

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE**

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1574

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

Sophie MONIEZ

le 21 septembre 2018

**Fonction gonadotrope chez les garçons présentant un syndrome de
Noonan**

Directeur de thèse : Dr Thomas EDOUARD

JURY

Madame le Professeur TAUBER

Monsieur le Professeur BUJAN

Monsieur le Professeur SALLES

Madame le Docteur PIENKOWSKI

Monsieur le Docteur EDOUARD

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseure

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	P.U. Médecine générale	
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. VERGEZ François	Hématologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
 Dr CHICOUCAA Bruno
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko
 Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
 Dr ANE Serge
 Dr BIREBENT Jordan
 Dr LATROUS Leila

REMERCIEMENTS :

Au jury de Thèse :

Madame le professeur Maïté TAUBER

Professeur des universités, Praticien hospitalier – service d’endocrinologie et obésité - génétique et gynécologie médicale – Hôpital des Enfants – REPPOP midi pyrénée - Coordinatrice du centre de référence du syndrome de Prader Willi – CHU de Toulouse Hôpital des Enfants

Présidente du jury

Pour m’avoir permis de découvrir et aimer l’endocrinologie pédiatrique. Merci pour votre partage d’expériences, toutes plus riches les unes que les autres. Merci pour votre gentillesse, votre écoute et surtout merci de m’accorder votre confiance en m’accueillant dans votre équipe.

Monsieur le Docteur Thomas EDOUARD

Praticien hospitalier – Service d’endocrinologie génétique et gynécologie médicale – Hôpital des Enfants - CHU Toulouse

Directeur de thèse

Merci pour ton encadrement et ton aide précieuse pour la réalisation de cette thèse, j’ai vraiment eu de la chance de travailler avec toi (mes co internes étaient jaloux !). Merci pour ta disponibilité et ta rigueur. J’ai appris énormément pendant tes cours, toujours très clairs et j’ai encore beaucoup à apprendre !

Monsieur le Professeur Jean-Pierre SALES

Professeur des universités – Praticien hospitalier – service de pédiatrie endocrinologie génétique et gynécologie médicale – CHU de Toulouse Hôpital des Enfants

Assesseur

Merci d’avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Nous aurons l’occasion de travailler ensemble ces deux prochaines années.

Monsieur le Professeur Louis BUJAN

Professeur des universités – Praticien hospitalier – service d’andrologie et biologie de la reproduction – CHU de Toulouse Hôpital Paul de Viguié

Assesseur

Je vous remercie d’avoir accepté de juger cette thèse, dont le sujet est extrêmement proche de votre spécialité. Au plaisir de vous rencontrer.

Madame le Docteur Catherine PIENKOWSKI

Praticien hospitalier – service de pédiatrie endocrinologie génétique et gynécologie médicale – CHU de Toulouse, Hôpital de enfants.

Assesseure

Merci pour votre encadrement lors de mon passage dans le service et pour votre bonne humeur perpétuelle. Merci de m’accorder votre confiance et de me permettre d’intégrer votre équipe.

A mes amis :

Marie, pour m'avoir soutenue pendant cette première année de médecine, pour ces verres à l'Irish Corner, pour nos 20 ans fêtés ensemble (c'était il y a longtemps !) et pour notre amitié.

Mathieu, parce qu'on ne se donne pas assez de nouvelle mais qu'on sait qu'on ne se perdra jamais de vu. Pour New York, pour l'Espagne, pour tous ces moments passés ensemble. Merci d'être venu de si loin pour ma thèse. Je te souhaite de tout cœur de trouver ta voie.

Eva, pour ces sous colles interminables en D4 dans ton studio minuscule à Saint Mandé. Bonne chance à toi pour la suite !

Cindy, parce que 26 ans d'amitié ! Je me souviendrai toujours de ce 21 décembre 2012 : fin du monde mais début d'une nouvelle vie pour toi... et puis parce que tu fais partie de la famille !

Anouk, ma plus vieille amie, pour nos fous rires à table quand nous étions petites. Pour ces soirées champagne avec Poupoute, moumoute 1 et moumoute 2 à chaque occasion (On a du retard d'ailleurs !)

La team de l'internat :

Tfou, pour ces 6 mois d'internat à dormir dans le même lit avec nos peluches respectives, pour ce café que tu me préparais le matin et à la soupe aux choux qu'on écoutait dans la voiture pour se motiver en allant en stage...

Camo, pour tes gaffes, pour tes bons p'tits plats à la coloc, pour ton sérieux dans le boulot (la seule à avoir commencé à bosser en 1^{er} semestre : tu nous as bien mis la pression !!). Tu seras devenu Dr Cormier 24h avant moi ! Au fait tu n'as pas encore testé mon canap' ;)

Mel, pour tes problèmes de voiture (Carglass ?), pour ton soutien à la colloq quand ça n'allait pas fort, pour ton optimisme quotidien !

Guigui, pour ces reportages animaliers de repos de garde, la faune n'a plus aucun secret pour moi. Parce qu'il y avait toujours du fromage et du saucisson dans le frigo de la coloc et parce qu'on en a bien chié pendant cet internat !

Et bien sûr, Numa, Thibault, Toupie, Alia, Thomas, Amaury, Eline, Pierre, Clothilde, Camille, et ceux que j'oublie.

Aux pédiatres :

Marie, qui m'a fait découvrir Toulouse en profondeur (Shangai), merci pour ta bonne humeur qui m'a sauvée en 1^{er} semestre !

Charlène, pour ton calme en toute circonstance, merci de tes conseils avisés pour la présentation de cette thèse. A nos verres avec Mélanie !

Mélanie, pour tes conseils précieux pour les remplacements et pour nos soirées vin tapas !

Michel Duchayne, Thierry Lejeune et Benoit Martinez, pour m'avoir fait aimer la pédiatrie libérale ! C'est d'ailleurs toujours prévu après l'hôpital !

Elise, Sophie, Pauline et Alexandra, pour cette bonne ambiance en endocrino !

Justin, Clément, Céline et Manon, mes co internes parisiens, pour l'ambiance entre nous qui était au top ! A quand le prochain verre ?

Claire, Estelle et Marie pour ce dernier semestre pas toujours facile !

A ma famille :

A Charles, la plus belle chose qui me soit arrivée pendant l'internat, merci pour ton soutien quotidien, merci pour ta bonne humeur constante, merci pour ces weekends rando, merci d'être toi.

A ma maman, sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Merci de m'avoir sortie de ma « grotte » en 1^{ère} année et en D4. Merci de supporter les récits de mes journées à l'hôpital. Tu seras toujours « docteur maman ».

A Lorenzo, pour ton soutien et pour avoir compris de quoi je parlais quand je racontais mes journées !

A mon père et Ingrid.

A mon frère Nico, qui marche actuellement en Patagonie ! (Sois prudent) Merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années, ça ne devait pas être de tout repos ! Je suis tellement fière de toi, tu seras un excellent ingénieur c'est sûr !

A Vero, pour avoir supporté ces années d'internat ou je rentrais épuisée le weekend !

