central Hypothyroidism and Mild Congenital Thyroidal Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1342-8. DOI: 10.1210/jc.2017-01577
 93. Mörelius E, He H-G, Shorey S. Salivary Cortisol Reactivity in Preterm Infants in Neonatal Intensive Care: An Integrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(3):E337. DOI: 10.3390/ijerph13030337
 94. Kelly A, Tang R, Becker S, Stanley CA. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. *Pediatrics.* 2008;122(3):e522-528. DOI: 10.1542/peds.2008-0806
 95. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(1):1-22. DOI: 10.1016/j.ando.2017.12.001
 96. Korth-Schutz S, Levine LS, New MI. Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(6):1005-13. DOI: 10.1210/jcem-42-6-1005
 97. Coshway LK, Indyk JA, Bowden SA. Repeating ACTH Stimulation Test Is Necessary to Diagnose ACTH Deficiency in Neonatal Hypopituitarism With Initial False Negative Result. *Glob Pediatr Health.* 2014;1:2333794X14563385. DOI: 10.1177/2333794X14563385
 98. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):4092-8. DOI: 10.1210/jc.2006-1079
 99. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J. Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. 1. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest.* 1974;53(3):819-28. DOI: 10.1172/JCI107621
 100. Mehta A, Hindmarsh PC, Dattani MT. An update on the biochemical diagnosis of congenital ACTH insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(3):307-14. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02215.x
 101. Winter JS, Hughes IA, Reyes FI, Faiman C. Pituitary-gonadal relations in infancy: 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(4):679-86. DOI: 10.1210/jcem-42-4-679
 102. Kuiri-Hänninen T, Kallio S, Seuri R, Tyrväinen E, Liakka A, Tapanainen J, et al. Postnatal developmental changes in the pituitary-ovarian axis in preterm

- and term infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3432-9. DOI: 10.1210/jc.2011-1502
103. Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, Turpeinen U, Hämäläinen E, Stenman U-H, et al. Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):98-105. DOI: 10.1210/jc.2010-1359
104. 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 men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):675-81. DOI: 10.1210/jcem.83.2.4603
105. Broeren MAC, Krabbe JG, Boesten LS, Hokken-Koelega ACS, de Rijke YB. Impact of the Choice of IGF-I Assay and Normative Dataset on the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Children. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):181-9. DOI: 10.1159/000493133
106. Maghnie M, Salati B, Bianchi S, Rallo M, Tinelli C, Autelli M, et al. Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone Plus arginine in children and adults with congenital hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1574-9. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7394
107. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):531-5. DOI: 10.1210/jcem.82.2.3750
108. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(2):353-8. DOI: 10.1210/jcem.78.2.7508948
109. Martínez AS, Domené HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, et al. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4168-72. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6928
110. Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):537-41. DOI: 10.1210/jcem.79.2.8045974
111. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, Misra M. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4875-81. DOI: 10.1210/jc.2009-1369
112. Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G. GH/IGF-I regulation in obesity--mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(3):153-60. DOI: 10.1159/000284355
113. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3323-7. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784091
114. Rochiccioli P, Enjaume C, Tauber MT, Pienkowski C. Statistical study of 5473 results of nine pharmacological

- stimulation tests: a proposed weighting index. *Acta Paediatr.* 1993;82(3):245-8. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb12652.x
115. Binder G, Reinehr T, Ibáñez L, Thiele S, Linglart A, Woelfle J, et al. GHD Diagnostics in Europe and the US: An Audit of National Guidelines and Practice. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(3):150-6. DOI: 10.1159/000503783
116. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5696-703. DOI: 10.1210/jc.2003-030943
117. Ma NS, Fink C, Geffner ME, Borchert M. Evolving central hypothyroidism in children with optic nerve hypoplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(1-2):53-8. DOI: 10.1515/jpem.2010.23.1-2.53
118. Giavoli C, Porretti S, Ferrante E, Cappiello V, Ronchi CL, Travaglini P, et al. Recombinant hGH replacement therapy and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in children with GH deficiency: when should we be concerned about the occurrence of central hypothyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(6):806-10. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01892.x
119. Maguire AM, Biesheuvel CJ, Ambler GR, Moore B, McLean M, Cowell CT. Evaluation of adrenal function using the human corticotrophin-releasing hormone test, low dose Synacthen test and 9am cortisol level in children and adolescents with central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(5):683-91. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03100.x
120. Weintrob N, Davidov AS, Becker AS, Israeli G, Oren A, Eyal O. SERUM FREE CORTISOL DURING GLUCAGON STIMULATION TEST IN HEALTHY SHORT-STATURED CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Endocr Pract.* 2018;24(3):288-93. DOI: 10.4158/EP-2017-0132
121. Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST. Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. *Horm Res.* 2003;60(4):191-7. DOI: 10.1159/000073232
122. 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. DOI: 10.1210/jc.2010-1535
123. 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. DOI: 10.1210/jc.2008-0302
124. Adan L, Lechevalier P, Couto-Silva A-C, 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.* 2010;16(11):CR511-517.
125. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM.

- Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4649-54. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7962
126. Rohayem J, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Inhibin B, AMH, but not INSL3, IGF1 or DHEAS support differentiation between constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Andrology.* 2015;3(5):882-7. DOI: 10.1111/andr.12088
127. Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, Ballerini MG, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2811-8. DOI: 10.1210/jc.2009-2732
128. Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, Dewailly D. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(1):23-9. DOI: 10.1530/eje.0.1490023
129. Kauschansky A, Dickerman Z, Phillip M, Weintrob N, Strich D. Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotrophin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotrophin deficiency in boys. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(5):603-7. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01520.x
130. Martin MM, Martin ALA. Constitutional delayed puberty in males and hypogonadotropic hypogonadism: a reliable and cost-effective approach to differential diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(9):909-16. DOI: 10.1515/jpem.2005.18.9.909
131. Bry-Gaillard H, Larrat-Ledoux F, Levaillant J-M, Massin N, Maione L, Beau I, et al. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1102-11. DOI: 10.1210/jc.2016-3799
132. Fenske, Schnyder I, Koch G, Walti C, Pfister M, Kopp P, et al. Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):505-13. DOI: 10.1210/jc.2017-01891
133. Vergier J, Fromonot J, Alvares De Azevedo Macedo A, Godefroy A, Marquant E, Guieu R, et al. Rapid differential diagnosis of diabetes insipidus in a 7-month-old infant: The copeptin approach. *Arch Pediatr.* 2018;25(1):45-7. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.11.010
134. Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, De Sanctis L. Copeptin role in polyuria-polydipsia syndrome differential diagnosis and reference range in paediatric age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):873-9. DOI: 10.1111/cen.13583
135. Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9-10):859-67. DOI: 10.1159/000505548
136. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N*

- Engl J Med. 2018;379(5):428-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1803760
137. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):517-31. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.012
138. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1191-232. DOI: 10.4158/GL-2019-0405
139. Favresse J, Burlacu M-C, Maiter D, Gruson D. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev.* 2018;39(5):830-50. DOI: 10.1210/er.2018-00119
140. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3631-5. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6895
141. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2017;78(6):495-511. DOI: 10.1016/j.ando.2017.10.005
142. Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, Vesper HW, Wierman ME. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1376-87. DOI: 10.1210/jc.2012-3780
143. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AEM, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):705-36. DOI: 10.1016/j.beem.2016.11.008
144. Fink AM, Vidmar S, Kumbula S, Pedreira CC, Kanumakala S, Williams C, et al. Age-related pituitary volumes in prepubertal children with normal endocrine function: volumetric magnetic resonance data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3274-8. DOI: 10.1210/jc.2004-1558
145. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, Scirè G, Cappa M, Boscherini B, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(5):323-30. DOI: 10.1159/000439590
146. Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, Lila AR, Budyal SR, Kasaliwal R, et al. Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2012;15(2):243-50. DOI: 10.1007/s11102-011-0321-4
147. Bar C, Zadro C, Diene G, Oliver I, Pienkowski C, Jouret B, et al. Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142354. DOI: 10.1371/journal.pone.0142354
148. Miyamoto J, Hasegawa Y, Ohnami N, Onigata K, Kinoshita E, Nishi Y, et al. Development of growth hormone and adrenocorticotrophic hormone

- deficiencies in patients with prenatal or perinatal-onset hypothalamic hypopituitarism having invisible or thin pituitary stalk on magnetic resonance imaging. *Endocr J*. 2001;48(3):355-62. DOI: 10.1507/endocrj.48.355
149. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):457-65. DOI: 10.1530/EJE-10-0892
 150. Simon D, Hadjiathanasiou C, Garel C, Czernichow P, Léger J. Phenotypic variability in children with growth hormone deficiency associated with posterior pituitary ectopia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):416-22. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02484.x
 151. Vergier J, Castinetti F, Saveanu A, Girard N, Brue T, Reynaud R. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(5):R199-209. DOI: 10.1530/EJE-19-0168
 152. Dutta P, Bhansali A, Singh P, Rajput R, Bhadada S. Clinico-radiological correlation in childhood hypopituitarism. *Indian Pediatr*. 2010;47(7):615-8. DOI: 10.1007/s13312-010-0135-x
 153. Gelwane G, Garel C, Chevenne D, Armoogum P, Simon D, Czernichow P, et al. Subnormal serum insulin-like growth factor-I levels in young adults with childhood-onset nonacquired growth hormone (GH) deficiency who recover normal gh secretion may indicate less severe but persistent pituitary failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3788-95. DOI: 10.1210/jc.2007-1003
 154. Léger J, Danner S, Simon D, Garel C, Czernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):650-6. DOI: 10.1210/jc.2004-1274
 155. Murray PG, Hague C, Fafoula O, Gleeson H, Patel L, Banerjee I, et al. Likelihood of persistent GH deficiency into late adolescence: relationship to the presence of an ectopic or normally sited posterior pituitary gland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(2):215-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03554.x
 156. Secco A, di Iorgi N, Napoli F, Calandra E, Calcagno A, Ghezzi M, et al. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4195-204. DOI: 10.1210/jc.2009-0602
 157. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1324-8. DOI: 10.1210/jcem.84.4.5614
 158. Hacquart T, Ltaief-Boudrigua A, Jeannerod C, Hannoun S, Raverot G, Pugeat M, et al. Reconsidering olfactory bulb magnetic resonance patterns in Kallmann syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(5):455-61. DOI: 10.1016/j.ando.2016.12.003
 159. Quinton R, Beirne P, Bouloux PM, Stanhope RG, Conway GS. Routine neuroimaging in classical isolated gonadotrophin deficiency is of limited clinical value. *Clin Endocrinol (Oxf)*.