A Bartonella, mon chat pour cette relation exclusive que nous avons... miaou !

A mes cousins et cousines :

Marie qui vient de devenir maman, Nina et JP qui m'ont bien aidée lors de mon arrivée à Toulouse, Seb, Alex, Laure et Olivier.

Nathalie, Audrey, Marie Geneviève, Antoine (la tronche de la famille), Emeline et Marine (suivant les traces de leur frère !)

A ma Tata Lolo !

A mon filleul, Etienne qui a toujours la pêche !

A mes grands-pères et ma grand-mère qui me regardent de là-haut

A ma mamie, qui aurait aimé être là aujourd'hui et à qui je pense tous les jours...

TABLE DES MATIERES :

1. LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
2. INTRODUCTION.....	12
2.1 Le Syndrome de Noonan.....	12
2.1.1 Critères de diagnostic clinique.....	12
2.1.1.1 Anomalies anténatales.....	13
2.1.1.2 La dysmorphie faciale.....	14
2.1.1.3 La cardiopathie.....	17
2.1.1.4 Les troubles métaboliques et de l'alimentation.....	17
2.1.1.5 Le retard de taille.....	18
2.1.1.6 Les anomalies osseuses.....	18
2.1.1.7 Les anomalies génitales et rénales.....	18
2.1.1.8 Le retard des apprentissages.....	19
2.1.1.9 Les anomalies sensorielles.....	19
2.1.1.10 Les anomalies cutanées.....	19
2.1.1.11 Les troubles de l'hémostase.....	20
2.1.1.12 La prédisposition tumorale.....	20
2.1.2 Le diagnostic moléculaire.....	20
2.1.2.1 Génétique du syndrome de Noonan.....	20
2.1.2.2 Les syndromes apparentés.....	21
2.2 Axe gonadotrope dans le syndrome de Noonan.....	22
2.2.1 Chez le garçon.....	22
2.2.1.1 Physiologie de l'axe hypothalamo hypophyso gonadique.....	22
2.2.1.2 Anomalie de l'axe gonadotrope chez les garçons SN.....	27
2.2.2 Chez la fille.....	28
2.2.2.1 Physiologie de l'axe hypothalamo hypophyso gonadique.....	28
2.2.2.2 Anomalies de l'axe gonadotrope chez les filles SN.....	30
3. ARTICLE :.....	32
4. DISCUSSION ET PERSPECTIVES :.....	33
5. BIBLIOGRAPHIE.....	39

Serment d'Hippocrate

Sur ma conscience, en présence de mes maitres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale, de l'honneur et de la probité. Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

1. LISTE DES ABREVIATIONS

SN : syndrome de Noonan

CIA : communication inter auriculaire

CIV : communication inter ventriculaire

CAV : communication atrio ventriculaire

ECG : électrocardiogramme

IMC : Indice de Masse Corporelle

PTPN11 : *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11*

RAS/ERK : RAS/extracellular signal-regulated kinases

SHP 2 : protéine *Src-homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 2*

GH : growth hormone

IGF1 : Insulin like growth factor 1

SNML : Syndrome de Noonan avec lentigines multiples

NF1 : Neurofibromatose de type 1

LS : syndrome de Legius

LH : *luteinizing hormone*

FSH : *follicle stimulating hormone*

AMH : hormone anti mülérienne

INSL3 : *insulinelike factor 3*

RCIU : retard de croissance intra utérin

CECOS : Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain

1. INTRODUCTION

1.1 Le Syndrome de Noonan

Le syndrome de Noonan (SN) a été décrit pour la première fois en 1963 par une cardiologue pédiatre, Jacqueline Noonan, chez 9 enfants dont 3 filles qui présentaient une cardiopathie à type de sténose des valves pulmonaires, une petite taille, des anomalies squelettiques (*pectus*), des signes faciaux (hypertélorisme, ptosis), un retard mental modéré, et une cryptorchidie chez les garçons. (1) (2)

Des observations similaires ont probablement été faites dès le 19^{ème} siècle et notamment par le Dr Kobylinski, un étudiant en médecine russe, qui décrit un patient d'une vingtaine d'année présentant un cou court et large et une dysmorphie faciale. (3) (4)

L'analogie avec le syndrome de Turner a amené, à partir du début du 20^{ème} siècle, à de nombreuses recherches d'anomalies au niveau des chromosomes sexuels et notamment du chromosome X. On parlait alors du « syndrome de Turner mâle ». Cependant, des filles avec un caryotype normal présentaient le même phénotype.

Il a fallu attendre les années 2000 pour que les premiers gènes à l'origine du syndrome de Noonan soient découverts.

Actuellement, la prévalence du syndrome de Noonan est estimée à 1/2000-2500 naissances vivantes. (5)

1.1.1 Critères de diagnostic clinique

Une revue d'observations cliniques de patients atteints de syndrome de Noonan a été proposée en 1985 par Mendez et Opitz.(6) Les signes cliniques les plus fréquemment observés dans ce syndrome sont une dysmorphie faciale caractéristique, une cardiopathie et un retard de taille avec anomalies osseuses.

Des critères de diagnostic clinique ont été proposés par Van Der Burgt en 1994.(7)

Ces critères ont été revus en 2014 par Bhambhani et Muenke (**Figure 1**)

Diagnostic Criteria for Noonan Syndrome

Feature	A = Major	B = Minor
1. Facial	Typical facial dysmorphism (facial features vary with age and are described in Figures 1 through 4)	Suggestive facial dysmorphism
2. Cardiac	Pulmonary valve stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, and/or electrocardiographic results typical of Noonan syndrome	Other defect
3. Height	< 3rd percentile	< 10th percentile
4. Chest wall	Pectus carinatum/excavatum	Broad thorax
5. Family history	First-degree relative with definite Noonan syndrome	First-degree relative with suggestive Noonan syndrome
6. Other features	All of the following: intellectual disability, cryptorchidism, and lymphatic vessel dysplasia	One of the following: intellectual disability, cryptorchidism, or lymphatic vessel dysplasia

Figure 1 : Le diagnostic de syndrome de Noonan est posé si le patient présente une dysmorphie faciale caractéristique et une seule anomalie parmi les catégories 2A à 6A ou 2 anomalies dans la colonne 2B à 6B, ou bien une dysmorphie faciale moins caractéristique associée à 2 anomalies parmi les catégories 2A à 6A ou 3 anomalies des catégories 2B à 6B.

Van Der Burgt I, et al, Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994 Nov ; 53(2):187-91

1.1.1.1 Les anomalies anténatales

Le diagnostic est difficile à faire en anténatal en dehors d'une forme familiale de syndrome de Noonan. Les anomalies anténatales sont fréquentes mais aspécifiques : (8)

- Augmentation de la clarté nucale > 2,5 mm (41%)
- Poly hydramnios (38%), Tableau d'anasarque fœtal plus rarement
- Anomalies aux échographies anténatales (21%) : anomalie du système nerveux central, malformations rénales, hydrothorax...