- 2001;54(1):127-9. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01150-3.x
160. Xu C, Cassatella D, van der Sloot AM, Quinton R, Hauschild M, De Geyter C, et al. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants. *Genet Med*. 2018;20(8):872-81. DOI: 10.1038/gim.2017.197
161. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5471-7. DOI: 10.1210/jc.2005-0288
162. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M, Chervin A, Katz D, Miragaya K, et al. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. *Pituitary*. 2013;16(2):270-4. DOI: 10.1007/s11102-012-0416-6
163. Dallago CM, Abech DD, Pereira-Lima JFS, Leães CGS, Batista RL, Trarbach EB, et al. Two cases of Kallmann syndrome associated with empty sella. *Pituitary*. 2008;11(1):109-12. DOI: 10.1007/s11102-007-0043-9
164. Child C, Leger J, Deal C, Benabbad I, Jia N, Blum W. SUN-244 Birth and Perinatal Characteristics of Children with Congenital GH Deficiency (GHD) Due to Abnormal Pituitary Development: Data from a Prospective, Multinational Observational Study. *J Endocr Soc*. 2019;3(Suppl 1):SUN-244. DOI: 10.1210/js.2019-SUN-244
165. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-37. DOI: 10.1159/000491388
166. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):E297-300. DOI: 10.1210/jc.2014-2871
167. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand JA. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;37(1):148-51. DOI: 10.1210/jcem-37-1-148
168. Cassorla FG, Golden SM, Johnsonbaugh RE, Heroman WM, Loriaux DL, Sherins RJ. Testicular volume during early infancy. *J Pediatr*. 1981;99(5):742-3. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80398-8
169. Evers KS, Wellmann S. Arginine Vasopressin and Copeptin in Perinatology. *Front Pediatr*. 2016;4:75. DOI: 10.3389/fped.2016.00075
170. Hussain A, Baier RJ, Mehrem AA, Soylyu H, Fraser D, Elsayed Y. Central Diabetes Insipidus in a Preterm Neonate Unresponsive to Intranasal Desmopressin. *Neonatal Netw*. 2020;39(6):339-46. DOI: 10.1891/0730-0832/11-T-679
171. Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD. Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(3):596-601. DOI: 10.1210/jcem-64-3-596
172. Aimaretti G, Bellone S, Bellone J, Chiabotto P, Baffoni C, Corneli G, et al. Reduction of the pituitary GH releasable pool in short children with GH neurosecretory dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(3):287-93. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.00957.x
173. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, van Trotsenburg ASP, Oostdijk W, Voshol P, et al. Loss-of-function

- mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nat Genet.* 2012;44(12):1375-81. DOI: 10.1038/ng.2453
174. Joustra SD, Schoenmakers N, Persani L, Campi I, Bonomi M, Radetti G, et al. The IGSF1 deficiency syndrome: characteristics of male and female patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4942-52. DOI: 10.1210/jc.2013-2743
175. Nakamura A, Bak B, Silander TLR, Lam J, Hotsubo T, Yorifuji T, et al. Three novel IGSF1 mutations in four Japanese patients with X-linked congenital central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):E1682-1691. DOI: 10.1210/jc.2013-1224
176. Van Hulle S, Craen M, Callewaert B, Joustra S, Oostdijk W, Losekoot M, et al. Delayed Adrenarche may be an Additional Feature of Immunoglobulin Super Family Member 1 Deficiency Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(1):86-91. DOI: 10.4274/jcrpe.2512
177. Heinen CA, Zwaveling-Soonawala N, Fliers E, Turgeon M-O, Bernard DJ, van Trotsenburg ASP. A Novel IGSF1 Mutation in a Boy With Short Stature and Hypercholesterolemia: A Case Report. *J Endocr Soc.* 2017;1(6):731-6. DOI: 10.1210/js.2017-00107
178. Yamaguchi T, Hothubo T, Morikawa S, Nakamura A, Mori T, Tajima T. A Japanese patient with congenital central hypothyroidism caused by a novel IGSF1 mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(3):355-9. DOI: 10.1515/jpem-2017-0144
179. Baquedano MS, Ciaccio M, Dujovne N, Herzovich V, Longueira Y, Warman DM, et al. Two novel mutations of the TSH-beta subunit gene underlying congenital central hypothyroidism undetectable in neonatal TSH screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):E98-103. DOI: 10.1210/jc.2010-0223
180. Pohlenz J, Dumitrescu A, Aumann U, Koch G, Melchior R, Prawitt D, et al. Congenital secondary hypothyroidism caused by exon skipping due to a homozygous donor splice site mutation in the TSHbeta-subunit gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):336-9. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8154
181. García M, González de Buitrago J, Jiménez-Rosés M, Pardo L, Hinkle PM, Moreno JC. Central Hypothyroidism Due to a TRHR Mutation Causing Impaired Ligand Affinity and Transactivation of Gq. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2433-42. DOI: 10.1210/jc.2016-3977
182. Tenenbaum-Rakover Y, Sobrier M-L, Amselem S. A novel POU1F1 mutation (p.Thr168IlefsX7) associated with an early and severe form of combined pituitary hormone deficiency: functional analysis and follow-up from infancy to adulthood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(2):214-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04028.x
183. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):172-82. DOI: 10.1038/nrendo.2011.164
184. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):707-18. DOI: 10.1210/jc.2011-1664
185. Costa-Barbosa FA, Balasubramanian R, Keefe KW, Shaw ND, Al-Tassan N, Plummer L, et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes. *J*

- Clin Endocrinol Metab. 2013;98(5):E943-953. DOI: 10.1210/jc.2012-4116
186. Burt MG, Mangelsdorf BL, Rogers A, Ho JT, Lewis JG, Inder WJ, et al. Free and total plasma cortisol measured by immunoassay and mass spectrometry following ACTH₁₋₂₄ stimulation in the assessment of pituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1883-90. DOI: 10.1210/jc.2012-3576
 187. Böttner A, Kratzsch J, Liebermann S, Keller A, Pfaffle RW, Kiess W, et al. Comparison of adrenal function tests in children--the glucagon stimulation test allows the simultaneous assessment of adrenal function and growth hormone response in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(5):433-42. DOI: 10.1515/jpem.2005.18.5.433
 188. Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, Strakosch CR, Crosbie GV, Walters MM, et al. Adrenocorticotropin stimulation tests in patients with hypothalamic-pituitary disease: low dose, standard high dose and 8-h infusion tests. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(5):625-33. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01389.x
 189. Peechakara S, Bena J, Clarke NJ, McPhaul MJ, Reitz RE, Weil RJ, et al. Total and free cortisol levels during 1 µg, 25 µg, and 250 µg cosyntropin stimulation tests compared to insulin tolerance test: results of a randomized, prospective, pilot study. *Endocrine.* 2017;57(3):388-93. DOI: 10.1007/s12020-017-1371-9
 190. Kamrath C, Boehles H. The low-dose ACTH test does not identify mild insufficiency of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with inadequate stress response. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(11):1097-104. DOI: 10.1515/jpem.2010.174
 191. Maghnie M, Uga E, Temporini F, Di Iorgi N, Secco A, Tinelli C, et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(5):735-41. DOI: 10.1530/eje.1.01911
 192. Weintrob N, Sprecher E, Josefsberg Z, Vardi P, Weininger C, Aurbach-Klipper Y, et al. Combined clonidine-short-ACTH test for the simultaneous assessment of growth hormone reserve and hypothalamic-pituitary-adrenal axis integrity in children. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(1):105-10. DOI: 10.1530/eje.0.1430105
 193. Eyal O, Levin Y, Oren A, Zung A, Rachmiel M, Landau Z, et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency: epidemiology and risk factors. *Eur J Pediatr.* 2019;178(5):731-8. DOI: 10.1007/s00431-019-03348-1
 194. Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, Guizzardi F, Vezzani S, Simoni M, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):23-32. DOI: 10.1530/EJE-17-0065
 195. Prodam F, Caputo M, Mele C, Marzullo P, Aimaretti G. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(2):114-29. DOI: 10.1038/s41574-020-00437-2
 196. Gregory LC, Dattani MT. The Molecular Basis of Congenital Hypopituitarism and Related Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):dgz184. DOI: 10.1210/clinem/dgz184

197. Alba M, Hall CM, Whatmore AJ, Clayton PE, Price DA, Salvatori R. Variability in anterior pituitary size within members of a family with GH deficiency due to a new splice mutation in the GHRH receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(4):470-5. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02003.x
198. França MM, Jorge AAL, Carvalho LRS, Costalonga EF, Vasques GA, Leite CC, et al. Novel heterozygous nonsense *GLI2* mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):E384-391. DOI: 10.1210/jc.2010-1050
199. Riepe FG, Partsch CJ, Blankenstein O, Mönig H, Pfäffle RW, Sippell WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to *PROP1* mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4353-7. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7828
200. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. 2019;394(10198):587-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31255-3
201. Blum WF, Klammt J, Amselem S, Pfäffle HM, Legendre M, Sobrier M-L, et al. Screening a large pediatric cohort with GH deficiency for mutations in genes regulating pituitary development and GH secretion: Frequencies, phenotypes and growth outcomes. *EBioMedicine*. 2018;36:390-400. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.026
202. Binder G, Schnabel D, Reinehr T, Pfäffle R, Dörr H-G, Bettendorf M, et al. Evolving pituitary hormone deficits in primarily isolated GHD: a review and experts' consensus. *Mol Cell Pediatr*. 2020;7(1):16. DOI: 10.1186/s40348-020-00108-2
203. Otto AP, França MM, Correa FA, Costalonga EF, Leite CC, Mendonca BB, et al. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary*. 2015;18(4):561-7. DOI: 10.1007/s11102-014-0610-9
204. Laumonnier F, Ronce N, Hamel BCJ, Thomas P, Lespinasse J, Raynaud M, et al. Transcription factor *SOX3* is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet*. 2002;71(6):1450-5. DOI: 10.1086/344661
205. Arya VB, Raj M, Younes M, Chapman S, Irving M, Kapoor RR, et al. Acromesomelic Dysplasia, Type Maroteaux: Impact of Long-Term (8 Years) High-Dose Growth Hormone Treatment on Growth Velocity and Final Height in 2 Siblings. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(5):335-42. DOI: 10.1159/000511874
206. Fang Q, George AS, Brinkmeier ML, Mortensen AH, Gergics P, Cheung LYM, et al. Genetics of Combined Pituitary Hormone Deficiency: Roadmap into the Genome Era. *Endocr Rev*. 2016;37(6):636-75. DOI: 10.1210/er.2016-1101
207. Brue T, Quentien M-H, Khetchoumian K, Bensa M, Capo-Chichi J-M, Delemer B, et al. Mutations in *NFKB2* and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. *BMC Med Genet*. 2014;15:139. DOI: 10.1186/s12881-014-0139-9
208. Maione L, Dwyer AA, Francou B, Guiochon-Mantel A, Binart N,

- Bouligand J, et al. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):R55-80. DOI: 10.1530/EJE-17-0749
209. Francou B, Paul C, Amazit L, Cartes A, Bouvattier C, Albarel F, et al. Prevalence of KISS1 Receptor mutations in a series of 603 patients with normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism and characterization of novel mutations: a single-centre study. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1363-74. DOI: 10.1093/humrep/dew073
210. Correa FA, Nakaguma M, Madeira JLO, Nishi MY, Abrão MG, Jorge AAL, et al. Combined pituitary hormone deficiency caused by PROP1 mutations: update 20 years post-discovery. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(2):167-74. DOI: 10.20945/2359-3997000000139
211. Bear KA, Solomon BD, Antonini S, Arnhold IJP, França MM, Gerkes EH, et al. Pathogenic mutations in GLI2 cause a specific phenotype that is distinct from holoprosencephaly. *J Med Genet.* 2014;51(6):413-8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-102249
212. França MM, Jorge AAL, Carvalho LRS, Costalonga EF, Otto AP, Correa FA, et al. Relatively high frequency of non-synonymous GLI2 variants in patients with congenital hypopituitarism without holoprosencephaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):551-7. DOI: 10.1111/cen.12044
213. Nakaguma M, Correa FA, Santana LS, Benedetti AFF, Perez RV, Huayllas MKP, et al. Genetic diagnosis of congenital hypopituitarism by a target gene panel: novel pathogenic variants in GLI2, OTX2 and GHRHR. *Endocr Connect.* 2019;8(5):590-5. DOI: 10.1530/EC-19-0085
214. Erbaş İM, Paketçi A, Acar S, Kotan LD, Demir K, Abacı A, et al. A nonsense variant in FGFR1: a rare cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(12):1613-5. DOI: 10.1515/jpem-2020-0029
215. Raivio T, Avbelj M, McCabe MJ, Romero CJ, Dwyer AA, Tommiska J, et al. Genetic Overlap in Kallmann Syndrome, Combined Pituitary Hormone Deficiency, and Septo-Optic Dysplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(4):E694-9. DOI: 10.1210/jc.2011-2938
216. Reynaud R, Jayakody SA, Monnier C, Saveanu A, Bouligand J, Guedj A-M, et al. PROKR2 Variants in Multiple Hypopituitarism with Pituitary Stalk Interruption. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(6):E1068-73. DOI: 10.1210/jc.2011-3056
217. McCormack SE, Li D, Kim YJ, Lee JY, Kim S-H, Rapaport R, et al. Digenic Inheritance of PROKR2 and WDR11 Mutations in Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2501-7. DOI: 10.1210/jc.2017-00332
218. Bertko E, Klammt J, Dusatkova P, Bahceci M, Gonc N, Ten Have L, et al. Combined pituitary hormone deficiency due to gross deletions in the POU1F1 (PIT-1) and PROP1 genes. *J Hum Genet.* 2017;62(8):755-62. DOI: 10.1038/jhg.2017.34
219. Brauner R, Bignon-Topalovic J, Bashamboo A, McElreavey K. Pituitary stalk interruption syndrome is characterized by genetic heterogeneity.

- PLoS One. 2020;15(12):e0242358. DOI: 10.1371/journal.pone.0242358
220. Fang X, Zhang Y, Cai J, Lu T, Hu J, Yuan F, et al. Identification of novel candidate pathogenic genes in pituitary stalk interruption syndrome by whole-exome sequencing. *J Cell Mol Med.* 2020;24(20):11703-17. DOI: 10.1111/jcmm.15781
221. Kinjo K, Nagasaki K, Muroya K, Suzuki E, Ishiwata K, Nakabayashi K, et al. Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency. *Sci Rep.* 2020;10(1):10985. DOI: 10.1038/s41598-020-67715-x
222. Rodríguez-Contreras FJ, Marbán-Calzón M, Vallespín E, Del Pozo Á, Solís-López M, Lobato-Vidal N, et al. Loss of function BMP4 mutation supports the implication of the BMP/TGF- β pathway in the etiology of combined pituitary hormone deficiency. *Am J Med Genet A.* 2019;179(8):1591-7. DOI: 10.1002/ajmg.a.61201
223. Bean LJH, Funke B, Carlston CM, Gannon JL, Kantarci S, Krock BL, et al. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report-a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(3):453-61. DOI: 10.1038/s41436-019-0666-z
224. [En ligne]. Article R163-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [cité le 1 novembre 2021]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043912153/2021-08-07/
225. [En ligne]. Ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception (Formulaire 12708*02) [cité le 1 novembre 2021]. Disponible: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R2120>
226. FIT Genotonorm https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/genotonorm_2013_fit.pdf. [En ligne]. [cité le 1 novembre 2021].
227. FIT Norditropine <https://www.novonordisk.fr/content/dam/nncorp/fr/fr/our-products/documents/norditropine/NovoNordisk-FIT-Norditropine.pdf>. [En ligne]. [cité le 1 novembre 2021].
228. FIT Nutropinaq https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/nutropinaq_2013_fit.pdf. [En ligne]. [cité le 1 novembre 2021].
229. FIT Omnitrope https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/omnitrope_2013_fit.pdf. [En ligne]. [cité le 1 novembre 2021].
230. FIT Saizen https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/saizen_2013_fit.pdf. [En ligne]. [cité le 1 novembre 2021].
231. FIT Umatrope https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/umatrope_2013_fit.pdf. [En ligne]. [cité le 1 novembre 2021].
232. FIT Zomacton https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/zomacton_2013_fit.pdf. [En ligne]. [cité le 1 novembre 2021].
233. Notice à destination du médecin pour remplir le protocole de soins <https://www.ameli.fr/sites/default/files/formulaires/213/s3501.pdf>. [En ligne]. [cité le 1 novembre 2021].
234. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Infancy growth pattern related to growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(3):385-91. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10665.x
235. Zucchini S, Pirazzoli P, Baronio F, Gennari M, Bal MO, Balsamo A, et al. Effect on adult height of pubertal

- growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4271-6. DOI: 10.1210/jc.2006-0383
236. Trivin C, Gluckman E, Leblanc T, Cousin M-N, Soulier J, Brauner R. Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia. *Growth Horm IGF Res.* 2007;17(2):122-9. DOI: 10.1016/j.ghir.2006.12.007
237. Petryk A, Kanakatti Shankar R, Giri N, Hollenberg AN, Rutter MM, Nathan B, et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):803-11. DOI: 10.1210/jc.2014-4357
238. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shalet SM. Growth hormone replacement and the risk of malignancy in children with neurofibromatosis. *J Pediatr.* 1998;133(2):201-5. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70245-8
239. [En ligne]. Welcome to iGRO | iGRO Hub [cité le 1 novembre 2021]. Disponible: <https://igro-gh.com/>
240. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):352-7. DOI: 10.1210/jc.2007-1581
241. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev.* 2014;35(3):376-432. DOI: 10.1210/er.2013-1067
242. Warmuz-Stangierska I, Gołąb M, Stangierski A, Kałużna M, Rak E, Nowocień T, et al. Cognitive function in patients with childhood-onset combined pituitary hormone deficiency not treated with growth hormone. *J Med Sci.* 2016;85(3):178-84. DOI: 10.20883/jms.2016.116
243. Webb EA, O'Reilly MA, Clayden JD, Seunarine KK, Chong WK, Dale N, et al. Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition. *Brain.* 2012;135(Pt 1):216-27. DOI: 10.1093/brain/awr305
244. Zhang F, Hua B, Wang T, Wang M, Ding ZX, Ding J-R. Abnormal amplitude of spontaneous low-frequency fluctuation in children with growth hormone deficiency: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2021;742:135546. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135546
245. Arwert LI, Veltman DJ, Deijen JB, van Dam PS, Drent ML. Effects of growth hormone substitution therapy on cognitive functioning in growth hormone deficient patients: a functional MRI study. *Neuroendocrinology.* 2006;83(1):12-9. DOI: 10.1159/000093337
246. Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, Tuvemo T, Albertsson-Wikland K. Growth Hormone Treatment Improves Cognitive Function in Short Children with Growth Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2015; DOI: 10.1159/000375529
247. Sathivageeswaran M, Burman P, Lawrence D, Harris AG, Falleti MG, Maruff P, et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(4):439-47. DOI: 10.1530/eje.1.02346
248. Léger J, Mohamed D, Dos Santos S, Ben Azoun M, Zénaty D, Simon D, et

- al. Impact of the underlying etiology of growth hormone deficiency on serum IGF-I SDS levels during GH treatment in children. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):267-76. DOI: 10.1530/EJE-17-0215
249. Albertsson-Wikland K, Kriström B, Lundberg E, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, et al. Growth hormone dose-dependent pubertal growth: a randomized trial in short children with low growth hormone secretion. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(3):158-70. DOI: 10.1159/000363106
250. Coelho R, Brook CGD, Preece MA, Stanhope RG, Dattani MT, Hindmarsh PC. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2008;70(2):85-8. DOI: 10.1159/000139149
251. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3653-60. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6906
252. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1075-9. DOI: 10.1210/jcem.83.4.4703
253. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res*. 1996;39(2):295-302. DOI: 10.1203/00006450-199602000-00018
254. Kipnis, Kipnis, Kipnis. En préparation. 2021;
255. Bechtold S, Bachmann S, Putzker S, Dalla Pozza R, Schwarz HP. Early changes in body composition after cessation of growth hormone therapy in childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Densitom*. 2011;14(4):471-7. DOI: 10.1016/j.jocd.2011.05.001
256. Berberoğlu M, Sıklar Z, Darendeliler F, Poyrazoğlu S, Darcan S, Işgüven P, et al. Evaluation of permanent growth hormone deficiency (GHD) in young adults with childhood onset GHD: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(1):30-7. DOI: 10.4008/jcrpe.v1i1.7
257. Boot AM, van der Sluis IM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density and body composition in adolescents with childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2009;71(6):364-71. DOI: 10.1159/000223422
258. Braz AF, Costalonga EF, Trarbach EB, Scalco RC, Malaquias AC, Guerra-Junior G, et al. Genetic predictors of long-term response to growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency and Turner syndrome: the influence of a SOCS2 polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1808-1813. DOI: 10.1210/jc.2014-1744
259. Cacciari E, Zucchini S, Cicognani A, Pirazzoli P, Balsamo A, Salardi S, et al. Birth weight affects final height in patients treated for growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(6):733-9. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00875.x
260. Carel J-C, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for

- idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ*. 2002;325(7355):70. DOI: 10.1136/bmj.325.7355.70
261. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Campos A, et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:145-56. DOI: 10.1159/000348540
262. Chipman JJ, Hicks JR, Holcombe JH, Draper MW. Approaching final height in children treated for growth hormone deficiency. *Horm Res*. 1995;43(4):129-31. DOI: 10.1159/000184257
263. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2011;76 Suppl 1:42-6. DOI: 10.1159/000329161
264. Deillon E, Hauschild M, Faouzi M, Stoppa-Vaucher S, Elowe-Gruau E, Dwyer A, et al. Natural history of growth hormone deficiency in a pediatric cohort. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):252-61. DOI: 10.1159/000369392
265. de Ridder MAJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):925-31. DOI: 10.1210/jc.2006-1259
266. Fors H, Bjarnason R, Wirént L, Albertsson-Wikland K, Bosaeust L, Bengtsson BA, et al. Currently used growth-promoting treatment of children results in normal bone mass and density. A prospective trial of discontinuing growth hormone treatment in adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(5):617-24. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01386.x
267. Fujieda K, Tanaka T, Takano K, Chihara K, Seino Y, Irie M, et al. Adult height after growth hormone treatment in Japanese children with idiopathic growth hormone deficiency: analysis from the KIGS Japan database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7-8):457-62. DOI: 10.1515/jpem.2011.212
268. Hilczer M, Smyczyńska J, Stawerska R, Lewiński A. Effects of one-year low-dose growth hormone (GH) therapy on body composition, lipid profile and carbohydrate metabolism in young adults with childhood-onset severe GH deficiency confirmed after completion of growth promotion. *Endokrynol Pol*. 2008;59(4):292-300.
269. Howard SR, Butler GE. An analysis of the clinical and cost effectiveness of growth hormone replacement therapy before and during puberty: should we increase the dose? *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):75-82. DOI: 10.1159/000346687
270. Jorge AAL, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJP. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):1076-80. DOI: 10.1210/jc.2005-2005
271. Karavanaki K, Kontaxaki C, Maniati-Christidi M, Petrou V, Dacou-Voutetakis C. Growth response, pubertal growth and final height in Greek children with growth hormone (GH) deficiency on long-term GH