1.1.1.2 La dysmorphie faciale

La dysmorphie faciale est quasi constante mais évolue avec le temps avec une tendance à s'estomper à l'âge adulte, comme présentée sur les figures qui suivent (**Figures 2 à 5**) (9)

Elle comprend :

- Un front large
- Des anomalies oculaires (95%) avec un ptosis, un hypertélorisme, un épicanthus, des paupières épaisses et parfois des fentes palpébrales anti mongoloïdes et un strabisme,
- Un cou large et court (94%), avec excès de peau
- Des oreilles basses implantées et en rotation postérieure (32%)
- Une micrognathie (22%) avec un petit menton
- Un palais ogival (34%)
- Un nez court avec un philtrum profond
- Des cheveux épais et laineux

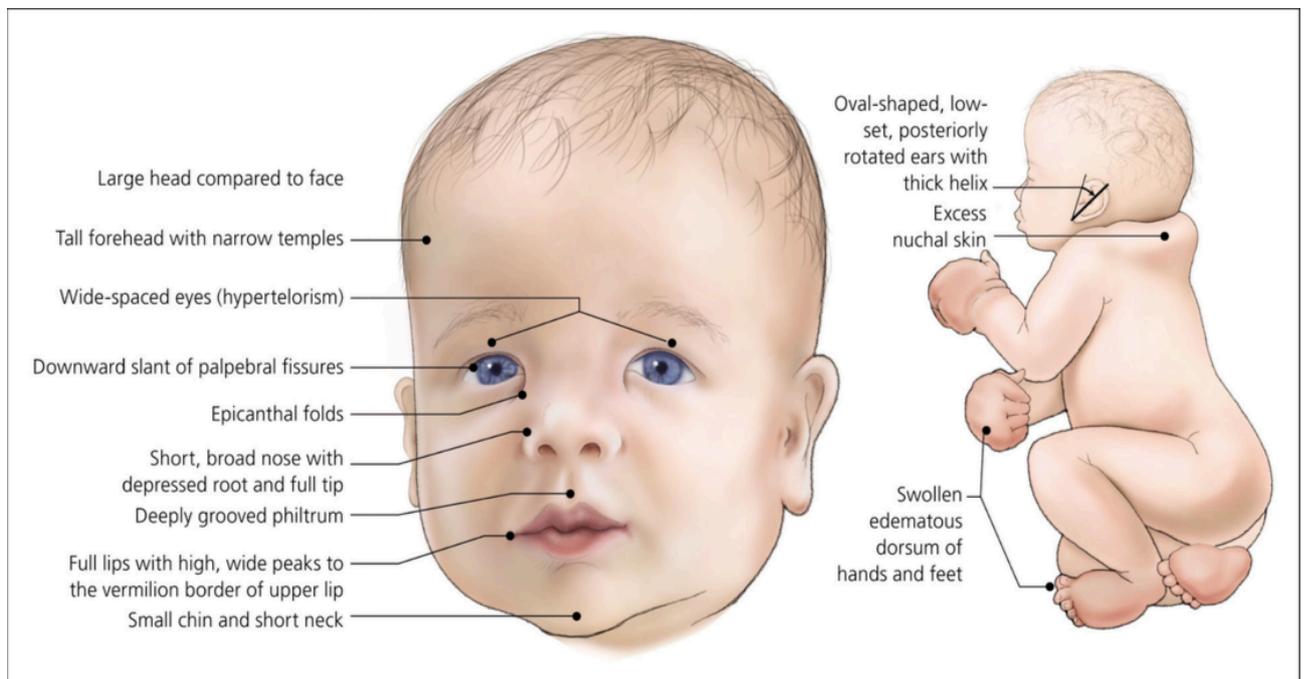


Figure 2 : Nouveau-né SN : tête large comparée au visage, front haut et bombé avec tempes étroites, hypertélorisme, fentes palpébrales inclinées vers le bas, épicanthus, nez court et large avec racine profonde, philtrum marqué, lèvres épaisses en cupule au niveau du philtrum, petit menton, cou court, oreilles basses implantées et en rotation postérieure, excès de peau au niveau de la nuque, œdèmes du dos des mains et des pieds. (9)