- therapy and factors affecting outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(4):397-405. DOI: 10.1515/jpem.2001.14.4.397
272. Louvel M, Marcu M, Trivin C, Souberbielle J-C, Brauner R. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency: comparison of pituitary stalk interruption syndrome and transient GH deficiency. *BMC Pediatr.* 2009;9:29. DOI: 10.1186/1471-2431-9-29
273. Miletta MC, Scheidegger UA, Giordano M, Bozzola M, Pagani S, Bona G, et al. Association of the (CA)_n repeat polymorphism of insulin-like growth factor-I and -202 A/C IGF-binding protein-3 promoter polymorphism with adult height in patients with severe growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(5):683-90. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04267.x
274. Parker KL, Hunold JJ, Blethen SL. Septo-optic dysplasia/optic nerve hypoplasia: data from the National Cooperative Growth Study (NCGS). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 2:697-700. DOI: 10.1515/jpem.2002.15.s2.697
275. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res.* 2007;68(5):236-43. DOI: 10.1159/000101427
276. Radetti G, di Iorgi N, Paganini C, Gastaldi R, Napoli F, Lorini R, et al. The advantage of measuring spontaneous growth hormone (GH) secretion compared with the insulin tolerance test in the diagnosis of GH deficiency in young adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(1):78-84. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02842.x
277. Reiter EO, Lindberg A, Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Cowell CT, et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 1):68-73. DOI: 10.1159/000071229
278. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047-54. DOI: 10.1210/jc.2005-2284
279. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2338-44. DOI: 10.1210/jc.2008-2094
280. Root AW, Dana K, Lippe B. Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near-adult height: patterns of growth. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(4):276-83. DOI: 10.1159/000322881
281. Ross JL, Lee PA, Gut R, Germak J. Increased height standard deviation scores in response to growth hormone therapy to near-adult height in older children with delayed skeletal maturation: results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):1. DOI: 10.1186/1687-9856-2015-1
282. Smyczyńska J, Stawerska R, Lewiński A, Hilczer M. Incidence and predictors of persistent growth hormone deficiency (GHD) in patients with

- isolated, childhood-onset GHD. *Endokrynol Pol.* 2014;65(5):334-41. DOI: 10.5603/EP.2014.0046
283. Sommer G, Gianinazzi ME, Kuonen R, Bohlius J, l'Allemand D, Hauschild M, et al. Health-Related Quality of Life of Young Adults Treated with Recombinant Human Growth Hormone during Childhood. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140944. DOI: 10.1371/journal.pone.0140944
284. Straetemans S, De Schepper J, Thomas M, Verlinde F, Rooman R, BESPEED. Validation of Prediction Models for Near Adult Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency Treated with Growth Hormone: A Belgian Registry Study. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(3):161-8. DOI: 10.1159/000448553
285. Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, Craen M, De Schepper J, de Zegher F, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res.* 2001;55(2):88-94. DOI: 10.1159/000049976
286. Van den Broeck J, Arends N, Hokken-Koelega A. Growth response to recombinant human growth hormone (GH) in children with idiopathic growth retardation by level of maximum GH peak during GH stimulation tests. *Horm Res.* 2000;53(6):267-73. DOI: 10.1159/000053182
287. Vedin AM, Karlsson H, Fink C, Borchert M, Geffner ME. Presenting features and long-term effects of growth hormone treatment of children with optic nerve hypoplasia/septo-optic dysplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):17. DOI: 10.1186/1687-9856-2011-17
288. Zucchini S, Wasniewska M, Cisternino M, Salerno M, Iughetti L, Maghnie M, et al. Adult height in children with short stature and idiopathic delayed puberty after different management. *Eur J Pediatr.* 2008;167(6):677-81. DOI: 10.1007/s00431-007-0576-y
289. Bannink EMN, van Pareren YK, Theunissen NCM, Raat H, Mulder PGM, Hokken-Koelega ACS. Quality of life in adolescents born small for gestational age: does growth hormone make a difference? *Horm Res.* 2005;64(4):166-74. DOI: 10.1159/000088792
290. Carel J-C, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Léger J, et al. Quality of life determinants in young women with turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1992-7. DOI: 10.1210/jc.2004-1395
291. Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(3):407-12. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02901.x
292. Coste J, Pouchot J, Carel J-C. Height and health-related quality of life: a nationwide population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3231-9. DOI: 10.1210/jc.2012-1543
293. Mo D, Blum WF, Rosilio M, Webb SM, Qi R, Strasburger CJ. Ten-year change in quality of life in adults on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: an analysis of the hypopituitary control and complications study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4581-8. DOI: 10.1210/jc.2014-2892

294. Sandberg DE, Colman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res.* 2005;63(6):275-83. DOI: 10.1159/000086593
295. Song KC, Jin SL, Kwon AR, Chae HW, Ahn JM, Kim DH, et al. Etiologies and characteristics of children with chief complaint of short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(1):34-9. DOI: 10.6065/apem.2015.20.1.34
296. Gardner M, Boshart ML, Yeguez CE, Desai KM, Sandberg DE. Coming Up Short: Risks of Bias in Assessing Psychological Outcomes in Growth Hormone Therapy for Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):23-30. DOI: 10.1210/jc.2015-3256
297. van Bunderen CC, Olsson DS. Growth hormone deficiency and replacement therapy in adults: Impact on survival. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(1):125-33. DOI: 10.1007/s11154-020-09599-w
298. Stochholm K, Berglund A, Juul S, Gravholt CH, Christiansen JS. Socioeconomic factors do not but GH treatment does affect mortality in adult-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4141-8. DOI: 10.1210/jc.2014-1814
299. Bartke A, Darcy J. GH and ageing: Pitfalls and new insights. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(1):113-25. DOI: 10.1016/j.beem.2017.02.005
300. Brown-Borg HM. The somatotrophic axis and longevity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309(6):E503-510. DOI: 10.1152/ajpendo.00262.2015
301. Krzysnik C, Grgurić S, Cvijović K, Laron Z. Longevity of the hypopituitary patients from the island Krk: a follow-up study. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7(4):357-62.
302. Doga M, Bonadonna S, Gola M, Solerte SB, Amato G, Carella C, et al. Current guidelines for adult GH replacement. *Rev Endocr Metab Disord.* 2005;6(1):63-70. DOI: 10.1007/s11154-005-5226-y
303. Alexandraki KI, Grossman A. Management of Hypopituitarism. *J Clin Med.* 2019;8(12):E2153. DOI: 10.3390/jcm8122153
304. Fliseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-921. DOI: 10.1210/jc.2016-2118
305. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1621-34. DOI: 10.1210/jc.2005-2227
306. Kann PH, Bergmann S, Stalla GK, Dimopoulou C, Weber MM, Pedersen BT, et al. Gender-, age- and time-dependent dosing of growth hormone in adults - real-world data from a decade of clinical practice in Germany. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(7):564-9. DOI: 10.1080/09513590.2017.1296130
307. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1587-609. DOI: 10.1210/jc.2011-0179

308. Martel-Duguech LM, Jorgensen JOL, Korbonits M, Johannsson G, Webb SM, Amadidou F, et al. ESE audit on management of Adult Growth Hormone Deficiency in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2020;EJE-20-1180.R1. DOI: 10.1530/EJE-20-1180
309. Albarel F, Pellegrini I, Rahabi H, Baccou C, Gonin L, Rochette C, et al. Evaluation of an individualized education program in pituitary diseases: a pilot study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(6):551-9. DOI: 10.1530/EJE-20-0652
310. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Unger N, Streetz-van der Werf C, Karges W, Schilbach K, et al. Motivation for and adherence to growth hormone replacement therapy in adults with hypopituitarism: the patients' perspective. *Pituitary.* 2020;23(5):479-87. DOI: 10.1007/s11102-020-01046-y
311. Lee JK, Zhu Y-S, Cordero JJ, Cai L-Q, Labour I, Herrera C, et al. Long-term growth hormone therapy in adulthood results in significant linear growth in siblings with a PROP-1 gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4850-6. DOI: 10.1210/jc.2003-031816
312. Agha A, Monson JP. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone - IGF-1 axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(4):459-65. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02763.x
313. Fierro G, Hoffman AR. Treatment of the adult growth hormone deficiency syndrome with growth hormone: What are the implications for other hormone replacement therapies for hypopituitarism? *Growth Horm IGF Res.* 2020;52:101316. DOI: 10.1016/j.ghir.2020.101316
314. Crone J, Pfäffle R, Stobbe H, Prayer D, Gomez I, Frisch H. Familial combined pituitary hormone deficiency caused by PROP-1 gene mutation. Growth patterns and MRI studies in untreated subjects. *Horm Res.* 2002;57(3-4):120-6. DOI: 10.1159/000057962
315. Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezène F, et al. PROP1 gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4529-35. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7811
316. Sävendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGHe cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):683-92. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30163-7
317. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028
318. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4115-22. DOI: 10.1210/jc.2007-0297
319. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2012;97(9):3068-78. DOI: 10.1210/jc.2012-1616
320. Hirata Y, Fukuoka H, Iguchi G, Iwahashi Y, Fujita Y, Hari Y, et al. Median-lower normal levels of serum thyroxine are associated with low triiodothyronine levels and body temperature in patients with central hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):247-56. DOI: 10.1530/EJE-15-0130
321. Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr A-M, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D, et al. Mean High-Dose L-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1459-69. DOI: 10.1210/jc.2017-01937
322. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):924-9. DOI: 10.1210/jcem.84.3.5553
323. Klose M, Marina D, Hartoft-Nielsen M-L, Klefter O, Gavan V, Hilsted L, et al. Central hypothyroidism and its replacement have a significant influence on cardiovascular risk factors in adult hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3802-10. DOI: 10.1210/jc.2013-1610
324. Goichot B, Raverot V, Klein M, Vija Racaru L, Abeillon-du Payrat J, Lairez O, et al. Management of thyroid dysfunctions in the elderly. French Endocrine Society consensus 2019 guidelines. Short version. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(5):511-5. DOI: 10.1016/j.ando.2020.05.002
325. Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(9):823-7. DOI: 10.1089/105072502760339406
326. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(2):175-87. DOI: 10.1016/j.beem.2013.05.008
327. Beck-Peccoz P. Treatment of central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):671-2. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04037.x
328. Zeni D, Rissetti G, Ongaratti B, Pereira-Lima JF, Rech CGSL, Oliveira M da C. EVALUATION OF TREATMENT OF CENTRAL HYPOTHYROIDISM VERSUS PRIMARY HYPOTHYROIDISM IN RELATION TO LEVOTHYROXINE REPLACEMENT DOSE. *Endocr Pract*. 2019;25(7):663-8. DOI: 10.4158/EP-2018-0533
329. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):1-8. DOI: 10.1530/eje.0.1500001
330. Carrozza V, Csako G, Yanovski JA, Skarulis MC, Nieman L, Wesley R, et al. Levothyroxine replacement therapy in central hypothyroidism: a practice report. *Pharmacotherapy*. 1999;19(3):349-55. DOI: 10.1592/phco.19.4.349.30940
331. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):3122-7. DOI: 10.1210/jc.2004-2465

332. Kuirri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73-80. DOI: 10.1159/000362414
333. Bougnères P, François M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, et al. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2202-5. DOI: 10.1210/jc.2008-0121
334. Kohva E, Huopio H, Hietamäki J, Hero M, Miettinen PJ, Raivio T. Treatment of gonadotropin deficiency during the first year of life: long-term observation and outcome in five boys. *Hum Reprod.* 2019;34(5):863-71. DOI: 10.1093/humrep/dez040
335. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(1):75-9. DOI: 10.1530/eje.0.1460075
336. Papadimitriou DT, Chrysis D, Nyktari G, Zoupanos G, Liakou E, Papadimitriou A, et al. Replacement of Male Mini-Puberty. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1275-82. DOI: 10.1210/js.2019-00083
337. 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. DOI: 10.1159/000454861
338. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H, Crowley WF. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4128-36. DOI: 10.1210/jc.2002-020518
339. Folsom LJ, Slaven JE, Nabhan ZM, Eugster EA. CHARACTERIZATION OF SPONTANEOUS AND INDUCED PUBERTY IN GIRLS WITH TURNER SYNDROME. *Endocr Pract.* 2017;23(7):768-74. DOI: 10.4158/EP161738.OR
340. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1790-803. DOI: 10.1210/jc.2017-02183
341. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-70. DOI: 10.1530/EJE-17-0430
342. Ankarberg-Lindgren C, Gawlik A, Kriström B, Mazzanti L, Ruijgrok EJ, Sas TCJ. Estradiol matrix patches for pubertal induction: stability of cut pieces at different temperatures. *Endocr Connect.* 2019;8(4):360-6. DOI: 10.1530/EC-19-0025
343. Reinehr T, Lindberg A, Toschke C, Cara J, Chrysis D, Camacho-Hübner C. Weight gain in Turner Syndrome: association to puberty induction? - longitudinal analysis of KIGS data. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(1):85-91. DOI: 10.1111/cen.13044
344. Shifren JL, Gass MLS, NAMS. Recommendations for Clinical Care of

- Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014;21(10):1038-62. DOI: 10.1097/GME.0000000000000319
345. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):R229-239. DOI: 10.1530/EJE-13-0894
346. Aydogan U, Aydogdu A, Akbulut H, Sonmez A, Yuksel S, Basaran Y, et al. Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions. *Endocr J*. 2012;59(12):1099-105. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0134
347. Graber JA, Seeley JR, Brooks-Gunn J, Lewinsohn PM. Is pubertal timing associated with psychopathology in young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(6):718-26. DOI: 10.1097/01.chi.0000120022.14101.11
348. Varimo T, Hero M, Laitinen E-M, Sintonen H, Raivio T. Health-related quality of life in male patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):141-3. DOI: 10.1111/cen.12701
349. Pazderska A, Mamoojee Y, Artham S, Miller M, Ball SG, Cheetham T, et al. Safety and tolerability of one-year intramuscular testosterone regime to induce puberty in older men with CHH. *Endocr Connect*. 2018;7(1):133-8. DOI: 10.1530/EC-17-0241
350. Shiraishi K, Oka S, Matsuyama H. Assessment of quality of life during gonadotrophin treatment for male hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):259-65. DOI: 10.1111/cen.12435
351. Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, Kliesch S, Zitzmann M, "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group". Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1):75-87. DOI: 10.1111/cen.13164
352. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1790-1795. DOI: 10.1210/jc.2013-2518
353. Raivio T, Wikström AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1):105-11. DOI: 10.1530/eje.1.02315
354. Liu PY, Baker HWG, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):801-8. DOI: 10.1210/jc.2008-1648
355. Zacharin M, Sabin MA, Nair VV, Dabadghao P, Dagabdhao P. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis.

- Fertil Steril. 2012;98(4):836-42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.022
356. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2560-75. DOI: 10.1210/jc.2009-2575
357. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2670-7. DOI: 10.1210/jcem.85.8.6731
358. Schaison G, Young J, Pholsena M, Nahoul K, Couzinet B. Failure of combined follicle-stimulating hormone-testosterone administration to initiate and/or maintain spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1545-9. DOI: 10.1210/jcem.77.6.8263139
359. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology.* 2014;2(6):794-808. DOI: 10.1111/andr.262
360. Padrón RS, Wischusen J, Hudson B, Burger HG, de Kretser DM. Prolonged biphasic response of plasma testosterone to single intramuscular injections of human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(6):1100-4. DOI: 10.1210/jcem-50-6-1100
361. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(1):91-103. DOI: 10.1016/j.beem.2014.10.005
362. Trsinar B, Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol.* 2009;27(4):513-9. DOI: 10.1007/s00345-009-0406-0
363. Prior M, Stewart J, McEleny K, Dwyer AA, Quinton R. Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(6):712-8. DOI: 10.1111/cen.13850
364. Cailleux-Bounacer A, Reznik Y, Cauliez B, Menard JF, Duparc C, Kuhn JM. Evaluation of endocrine testing of Leydig cell function using extractive and recombinant human chorionic gonadotropin and different doses of recombinant human LH in normal men. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):171-8. DOI: 10.1530/EJE-07-0876
365. Liu PY, Gebiski VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM, Handelsman DJ. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod.* 2002;17(3):625-33. DOI: 10.1093/humrep/17.3.625
366. Sarfati J, Bouvattier C, Bry-Gauillard H, Cartes A, Bouligand J, Young J. Kallmann syndrome with FGFR1 and KAL1 mutations detected during fetal life. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:71. DOI: 10.1186/s13023-015-0287-9
367. Lambert A-S, Bougneres P. Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:13. DOI: 10.1186/s13633-016-0031-9
368. Delemarre-van de Waal HA. Environmental factors influencing growth and pubertal development. *Environ Health Perspect.* 1993;101 Suppl 2:39-44. DOI: 10.1289/ehp.93101s239

369. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009;92(2):594-604. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1720
370. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ, American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract*. 2002;8(6):440-56.
371. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383(9935):2152-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0
372. Buchanan CR, Preece MA, Milner RD. Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jakob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United Kingdom. *BMJ*. 1991;302(6780):824-8. DOI: 10.1136/bmj.302.6780.824
373. Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr*. 2004;144(4):430-6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.12.036
374. Taback SP, Dean HJ. Mortality in Canadian children with growth hormone (GH) deficiency receiving GH therapy 1967-1992. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(5):1693-6. DOI: 10.1210/jcem.81.5.8626817
375. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):407-16. DOI: 10.1210/jc.2014-3191
376. Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol*. 2001;169(1):65-70. DOI: 10.1677/joe.0.1690065
377. Derendorf H, Möllmann H, Barth J, Möllmann C, Tunn S, Krieg M. Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. *J Clin Pharmacol*. 1991;31(5):473-6. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb01906.x
378. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M, Øksnes M. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):619-26. DOI: 10.1530/EJE-14-1114
379. Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, Darzy K, Shalet S, Tucker GT, et al. Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):130-5. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03011.x
380. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr*. 1990;117(6):892-6. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80128-3
381. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity

- and death in childhood. *Pediatrics*. 2007;119(2):e484-494. DOI: 10.1542/peds.2006-1612
382. Zueger T, Kirchner P, Herren C, Fischli S, Zwahlen M, Christ E, et al. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):E1938-1942. DOI: 10.1210/jc.2012-2432
383. Behan L-A, Kelleher G, Hannon MJ, Brady JJ, Rogers B, Tormey W, et al. Low-dose hydrocortisone replacement therapy is associated with improved bone remodelling balance in hypopituitary male patients. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(1):141-50. DOI: 10.1530/EJE-13-0596
384. Schulz J, Frey KR, Cooper MS, Zopf K, Ventz M, Diederich S, et al. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(4):531-8. DOI: 10.1530/EJE-15-1096
385. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Decker O, Allolio B, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):297-304. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03596.x
386. Ragnarsson O, Mattsson AF, Monson JP, Filipsson Nyström H, Åkerblad A-C, Kołtowska-Häggström M, et al. The relationship between glucocorticoid replacement and quality of life in 2737 hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):571-9. DOI: 10.1530/EJE-14-0397
387. Maguire AM, Ambler GR, Moore B, McLean M, Falletti MG, Cowell CT. Prolonged hypocortisolemia in hydrocortisone replacement regimens in adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Pediatrics*. 2007;120(1):e164-171. DOI: 10.1542/peds.2006-2558
388. DeVile CJ, Stanhope R. Hydrocortisone replacement therapy in children and adolescents with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):37-41. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.2101025.x
389. Rousseau E, Joubert M, Trzepla G, Parianti JJ, Freret T, Vanthygem MC, et al. Usefulness of Time-Point Serum Cortisol and ACTH Measurements for the Adjustment of Glucocorticoid Replacement in Adrenal Insufficiency. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135975. DOI: 10.1371/journal.pone.0135975
390. Simon N, Castinetti F, Ouliac F, Lesavre N, Brue T, Oliver C. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(7):455-63. DOI: 10.2165/11531290-000000000-00000
391. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):384-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02473.x
392. Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(6):535-43. DOI: 10.1016/j.ando.2017.10.008
393. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):147-54. DOI: 10.1530/EJE-12-1057