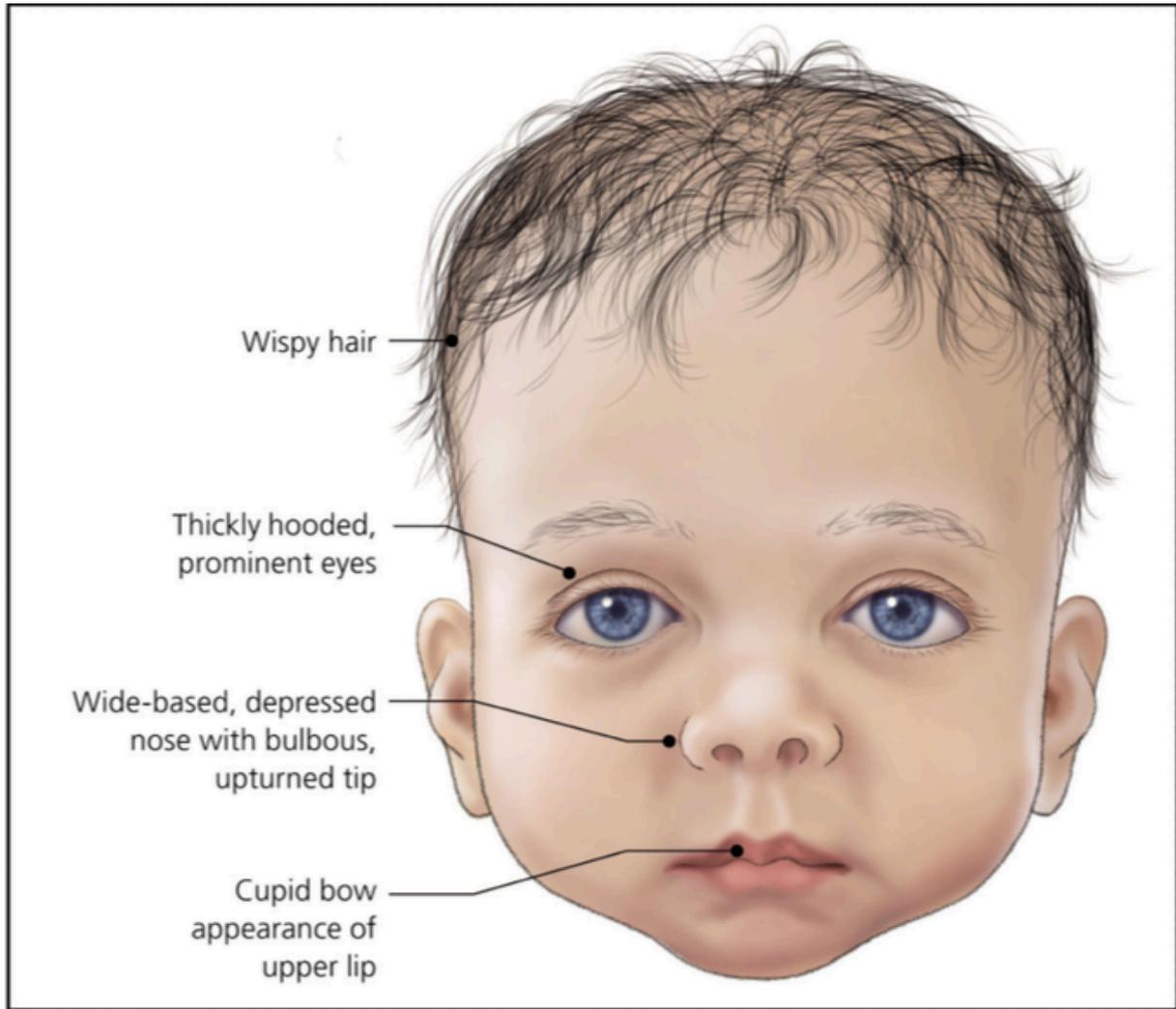


Figure 3 : Enfant SN : cheveux fins et éparses, paupières épaisses, exophthalmie, ensellure nasale large avec racine du nez marquée et narines antéversées, aspect en cupule de la lèvre supérieure.
(9)

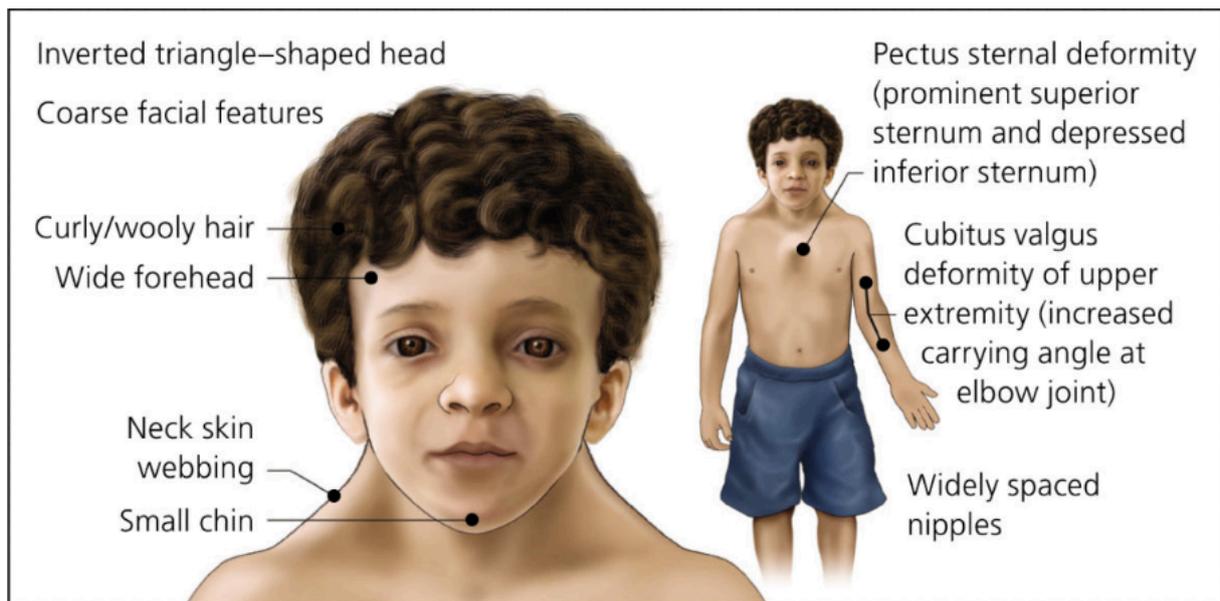


Figure 4 : Adolescent SN : visage triangulaire, traits grossiers, cheveux laineux bouclés, front large, cou large, petit menton, pectus, cubitus valgus, espace inter-mamelonnaire large. (9)

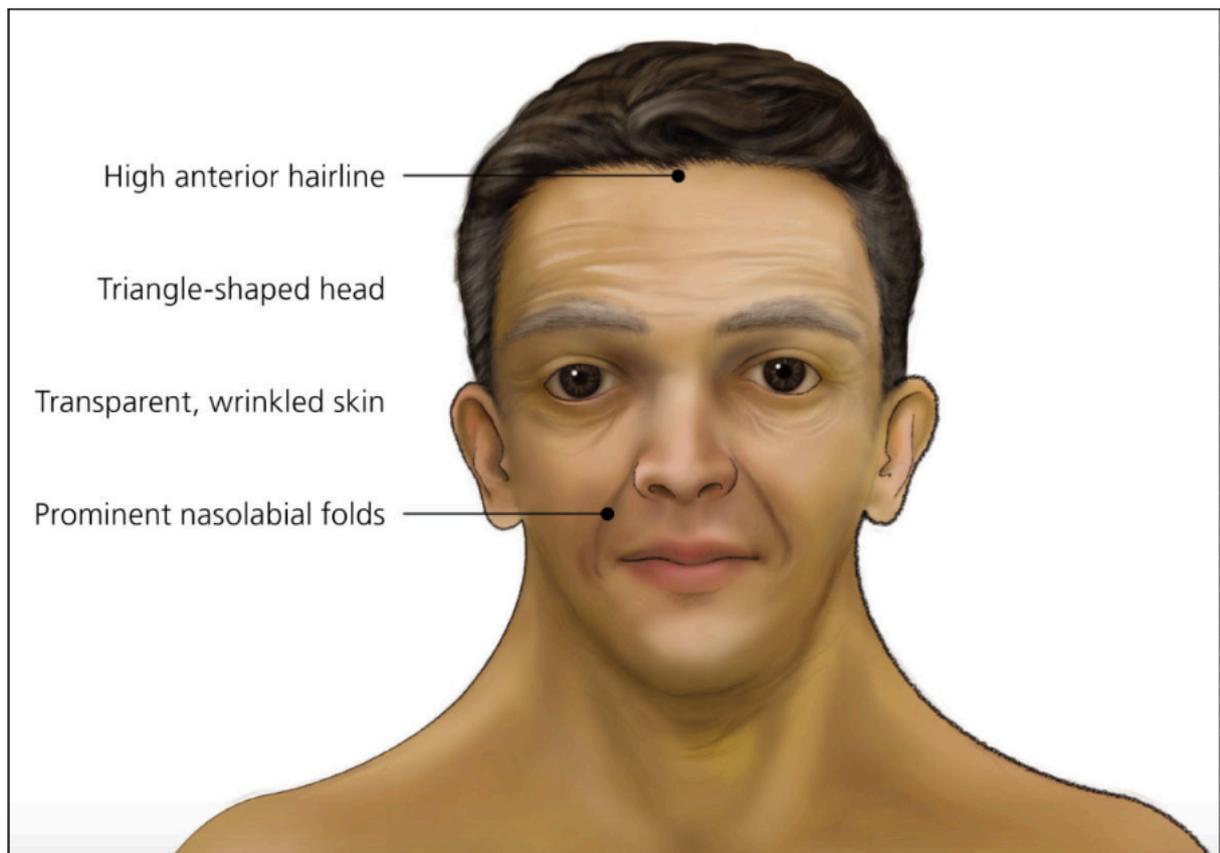


Figure 5 : Adulte SN : implantation haute des cheveux, visage triangulaire, peau ridée et pâle, sillons naso labiaux marqués (9)