394. Chanson P, Salenave S. Treatment of neurogenic diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72(6):496-9. DOI: 10.1016/j.ando.2011.09.001
395. Haneder S, Michaely HJ, Konstandin S, Schad LR, Morelli JN, Krämer BK, et al. 3T renal (23)Na-MRI: effects of desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *MAGMA*. 2014;27(1):47-52. DOI: 10.1007/s10334-013-0377-4
396. Arima H, Oiso Y, Juul KV, Nørgaard JP. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study. *Endocr J*. 2013;60(9):1085-94. DOI: 10.1507/endocrj.ej13-0165
397. Kataoka Y, Nishida S, Hirakawa A, Oiso Y, Arima H. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J*. 2015;62(2):195-200. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0368
398. Murakami T, Hatoko T, Nambu T, Matsuda Y, Matsuo K, Yonemitsu S, et al. Desmopressin orally disintegrating tablet in Japanese patients with central diabetes insipidus: a retrospective study of switching from intranasal desmopressin. *Endocr J*. 2014;61(8):773-9. DOI: 10.1507/endocrj.ej14-0097
399. Blanco EJ, Lane AH, Aijaz N, Blumberg D, Wilson TA. Use of subcutaneous DDAVP in infants with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(7):919-25. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.7.919
400. Kim F, Towers HM. Management of transient central diabetes insipidus with intravenous desmopressin in a premature infant with gastroschisis and septo-optic dysplasia: A case report. *J Neonatal Perinatal Med*. 2021;14(2):293-7. DOI: 10.3233/NPM-200465
401. Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(4):459-69. DOI: 10.1515/jpem.2007.20.4.459
402. Smego AR, Backeljauw P, Gutmark-Little I. Buccally Administered Intranasal Desmopressin Acetate for the Treatment of Neurogenic Diabetes Insipidus in Infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2084-8. DOI: 10.1210/jc.2016-1157
403. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl 1:115-23.
404. De Waele K, Cools M, De Guchteneere A, Van de Walle J, Raes A, Van Aken S, et al. Desmopressin lyophilisate for the treatment of central diabetes insipidus: first experience in very young infants. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(4):e16120. DOI: 10.5812/ijem.16120
405. Hanta D, Törer B, Temiz F, Kılıçdağ H, Gökçe M, Erdoğan Ö. Idiopathic central diabetes insipidus presenting in a very low birth weight infant successfully managed with lyophilized sublingual desmopressin. *Turk J Pediatr*. 2015;57(1):90-3.
406. Marín GR, Baspineiro B, Vilca I. [Treatment with sublingual desmopressin in two infants with hydranencephaly and central diabetes insipidus]. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e93-7. DOI: 10.5546/aap.2018.e93
407. Ooi HL, Maguire AM, Ambler GR. Desmopressin administration in

- children with central diabetes insipidus: a retrospective review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(11-12):1047-52. DOI: 10.1515/jpem-2013-0078
408. Behan LA, Sherlock M, Moyles P, Renshaw O, Thompson CJT, Orr C, et al. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(3):243-50. DOI: 10.1530/EJE-14-0719
409. Kelleher HB, Henderson SO. Severe hyponatremia due to desmopressin. *J Emerg Med.* 2006;30(1):45-7. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.02.020
410. Verrua E, Mantovani G, Ferrante E, Noto A, Sala E, Malchiodi E, et al. Severe water intoxication secondary to the concomitant intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs and desmopressin: a case report and review of the literature. *Hormones (Athens).* 2013;12(1):135-41. DOI: 10.1007/BF03401295
411. Achinger SG, Arieff AI, Kalantar-Zadeh K, Ayus JC. Desmopressin acetate (DDAVP)-associated hyponatremia and brain damage: a case series. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2310-5. DOI: 10.1093/ndt/gfu263
412. Bojdani E, Chen A, Buonocore S, Li KJ, Gurrera R. Meloxicam-desmopressin drug-drug interaction producing hyponatremia. *Psychiatry Res.* 2019;279:284-6. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.05.009
413. Toumba M, Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin analogue treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(3):197-201. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.3.197
414. Hameed S, Mendoza-Cruz AC, Neville KA, Woodhead HJ, Walker JL, Verge CF. Home blood sodium monitoring, sliding-scale fluid prescription and subcutaneous DDAVP for infantile diabetes insipidus with impaired thirst mechanism. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):18. DOI: 10.1186/1687-9856-2012-18
415. Scully KJ, Wolfsdorf JI. Efficacy of GLP-1 Agonist Therapy in Autosomal Dominant WFS1-Related Disorder: A Case Report. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(6):409-14. DOI: 10.1159/000510852
416. Tranebjærg L, Barrett T, Rendtorff ND. WFS1 Wolfram Syndrome Spectrum Disorder. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., directeurs. *GeneReviews®*. [En ligne]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité le 7 novembre 2021]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK4144/>
417. Abraham MB, Rao S, Price G, Choong CS. Efficacy of Hydrochlorothiazide and low renal solute feed in Neonatal Central Diabetes Insipidus with transition to Oral Desmopressin in early infancy. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;2014(1):11. DOI: 10.1186/1687-9856-2014-11
418. Pogacar PR, Mahnke S, Rivkees SA. Management of central diabetes insipidus in infancy with low renal solute load formula and chlorothiazide. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12(4):405-11. DOI: 10.1097/00008480-200008000-00022
419. Raisingani M, Palliyil Gopi R, Shah B. Use of Chlorothiazide in the Management of Central Diabetes Insipidus in Early Infancy. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:2407028. DOI: 10.1155/2017/2407028

420. Kothari V, Cardona Z, Eisenberg Y. Adipsic diabetes insipidus. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:261-73. DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00019-1
421. Korkmaz HA, Demir K, Kılıç FK, Terek D, Arslanoğlu S, Dizdärer C, et al. Management of central diabetes insipidus with oral desmopressin lyophilisate in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(9-10):923-7. DOI: 10.1515/jpem-2013-0368
422. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M, et al. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(6):1284-9. DOI: 10.1210/jcem.74.6.1592872
423. Clayton PE, Price DA, Shalet SM. Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. *Arch Dis Child.* 1987;62(3):222-6. DOI: 10.1136/adc.62.3.222
424. Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(4):1195-201. DOI: 10.1210/jcem.82.4.3892
425. Longobardi S, Merola B, Pivonello R, Di Rella F, Di Somma C, Colao A, et al. Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1244-7. DOI: 10.1210/jcem.81.3.8772606
426. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood [see comment]. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(3):311-6. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1996.671492.x
427. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):352-6. DOI: 10.1210/jcem.82.2.3726
428. Thomas M, Massa G, Maes M, Beckers D, Craen M, François I, et al. Growth hormone (GH) secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. *Horm Res.* 2003;59(1):7-15. DOI: 10.1159/000067936
429. Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hübner C, Besser GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(5):553-6. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1996.00850.x
430. Lange M, Feldt-Rasmussen U, Svendsen OL, Kastrup KW, Juul A, Müller J. High risk of adrenal insufficiency in adults previously treated for idiopathic childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5784-9. DOI: 10.1210/jc.2003-030529
431. Ahmid M, Ahmed SF, Shaikh MG. Childhood-onset growth hormone deficiency and the transition to adulthood: current perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2283-91. DOI: 10.2147/TCRM.S136576
432. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A.

- Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804-10. DOI: 10.1210/jc.2006-2017
433. Quigley CA, Zagar AJ, Liu CC, Brown DM, Huseman C, Levitsky L, et al. United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):6. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-6
434. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):749-55. DOI: 10.1016/j.beem.2016.11.005
435. di Iorgi N, Secco A, Napoli F, Tinelli C, Calcagno A, Fratangeli N, et al. Deterioration of growth hormone (GH) response and anterior pituitary function in young adults with childhood-onset GH deficiency and ectopic posterior pituitary: a two-year prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3875-84. DOI: 10.1210/jc.2007-1081
436. Gasco V, Corneli G, Rovere S, Croce C, Beccuti G, Mainolfi A, et al. Diagnosis of adult GH deficiency. *Pituitary.* 2008;11(2):121-8. DOI: 10.1007/s11102-008-0110-x
437. White DM, Hardy K, Lovelock S, Franks S. Low-dose gonadotropin induction of ovulation in anovulatory women: still needed in the age of IVF. *Reproduction.* 2018;156(1):F1-10. DOI: 10.1530/REP-17-0697
438. Tang R-Y, Chen R, Ma M, Lin S-Q, Zhang Y-W, Wang Y-P. Clinical characteristics of 138 Chinese female patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect.* 2017;6(8):800-10. DOI: 10.1530/EC-17-0251
439. Correa FA, Bianchi PHM, Franca MM, Otto AP, Rodrigues RJM, Ejzenberg D, et al. Successful Pregnancies After Adequate Hormonal Replacement in Patients With Combined Pituitary Hormone Deficiencies. *J Endocr Soc.* 2017;1(10):1322-30. DOI: 10.1210/js.2017-00005
440. Kaufmann R, Dunn R, Vaughn T, Hughes G, O'Brien F, Hemsey G, et al. Recombinant human luteinizing hormone, lutropin alfa, for the induction of follicular development and pregnancy in profoundly gonadotrophin-deficient women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(4):563-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02925.x
441. Hall R, Manski-Nankervis J, Goni N, Davies MC, Conway GS. Fertility outcomes in women with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):71-4. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02550.x
442. de Boer JA, Schoemaker J, van der Veen EA. Impaired reproductive function in women treated for growth hormone deficiency during childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(6):681-9. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.1800999.x
443. Lapointe S, Rottembourg D, Dallaire F. Isolated Fetal Sinus Bradycardia as a First Sign of Congenital Hypopituitarism. *CJC Open.* 2020;2(5):420-2. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.04.004
444. Marshall I, Ugrasbul F, Manginello F, Wajnrajch MP, Shackleton CHL, New MI, et al. Congenital hypopituitarism as a cause of undetectable estriol levels in the maternal triple-marker screen. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2003;88(9):4144-8. DOI: 10.1210/jc.2003-030495
445. Pine-Twaddell E, Romero CJ, Radovick S. Vertical transmission of hypopituitarism: critical importance of appropriate interpretation of thyroid function tests and levothyroxine therapy during pregnancy. *Thyroid*. 2013;23(7):892-7. DOI: 10.1089/thy.2012.0332
446. Wirén L, Boguszewski CL, Johannsson G. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient women during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):235-9. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01572.x
447. Voutetakis A, Sertedaki A, Livadas S, Maniati-Christidi M, Mademtzis I, Bossis I, et al. Ovulation induction and successful pregnancy outcome in two patients with Prop1 gene mutations. *Fertil Steril*. 2004;82(2):454-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.026
448. Vila G, Akerblad A-C, Mattsson AF, Riedl M, Webb SM, Hána V, et al. Pregnancy outcomes in women with growth hormone deficiency. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1210-1217.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1132
449. Kübler K, Klingmüller D, Gembruch U, Merz WM. High-risk pregnancy management in women with hypopituitarism. *J Perinatol*. 2009;29(2):89-95. DOI: 10.1038/jp.2008.116
450. Giampietro A, Milardi D, Bianchi A, Fusco A, Cimino V, Valle D, et al. The effect of treatment with growth hormone on fertility outcome in eugonadal women with growth hormone deficiency: report of four cases and review of the literature. *Fertil Steril*. 2009;91(3):930.e7-11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.065
451. Curran AJ, Peacey SR, Shalet SM. Is maternal growth hormone essential for a normal pregnancy? *Eur J Endocrinol*. 1998;139(1):54-8. DOI: 10.1530/eje.0.1390054
452. Daniel A, Ezzat S, Greenblatt E. Adjuvant growth hormone for ovulation induction with gonadotropins in the treatment of a woman with hypopituitarism. *Case Rep Endocrinol*. 2012;2012:356429. DOI: 10.1155/2012/356429
453. Tack LJW, T'Sjoen G, Lapauw B. Exacerbation of pre-existing diabetes insipidus during pregnancy, mechanisms and management. *Acta Clin Belg*. 2017;72(3):213-6. DOI: 10.1080/17843286.2016.1235244
454. Murray PG, Hague C, Fafoula O, Patel L, Raabe AL, Cusick C, et al. Associations with multiple pituitary hormone deficiency in patients with an ectopic posterior pituitary gland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(4):597-602. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03236.x
455. Overton CE, Davis CJ, West C, Davies MC, Conway GS. High risk pregnancies in hypopituitary women. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1464-7. DOI: 10.1093/humrep/17.6.1464
456. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol*. 1998;139(3):298-303. DOI: 10.1530/eje.0.1390298
457. Deubzer B, Weber K, Lawrenz B, Schweizer R, Binder G. Anti-müllerian hormone deficiency in girls with congenital multiple pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1045-1049. DOI: 10.1210/jc.2013-4250

458. Mao J, Xu H, Wang X, Huang B, Liu Z, Zhen J, et al. Congenital combined pituitary hormone deficiency patients have better responses to gonadotrophin-induced spermatogenesis than idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients. *Hum Reprod.* 2015;30(9):2031-7. DOI: 10.1093/humrep/dev158
459. Zorn B, Pfeifer M, Virant-Klun I, Meden-Vrtovec H. Intracytoplasmic sperm injection as a complement to gonadotrophin treatment in infertile men with hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Androl.* 2005;28(4):202-7. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2004.00519.x
460. Kung AW, Zhong YY, Lam KS, Wang C. Induction of spermatogenesis with gonadotrophins in Chinese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Androl.* 1994;17(5):241-7. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1994.tb01249.x
461. Vila G, Flaseriu M. Fertility and Pregnancy in Women With Hypopituitarism: A Systematic Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgz112. DOI: 10.1210/clinem/dgz112
462. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary.* 2006;9(4):335-42. DOI: 10.1007/s11102-006-0416-5
463. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev.* 2005;26(6):775-99. DOI: 10.1210/er.2004-0025
464. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev.* 2014;35(3):433-512. DOI: 10.1210/er.2013-1083
465. LaFranchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16 Suppl A:S20-24. DOI: 10.1016/j.ghir.2006.03.015
466. Foppiani L, Ruelle A, Bandelloni R, Quilici P, Del Monte P. Hypopituitarism in the elderly: multifaceted clinical and biochemical presentation. *Curr Aging Sci.* 2008;1(1):42-50. DOI: 10.2174/1874609810801010042
467. Antonopoulou M, Sharma R, Farag A, Banerji MA, Karam JG. Hypopituitarism in the elderly. *Maturitas.* 2012;72(4):277-85. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.05.002
468. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-44. DOI: 10.1210/jc.2018-00229
469. Monson JP, Abs R, Bengtsson BA, Benmamer H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, et al. Growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *Pharmacia and Upjohn International Metabolic Database. Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(3):281-9. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.01104.x
470. Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JWA, Pereira AM, Romijn JA. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):657-65. DOI: 10.1530/EJE-10-1170
471. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate*

- Cancer Prostatic Dis. 2014;17(2):132-43. DOI: 10.1038/pcan.2013.60
472. Cui Y, Zhang Y. The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;64(5):811-22. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.042
473. Colao A, Di Somma C, Spiezia S, Filippella M, Pivonello R, Lombardi G. Effect of growth hormone (GH) and/or testosterone replacement on the prostate in GH-deficient adult patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):88-94. DOI: 10.1210/jc.2002-020812
474. Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P, KIMS Study Group, KIMS International Board. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14 Suppl A:S51-58. DOI: 10.1016/j.ghir.2004.03.013
475. World Health Organization. Regional Office for Europe. Education thérapeutique du patient : programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques : recommandations d' un groupe de travail de l' OMS [En ligne]. Copenhagen: OMS. Bureau régional de l' Europe; 1998 [cité le 8 novembre 2021]. Rapport no EUR/ICP/QCPH 01 01 03 Rev.2. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107997>
476. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [cité le 8 novembre 2021]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques
477. Andela CD, Repping-Wuts H, Stikkelbroeck NMML, Pronk MC, Tiemensma J, Hermus AR, et al. Enhanced self-efficacy after a self-management programme in pituitary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):59-72. DOI: 10.1530/EJE-16-1015
478. Fernandez-Rodriguez E, Quinteiro C, Barreiro J, Marazuela M, Pereiro I, Peinó R, et al. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis. *Neuroendocrinology*. 2011;93(3):181-8. DOI: 10.1159/000324087
479. Melo ME, Marui S, Carvalho LR, Arnhold IJP, Leite CC, Mendonça BB, et al. Hormonal, pituitary magnetic resonance, LHX4 and HESX1 evaluation in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(1):95-102. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02692.x
480. Cameron FJ, Khadilkar VV, Stanhope R. Pituitary dysfunction, morbidity and mortality with congenital midline malformation of the cerebrum. *Eur J Pediatr*. 1999;158(2):97-102. DOI: 10.1007/s004310051026
481. Maghnie M, Larizza D, Zuliani I, Severi F. Congenital central nervous system abnormalities, idiopathic hypopituitarism and breech delivery: what is the connection? *Eur J Pediatr*. 1993;152(2):175. DOI: 10.1007/BF02072501
482. Triulzi F, Scotti G, di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M, et al. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics*. 1994;93(3):409-16.
483. Garel C, Léger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-

- tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res.* 2007;67(4):194-202. DOI: 10.1159/000097755
484. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(9):1609-15.
485. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):211-7. DOI: 10.1530/EJE-12-0801
486. Ryabets-Lienhard A, Stewart C, Borchert M, Geffner ME. The Optic Nerve Hypoplasia Spectrum: Review of the Literature and Clinical Guidelines. *Adv Pediatr.* 2016;63(1):127-46. DOI: 10.1016/j.yapd.2016.04.009
487. Ward DJ, Connolly DJA, Griffiths PD. Review of the MRI brain findings of septo-optic dysplasia. *Clin Radiol.* 2021;76(2):160.e1-160.e14. DOI: 10.1016/j.crad.2020.09.007
488. Inamo Y, Harada K. Agenesis of the internal carotid artery and congenital pituitary hypoplasia: proposal of a cause of congenital hypopituitarism. *Eur J Pediatr.* 2003;162(9):610-2. DOI: 10.1007/s00431-003-1272-1
489. Kjellin IB, Kaiserman KB, Curran JG, Geffner ME. Aplasia of right internal carotid artery and hypopituitarism. *Pediatr Radiol.* 1999;29(8):586-8; discussion 585. DOI: 10.1007/s002470050654
490. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB, Grigg JR, Sinha S, Hall CM, et al. Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5281-6. DOI: 10.1210/jc.2003-030527
491. Gregory LC, Gevers EF, Baker J, Kasia T, Chong K, Josifova DJ, et al. Structural pituitary abnormalities associated with CHARGE syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E737-743. DOI: 10.1210/jc.2012-3467
492. Etchevers HC, Vincent C, Le Douarin NM, Couly GF. The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. *Development.* 2001;128(7):1059-68.
493. Morishima A, Aranoff GS. Syndrome of septo-optic-pituitary dysplasia: the clinical spectrum. *Brain Dev.* 1986;8(3):233-9. DOI: 10.1016/s0387-7604(86)80075-4
494. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(4):393-7. DOI: 10.1038/ejhg.2009.125
495. Denis D, Girard N, Levy-Mozziconacci A, Berbis J, Matonti F. [Ocular coloboma and results of brain MRI: preliminary results]. *J Fr Ophtalmol.* 2013;36(3):210-20. DOI: 10.1016/j.jfo.2012.02.014
496. Niceta M, Dentici ML, Ciolfi A, Marini R, Barresi S, Lepri FR, et al. Co-occurrence of mutations in KIF7 and KIAA0556 in Joubert syndrome with ocular coloboma, pituitary malformation and growth hormone deficiency: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):120. DOI: 10.1186/s12887-020-2019-0
497. Van De Weghe JC, Rusterholz TDS, Latour B, Grout ME, Aldinger KA, Shaheen R, et al. Mutations in ARMC9, which Encodes a Basal Body Protein, Cause Joubert Syndrome in Humans and Ciliopathy Phenotypes in

- Zebrafish. *Am J Hum Genet.* 2017;101(1):23-36. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.05.010
498. Shoji Y, Ida S, Etani Y, Yamada H, Kayatani F, Suzuki Y, et al. Endocrinological Characteristics of 25 Japanese Patients with CHARGE Syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014;23(2):45-51. DOI: 10.1297/cpe.23.45
499. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, Alward WL, Small KW, Datson NA, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet.* 1996;14(4):392-9. DOI: 10.1038/ng1296-392
500. Melo C, Gama-de-Sousa S, Almeida F, Rendeiro P, Tavares P, Cardoso H, et al. Cat eye syndrome and growth hormone deficiency with pituitary anomalies: a case report and review of the literature. *Gene.* 2013;529(1):186-9. DOI: 10.1016/j.gene.2013.07.031
501. Castets S, Roucher-Boulez F, Saveanu A, Mallet-Motak D, Chabre O, Amati-Bonneau P, et al. Hypopituitarism in Patients with Blepharophimosis and FOXL2 Mutations. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(1):30-9. DOI: 10.1159/000507249
502. Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of microphthalmia, anophthalmia and coloboma. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):369-80. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.05.002
503. Traggiai C, Stanhope R. Endocrinopathies associated with midline cerebral and cranial malformations. *J Pediatr.* 2002;140(2):252-5. DOI: 10.1067/mpd.2002.121822
504. Garne E, Rissmann A, Addor M-C, Barisic I, Bergman J, Braz P, et al. Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age - A EUROCAT study. *Eur J Med Genet.* 2018;61(9):483-8. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.05.010
505. Cerbone M, Güemes M, Wade A, Improda N, Dattani M. Endocrine morbidity in midline brain defects: Differences between septo-optic dysplasia and related disorders. *EClinicalMedicine.* 2020;19:100224. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.11.017
506. Riedl SW, Müllner-Eidenböck A, Prayer D, Bernert G, Frisch H. Auxological, ophthalmological, neurological and MRI findings in 25 Austrian patients with septo-optic dysplasia (SOD). Preliminary data. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 3:16-9. DOI: 10.1159/000066484
507. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics.* 1998;101(5):929-32. DOI: 10.1542/peds.101.5.929
508. Beregszászi M, Léger J, Garel C, Simon D, François M, Hassan M, et al. Nasal pyriform aperture stenosis and absence of the anterior pituitary gland: report of two cases. *J Pediatr.* 1996;128(6):858-61. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70343-8
509. Nanni L, Ming JE, Du Y, Hall RK, Aldred M, Bankier A, et al. SHH mutation is associated with solitary median maxillary central incisor: a study of 13 patients and review of the literature. *Am J Med Genet.* 2001;102(1):1-10. DOI: 10.1002/1096-8628(20010722)102:1<1::aid-ajmg1336>3.0.co;2-u
510. Paulo SS, Fernandes-Rosa FL, Turatti W, Coeli-Lacchini FB, Martinelli CE, Nakiri GS, et al. Sonic Hedgehog mutations are not a common cause of