1.1.1.3 La cardiopathie

Environ 80% des patients atteints de syndrome de Noonan ont une cardiopathie. (10) La cardiopathie la plus fréquente est une sténose valvulaire pulmonaire (50-60%) avec dysplasie valvulaire. Une cardiomyopathie hypertrophique septale est présente dans 20% des cas. (11). Les communications inter auriculaires (CIA), communications inter ventriculaires (CIV), et communications atrio ventriculaires (CAV) complètes ou partielles sont plus fréquentes que dans la population générale. On retrouve des anomalies à l'ECG (QRS large, déviation de l'axe vers la gauche) dans 60% des cas. (12)

Des anomalies cérébro-vasculaires à type de malformations artério veineuses, anévrismes, malformations veineuses postérieures et moya-moya ont été décrites. (13) (14)

La découverte d'une cardiopathie est souvent à l'origine de la recherche d'anomalies génétiques dont le syndrome de Noonan. Il s'agit de la 2^{ème} cause syndromique de cardiopathie congénitale, derrière la trisomie 21. (15)

1.1.1.4 Les troubles métaboliques et de l'alimentation

Le poids de naissance est généralement normal voire augmenté (par infiltration). Pendant la période néonatale et avant un an, les difficultés alimentaires sont fréquentes par trouble de succion / déglutition (75%) (16) et peuvent nécessiter une alimentation entérale sur sonde nasogastrique ou la mise en place d'une gastrostomie. (1) Des nausées et vomissements sont également rapportés. Cependant le retard de croissance dans la première année de vie n'est qu'en partie lié aux difficultés alimentaires. D'autres facteurs liés au SN sont responsables du retard de croissance. (17)

L'indice de masse corporelle (IMC) est en moyenne inférieur à celui de la population générale, et l'étude de la composition corporelle montre que le pourcentage de masse grasse est diminué par rapport à la population générale, à apports caloriques égaux. (18) L'hypothèse est une augmentation de la dépense énergétique. Ainsi, une étude de 2014 sur des souris mutées *PTPN11* montre une réduction de la quantité de tissu adipeux et une résistance à un régime hypercalorique avec stagnation du poids. (19)

1.1.1.5 *Le retard de taille*

Environ 80% des patients SN présentent un retard de croissance pendant l'enfance avec une petite taille à l'âge adulte. (20) D'après une étude portant sur 144 patients SN, la taille adulte moyenne serait de 162,5 cm chez les hommes et de 152,7 cm chez les femmes. Des courbes de croissances spécifiques du syndrome de Noonan ont été publiées dès 1986 (21) puis revues en 2012. (22)

La physiopathologie du retard de croissance n'est pas encore complètement comprise.

La croissance des os longs est assurée par le mécanisme d'ossification enchondrale au niveau de la plaque de croissance. Celle-ci est constituée de deux zones correspondantes chacune à un niveau de différenciation et de prolifération des chondrocytes : la zone proliférative et la zone hypertrophique. Dans le SN, il existe une anomalie de la différenciation des chondrocytes et une diminution de la taille de la plaque endochondrale comme cela a pu être montré dans une étude récente sur un modèle murin. (23) La croissance endochondrale est sous le contrôle de multiples hormones et notamment l'hormone de croissance (*Growth hormone*, GH) et l'*insuline like growth factor 1* (IGF1), de facteurs paracrines et de protéines de la matrice extracellulaire. (24) Dans le syndrome de Noonan, la sécrétion d'hormone de croissance (GH) est normale mais le taux d'IGF1 est bas, ce qui évoque une insensibilité à la GH. (25)

Il n'y a normalement pas d'indication à un traitement par hormone de croissance, malgré tout plusieurs études portant sur de faibles effectifs, suggèrent une efficacité de ce traitement chez les enfants SN. (25)

1.1.1.6 *Les anomalies osseuses*

Des anomalies squelettiques sont fréquentes : (26)(1)

- Des anomalies du thorax (53%) (*pectus excavatus*, *carinatus*) ou du rachis (28%) (scoliose, cyphose, spina bifida, anomalies vertébrales, côtes cervicales) (27)
- Des anomalies des membres (25%) : *genu valgum*, *cubitus valgus* (47%), rarement syndactylies ou camptodactylies.

La densité minérale osseuse (DMO) est plus basse que dans la population générale. (28)

1.1.1.7 *Les anomalies génitales et rénales*

Des anomalies testiculaires à type de cryptorchidies sont présentes chez environ 80% des patients. Des anomalies de la verge (hypospadias, micropénis) sont présentes dans 22% des cas. (29) (30)

Il existe également des anomalies rénales dans environ 10% des cas, en général mineures : rein unique, dilatation pyélique bilatérale et système double. (16)

1.1.1.8 Le retard des apprentissages

Un trouble des apprentissages modéré existe chez environ un quart des enfants atteints de syndrome de Noonan. Un retard des acquisitions psycho motrices est présent dans 25% des cas avec une tenue assise à 10 mois, une marche acquise à 21 mois et le langage à 31 mois en moyenne. Le quotient intellectuel (QI) est très variable. Il est inférieur à 70 dans 20% des cas. (31) Il s'agit de difficultés visuo spatiales et de la performance verbale. Ces patients nécessitent parfois une aide à la scolarité (AVS, psychomotricité, orthophonie, kinésithérapie) ou, plus rarement, une scolarité spécialisée. Dans la majorité des cas l'intelligence est normale avec un QI entre 70 et 120 et la scolarité classique. (32)

1.1.1.9 Les anomalies sensorielles

Les plus fréquentes sont les anomalies ophtalmologiques avec une myopie forte, un nystagmus, un ptosis. (33) Deux patients sur trois développent une anomalie de la chambre antérieure de l'œil comme la cataracte. Les anomalies au fond d'œil sont présentes dans 20% des cas. (34) Une surdité de perception est présente dans 3 à 10% des cas ce qui justifie une consultation ORL notamment en cas de retard de langage. (35) Elle concerne majoritairement les fréquences élevées. Des anomalies anatomiques de l'oreille ont été décrites avec anomalie de l'os temporal responsable de surdité. (36)

1.1.1.10 Les anomalies cutanées

Parfois sont retrouvés de nombreux nævi, des taches café au lait (10%) et des lentigines (3%). (16) Les lentigines sont présentes dans le syndrome anciennement appelé « syndrome LEOPARD » qui est apparenté au syndrome de Noonan. (37)

Un lymphœdème périphérique peut être observé dans moins de 20% des cas à la naissance ou

plus tard. (38)(39)