- congenital hypopituitarism in the absence of complex midline cerebral defects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):562-9. DOI: 10.1111/cen.12565
511. Rudman D, Davis T, Priest JH, Patterson JH, Kutner MH, Heymsfield SB, et al. Prevalence of growth hormone deficiency in children with cleft lip or palate. *J Pediatr*. 1978;93(3):378-82. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)81141-x
512. Guilmin-Crépon S, Garel C, Baumann C, Brémond-Gignac D, Bailleul-Forestier I, Magnier S, et al. High proportion of pituitary abnormalities and other congenital defects in children with congenital nasal pyriform aperture stenosis. *Pediatr Res*. 2006;60(4):478-84. DOI: 10.1203/01.pdr.0000238380.03683.cb
513. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr*. 1979;95(3):395-8. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80513-2
514. Hall RK, Bankier A, Aldred MJ, Kan K, Lucas JO, Perks AG. Solitary median maxillary central incisor, short stature, choanal atresia/midnasal stenosis (SMMCI) syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(6):651-62. DOI: 10.1016/s1079-2104(97)90368-1
515. Chen SC, McDevitt H, Clement WA, Wynne DM, Mason A, Donaldson MDC, et al. Early identification of pituitary dysfunction in congenital nasal pyriform aperture stenosis: recommendations based on experience in a single centre. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(5):302-10. DOI: 10.1159/000369805
516. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, Büyükayhan D, Akçakuş M. Hypothalamo-pituitary insufficiency associated with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(5):252-5. DOI: 10.4274/jcrpe.v1i5.252
517. Roitman A, Laron Z. Hypothalamo-pituitary hormone insufficiency associated with cleft lip and palate. *Arch Dis Child*. 1978;53(12):952-5. DOI: 10.1136/adc.53.12.952
518. Ben-Amitai D, Rachmel A, Levy Y, Sivan Y, Nitzan M, Steinherz R. Hypodipsic hypernatremia and hypertriglyceridemia associated with cleft lip and cleft palate: a new hypothalamic dysfunction syndrome? *Am J Med Genet*. 1990;36(3):275-8. DOI: 10.1002/ajmg.1320360305
519. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, et al. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):74-81. DOI: 10.1210/jc.2009-1326
520. He X, Barkan AL. Growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency: a critical assessment of the literature. *Pituitary*. 2020;23(3):294-306. DOI: 10.1007/s11102-020-01031-5
521. Binay C, Simsek E, Yıldırım A, Kosger P, Demiral M, Kılıç Z. Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(6):294-7. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.08.005
522. Abe SY, Dos Santos KS, Barbosa BFB, Biondo CMP, Takito D, Hayashi SK, et al. Metabolic syndrome and its components in adult hypopituitary patients. *Pituitary*. 2020;23(4):409-16. DOI: 10.1007/s11102-020-01048-w
523. Nyenwe EA, Williamson-Baddorf S, Waters B, Wan JY, Solomon SS. Nonalcoholic Fatty liver disease and metabolic syndrome in hypopituitary

- patients. *Am J Med Sci*. 2009;338(3):190-5. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181a84bde
524. Altay D, Eren E, Ozkan TB, Ozgur T, Tarim O. Liver Involvement in Congenital Hypopituitarism. *Indian J Pediatr*. 2019;86(5):412-6. DOI: 10.1007/s12098-018-2833-7
525. Suzuki K, Kanamoto M, Hinohara H, Saito S. A Case of Hypopituitarism Complicated by Non-Alcoholic Steatohepatitis and Severe Pulmonary Hypertension. *Am J Case Rep*. 2021;22:e928004. DOI: 10.12659/AJCR.928004
526. Scarano E, Riccio E, Somma T, Arianna R, Romano F, Di Benedetto E, et al. Impact of Long-Term Growth Hormone Replacement Therapy on Metabolic and Cardiovascular Parameters in Adult Growth Hormone Deficiency: Comparison Between Adult and Elderly Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:635983. DOI: 10.3389/fendo.2021.635983
527. Liang S, Xue J, Li G. Effects of recombinant human growth hormone administration on cardiovascular risk factors in obese children with relative growth hormone deficiency. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):66. DOI: 10.1186/s12944-018-0721-9
528. Castillo AR, Zantut-Wittmann DE, Neto AM, Jales RM, Garmes HM. Panhypopituitarism Without GH Replacement: About Insulin Sensitivity, CRP Levels, and Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res*. 2018;50(9):690-5. DOI: 10.1055/a-0649-8010
529. Ngaosuwan K, Johnston DG, Godsland IF, Cox J, Majeed A, Quint JK, et al. Increased Mortality Risk in Patients With Primary and Secondary Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2759-68. DOI: 10.1210/clinem/dgab096
530. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(1):75-81. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1749.x
531. Rothermel J, Reinehr T. Metabolic alterations in paediatric GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):757-70. DOI: 10.1016/j.beem.2016.11.004
532. Lim HH, Kang MJ, Yun IS, Lee YA, Shin CH, Yang SW. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in young adults with childhood-onset hypopituitary growth hormone deficiency. *Korean J Pediatr*. 2010;53(10):892-7. DOI: 10.3345/kjp.2010.53.10.892
533. Graziadio C, Hasenmajer V, Venneri MA, Gianfrilli D, Isidori AM, Sbardella E. Glycometabolic Alterations in Secondary Adrenal Insufficiency: Does Replacement Therapy Play a Role? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:434. DOI: 10.3389/fendo.2018.00434
534. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Häggström M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):881-9. DOI: 10.1530/EJE-11-0599
535. Mazziotti G, Chiavistelli S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):171-80. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.10.014
536. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC.

- Growth hormone and bone. *Endocr Rev.* 1998;19(1):55-79. DOI: 10.1210/edrv.19.1.0324
537. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest.* 1994;93(2):799-808. DOI: 10.1172/JCI117034
538. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):118-23. DOI: 10.1210/jcem.74.1.1727808
539. Mazziotti G, Bianchi A, Cimino V, Bonadonna S, Martini P, Fusco A, et al. Effect of gonadal status on bone mineral density and radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2008;11(1):55-61. DOI: 10.1007/s11102-007-0069-z
540. Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2001;16(2):398-405. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.2.398
541. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(4):144-9. DOI: 10.1016/j.tem.2006.03.009
542. Tritos NA, Greenspan SL, King D, Hamrahian A, Cook DM, Jönsson PJ, et al. Unreplaced sex steroid deficiency, corticotropin deficiency, and lower IGF-I are associated with lower bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a KIMS database analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1516-23. DOI: 10.1210/jc.2010-2662
543. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med.* 2010;123(10):877-84. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.02.028
544. Li E, Kim DH, Cai M, Lee S, Kim Y, Lim E, et al. Hippocampus-dependent spatial learning and memory are impaired in growth hormone-deficient spontaneous dwarf rats. *Endocr J.* 2011;58(4):257-67. DOI: 10.1507/endocrj.k11e-006
545. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):972-83. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1579
546. Garcia-Filion P, Epport K, Nelson M, Azen C, Geffner ME, Fink C, et al. Neuroradiographic, endocrinologic, and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *Pediatrics.* 2008;121(3):e653-659. DOI: 10.1542/peds.2007-1825
547. Bülow B, Hagmar L, Ørbaek P, Osterberg K, Erfurth EM. High incidence of mental disorders, reduced mental well-being and cognitive function in hypopituitary women with GH deficiency treated for pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):183-93. DOI: 10.1046/j.0300-0664.2001.01461.x
548. Maruff P, Falsetti M. Cognitive function in growth hormone deficiency and

- growth hormone replacement. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 3:100-8. DOI: 10.1159/000089325
549. Quik EH, van Dam PS, Kenemans JL. Growth hormone and selective attention: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(8):1137-43. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.001
550. Naafs JC, Vendrig LM, Limpens J, van der Lee HJ, Duijnhoven RG, Marchal JP, et al. Cognitive outcome in congenital central hypothyroidism: a systematic review with meta-analysis of individual patient data. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(3):351-61. DOI: 10.1530/EJE-19-0874
551. Boros E, Casimir M, Heinrichs C, Brachet C. Delayed diagnosis of congenital hypopituitarism associated with low socio-economic status and/or migration. *Eur J Pediatr.* 2020;179(1):151-5. DOI: 10.1007/s00431-019-03489-3
552. Kao K-T, Stargatt R, Zacharin M. Adult Quality of Life and Psychosocial Outcomes of Childhood Onset Hypopituitarism. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(2):94-101. DOI: 10.1159/000430863
553. Brown K, Rodgers J, Johnstone H, Adams W, Clarke M, Gibson M, et al. Abnormal cognitive function in treated congenital hypopituitarism. *Arch Dis Child.* 2004;89(9):827-30. DOI: 10.1136/adc.2003.029116
554. Ben-Nun Yaari E, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Health and Lifestyle of Adult Patients with Congenital Isolated Growth Hormone Deficiency Treated in Childhood. *Isr Med Assoc J.* 2019;21(3):189-93.
555. Keselman A, Martínez A, Pantano L, Bergadá C, Heinrich JJ. Psychosocial outcome in growth hormone deficient patients diagnosed during childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(4):409-16. DOI: 10.1515/jpem.2000.13.4.409
556. Mitra MT, Jönsson P, Åkerblad A-C, Clayton P, Kołtowska-Hägström M, Korbonits M, et al. Social, educational and vocational outcomes in patients with childhood-onset and young-adult-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(4):526-33. DOI: 10.1111/cen.13291
557. Holmer H, Svensson J, Rylander L, Johannsson G, Rosén T, Bengtsson B-Å, et al. Psychosocial health and levels of employment in 851 hypopituitary Swedish patients on long-term GH therapy. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(6):842-52. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.008
558. Lašaitė L, Ceponis J, Preikša RT, Zilaitienė B. Impaired emotional state, quality of life and cognitive functions in young hypogonadal men. *Andrologia.* 2014;46(10):1107-12. DOI: 10.1111/and.12199
559. Schulz KM, Sisk CL. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;70:148-58. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.036
560. Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One.* 2012;7(3):e33365. DOI: 10.1371/journal.pone.0033365
561. Golub MS, Collman GW, Foster PMD, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl 3:S218-230. DOI: 10.1542/peds.2007-1813G
562. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatr Rev.* 2010;31(5):189-95. DOI: 10.1542/pir.31-5-189

563. Dwyer AA, Smith N, Quinton R. Psychological Aspects of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:353. DOI: 10.3389/fendo.2019.00353
564. Dzemaili S, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D, Dwyer AA. Beyond hormone replacement: quality of life in women with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect*. 2017;6(6):404-12. DOI: 10.1530/EC-17-0095
565. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-11. DOI: 10.1210/jc.2016-2466