1.1.1.11 Les troubles hématologiques et de l'hémostase

Il existe une prédisposition à des anomalies hématologiques telles qu'une monocytose transitoire, une thrombocytopénie, un syndrome myéloprolifératif. (40) Mais le plus fréquent est un trouble de la coagulation présent chez environ 50% des patients, avec ecchymoses faciles et des saignements modérés (épistaxis) par anomalies des facteurs de la coagulation. (41) Ce risque hémorragique justifie la réalisation d'un bilan de coagulation avant toute intervention chirurgicale. (42)

1.1.1.12 La prédisposition tumorale

Le risque tumoral est 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale (43) notamment en ce qui concerne les tumeurs hématologiques sévères telles que la leucémie myélo monocyttaire juvénile, la leucémie aiguë myéloïde et la leucémie aiguë lymphoblastique de type B. (44) Les anomalies myéloprolifératives sont également plus fréquentes. (45)

Des rhabdomyosarcomes embryonnaires de localisations diverses avec les mutations SOS1 et RAF1 ont été décrits. (46) D'autres types de tumeurs ont été décrites : neuroblastomes, tumeurs à cellules géantes, astrocytomes pilocytiques et également une tumeur testiculaire des cellules de Sertoli chez un patient présentant une cryptorchidie et ayant une mutation SOS1. (47) Le risque tumoral est globalement augmenté dans tous les types de mutation mais le type de tumeur semble varier en fonction de celle-ci.

1.1.2 Le diagnostic moléculaire

1.1.2.1 Génétique du syndrome de Noonan

Le syndrome de Noonan est une maladie autosomique dominante. Elle est sporadique dans 60% des cas mais il existe des cas familiaux. (48)

En 1994, une étude sur un cas familial de syndrome de Noonan a fait, pour la première fois, le lien avec une anomalie au niveau du chromosome 12 dans la région 12q22. qter appelée « NS1 » (7) En 2001, Tartaglia *et al* ont découvert des mutations faux sens au sein de la région NS1, au

niveau 12q24.1.(49) Il s'agit du gène *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11* (*PTPN11*), codant pour une protéine *Src-homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 2* (SHP2). Une mutation du gène *PTPN11* est retrouvée chez 50% des patients. Il s'agit d'une mutation gain de fonction. (50)

Des mutations perte de fonction du gène *PTPN11* sont retrouvées chez 90% des patients présentant un syndrome apparenté au SN, le syndrome de Noonan avec lentigines multiples (SNLM, anciennement syndrome LEOPARD). Ces dernières entraînent un retard statural moins sévère d'après une récente étude. (51)

Une trentaine d'autres mutations ont été découvertes codant toujours pour une protéine de la même voie de signalisation RAS/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) : gènes *SHOC-2*, *CBL*, *SOS-1*, *RAF-1*, *RIT-1*, *KRAS*, *NRAS*, *LZTR-1*...

Cette voie de signalisation est impliquée dans l'homéostasie et le développement organique. En effet, elle a comme ligands extra cellulaires l'hormone de croissance (GH), des protéines de l'inflammation (cytokines) et d'autres hormones en fonction du type de cellules. (**Figure 6**)

Certaines corrélations phénotype-génotype ont été établies. Par exemple la mutation *KRAS* est associée à une fréquence plus importante de cardiomyopathie hypertrophique. (49)

1.1.2.2 *Les syndromes apparentés*

Des mutations de gènes impliqués dans la même voie de signalisation RAS/ MAPK sont retrouvées dans des syndromes phénotypiquement proches du SN : le syndrome de Costello, le syndrome cardio facio-cutané, le syndrome de Noonan avec lentigines multiples et le syndrome de Noonan avec Neurofibromatose de type 1.(52) L'ensemble de ces syndromes est regroupé sous le terme de « RASopathies ». (**Figure 6**)

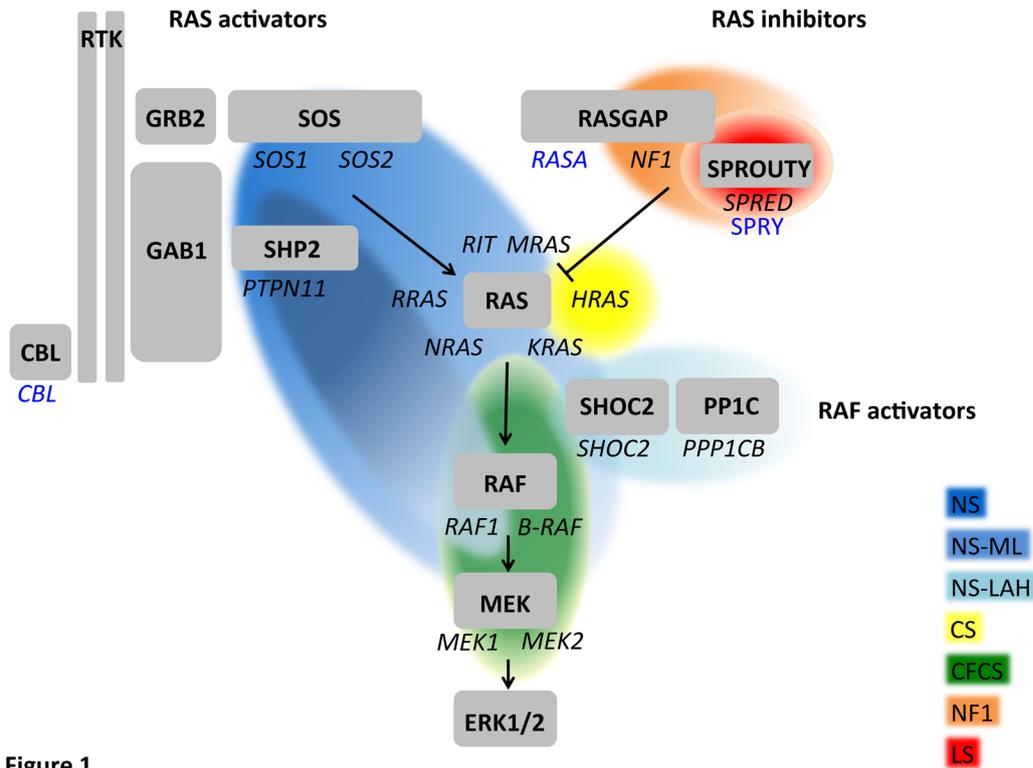


Figure 1

Figure 6 : Le spectres des RASopathies

NS : Syndrome de Noonan ; NS-ML : Syndrome de Noonan avec lentigines multiples ; NS-LAH : syndrome de Noonan like avec défaut de croissance des cheveux ; CS : syndrome de Costello ; CFCS : syndrome cardio facio cutané ; NF1 : Neurofibromatose de type 1 ; LS : syndrome de Legius

(53)

1.2 Axe gonadotrope dans le syndrome de Noonan

1.2.1 Chez le garçon

1.2.1.1 Physiologie de l'axe hypothalamo hypophyso gonadique

Chez le fœtus de sexe masculin, la différenciation testiculaire se fait à la fin de la 5^{ème} semaine de gestation (7^{ème} semaine d'aménorrhée) avant que les hormones gonadotropes ne soient fonctionnellement actives. (54)(55)

L'embryogénèse n'est pas sous le contrôle des hormones gonadotropes et une insuffisance hypophysaire précoce ne perturbe pas la différenciation sexuelle.

Sous le contrôle de nombreux facteurs de transcription (SOX9, GATA 4), les cellules de Sertoli, situées dans les tubes séminifères du testicule sécrètent l'hormone anti müllérienne (*anti-müllerian hormone*, AMH) responsable de la régression des canaux de Müller (prémices embryologiques des organes génitaux féminins), ainsi que l'inhibine B. C'est l'expression du gène SRY dans les cellules de Sertoli qui permet cette différenciation sexuelle. (56)

Les cellules de Leydig, situées dans l'espace interstitiel, sécrètent la testostérone responsable du développement des canaux de Wolff avec la virilisation du tractus uro-génital et des organes génitaux externes et l'INSL3 (*insuline like factor 3*) qui contrôle, avec la testostérone, la descente testiculaire.

Ce n'est qu'à la deuxième moitié de la grossesse que la LH (*luteinizing hormone*) et la FSH (*follicle-stimulating hormone*), régulées par la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus, deviennent les principaux régulateurs de la fonction testiculaire. (57)

La LH stimule la sécrétion de testostérone et d'INSL 3 via les cellules de Leydig.

La FSH induit la prolifération des cellules germinales immatures et des cellules de Sertoli.

A l'approche du terme de la grossesse, on observe une diminution des hormones hypophysaires et testiculaires.

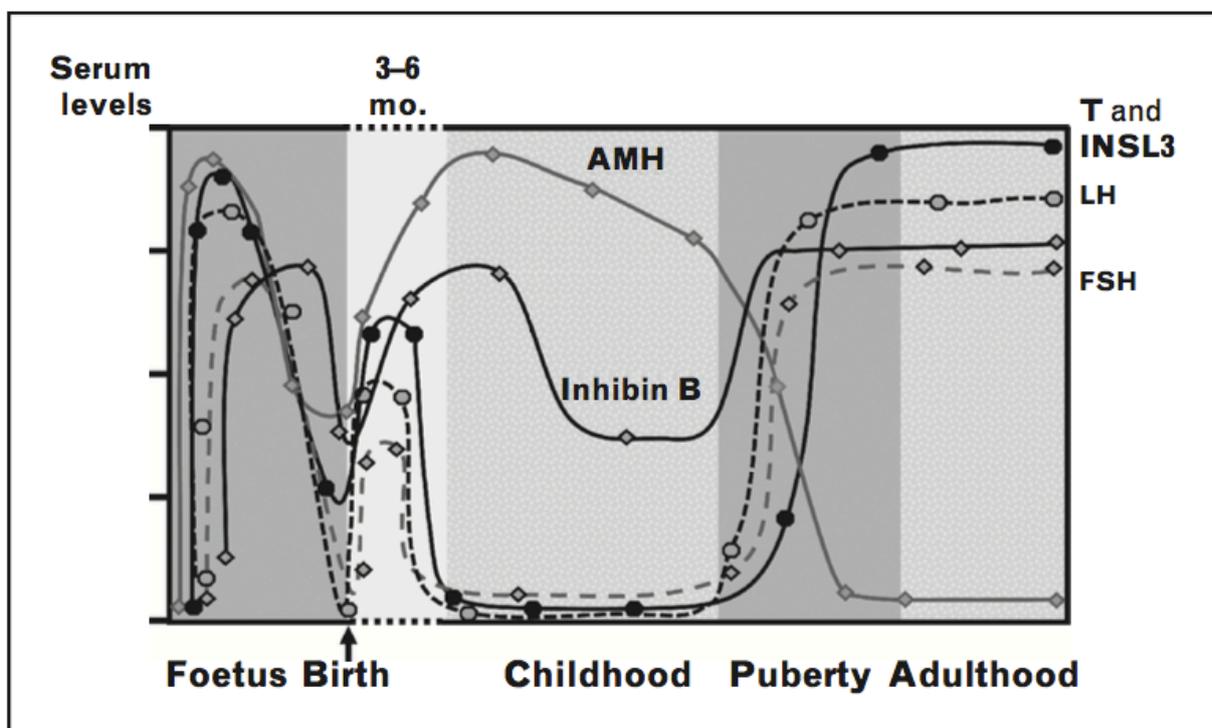


Figure 7 : Evolution des taux circulants des gonadotrophines (LH et FSH), de la testostérone, de l'INSL3, de l'AMH et de l'inhibine B chez l'homme de la vie fœtale à l'âge adulte. (58)

Après la naissance, les gonadotrophines restent transitoirement basses puis augmentent au cours de la première semaine de vie. La LH, la FSH et la testostérone sont élevées pendant les 3 à 6 premiers mois de vie alors que l'AMH et l'inhibine B restent élevées pendant l'enfance jusqu'au début de la puberté témoignant de l'existence d'une activité testiculaire pendant l'enfance. (59)

L'AMH est très élevée pendant l'enfance après le 6^{ème} mois de vie, diminue légèrement en pré puberté puis brutalement au moment de la puberté jusqu'à devenir négative en post puberté.

L'inhibine B est sécrétée par les cellules de Sertoli sous l'influence de la FSH et exerce un rétrocontrôle hypophysaire sur la sécrétion de FSH. Son taux est élevé pendant la vie fœtale puis diminue à la naissance sans être négatif. Il augmente ensuite entre 3 et 6 mois de vie, diminue progressivement pendant l'enfance et ré augmente à la puberté. (Figure 7)

Il existe, pendant l'enfance, une prolifération des cellules de Sertoli immatures entraînant une légère augmentation du volume testiculaire non détectable à la palpation mais mesurable à l'échographie. (60). (Figure 8)

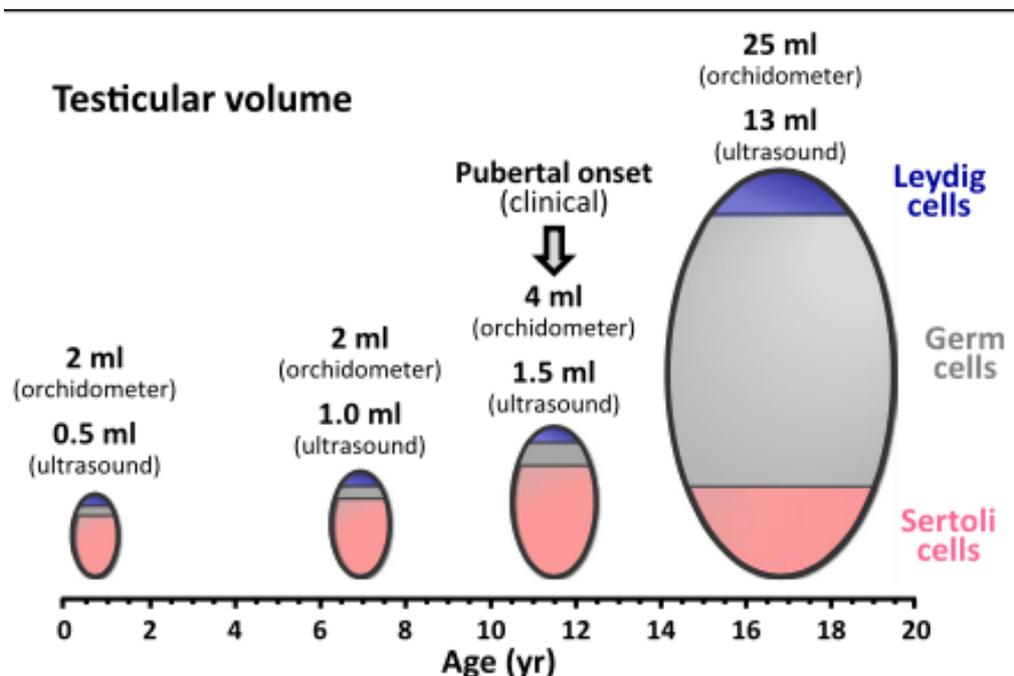


Figure 8 : Développement physiologique du testicule en période post natale : Le volume testiculaire augmente légèrement pendant la période néonatale et l'enfance (de la naissance à l'âge de 8-10 ans) et celle-ci n'est mesurable qu'à l'échographie. Cette augmentation de volume est principalement due à l'augmentation du nombre de cellules de Sertoli.

Après le début de la puberté, défini cliniquement par un volume testiculaire à 4 ml à l'orchidomètre, le volume testiculaire augmente beaucoup, ce qui correspond au début de la spermatogénèse, nécessitant la maturation, testostérone dépendante, des cellules de Sertoli. (61)

Contrairement à l'âge adulte où les cellules germinales sont les plus nombreuses et où les cellules de Leydig sont les plus actives avec la production de testostérone, ce sont les cellules de Sertoli qui sont les plus nombreuses et les plus actives pendant l'enfance. (58)(62). En effet, elles apportent les nutriments et facteurs de croissances nécessaires à la prolifération et à la maturation future des cellules germinales immatures. Elles sont également responsables de la formation de la barrière hémato testiculaire lors de la puberté. (63)

Au début de la puberté, au moment de la réactivation de l'axe hypothalamo hypophysaire, les cellules de Sertoli passent d'un état de cellules prolifératives immatures à un état de cellules quiescentes matures sous l'effet de l'augmentation du taux de testostérone intra testiculaire. (62)(64) C'est le moment de la formation de la barrière hémato testiculaire séparant les tubes séminifères en 2 compartiments : Les cellules germinales matures (cellules haploïdes) dans le compartiment adluminal et les cellules de Sertoli (cellules diploïdes) dont elles dépendent. (65)
(Figure 9)

Avant l'âge d'un an, la sécrétion de testostérone n'induit pas de maturation des cellules de Sertoli car le récepteur aux androgènes n'est pas exprimé à ce moment sur la surface de ces cellules, comme l'a prouvé une étude expérimentale sur des souris. (66)

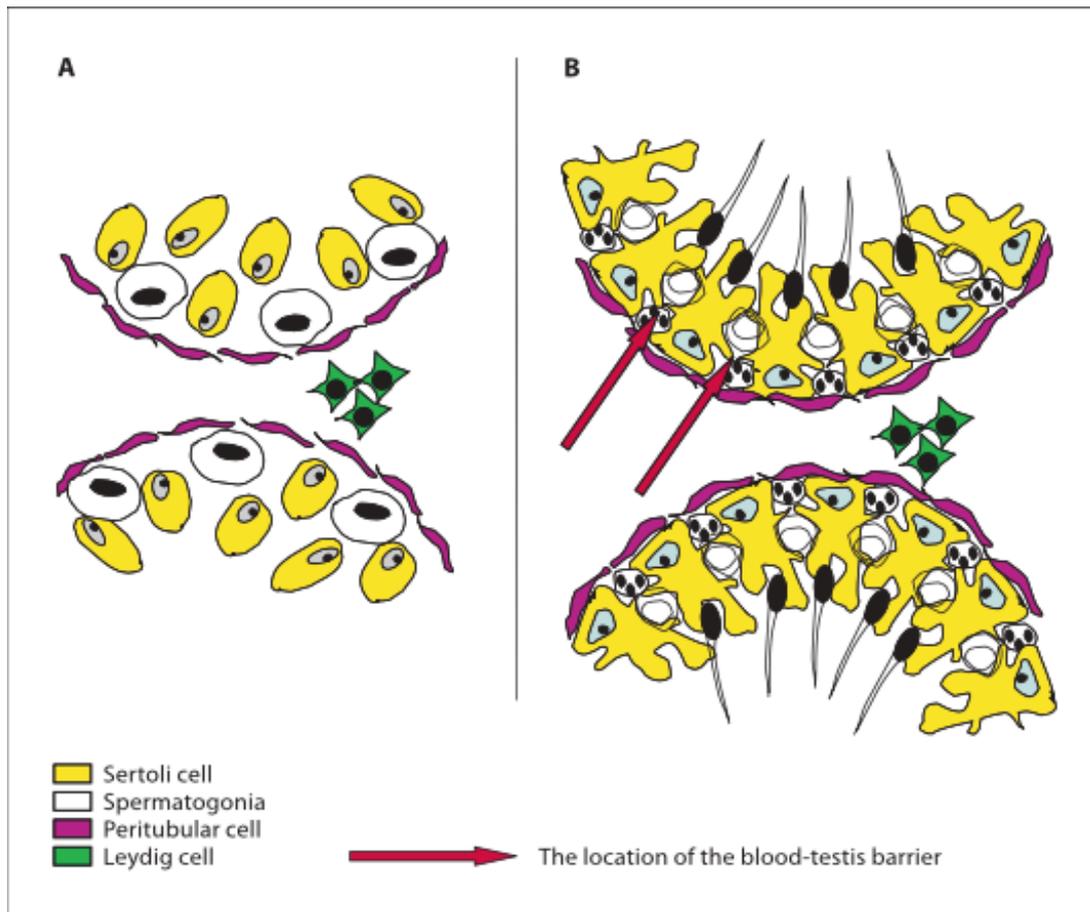


Figure 9 : Schémas de la morphologie testiculaire. Les différents types cellulaires sont colorés comme indiqué sur le schéma.

A Le testicule immature. Les tubes séminifères contiennent les cellules de Sertoli immatures, les cellules péritubulaires et les spermatogonies. (Cellules germinales immatures)

B Le testicule mature. Les tubes séminifères ont une lumière et sont constitués des cellules germinales matures. Les cellules de Sertoli sont allongées et cryptiques, associées entre elles par des jonctions serrées (la barrière hémato testiculaire). (57)

Les cellules de Sertoli sont indispensables à la prolifération des cellules germinales à l'âge adulte mais elles leur apportent également des nutriments et des facteurs de croissance pendant l'enfance et leur intégrité est donc nécessaire dès l'enfance (**Figure 10**). Le nombre de cellules de Sertoli dans le testicule est directement en rapport avec la taille testiculaire et la qualité du sperme à l'âge adulte. (57)

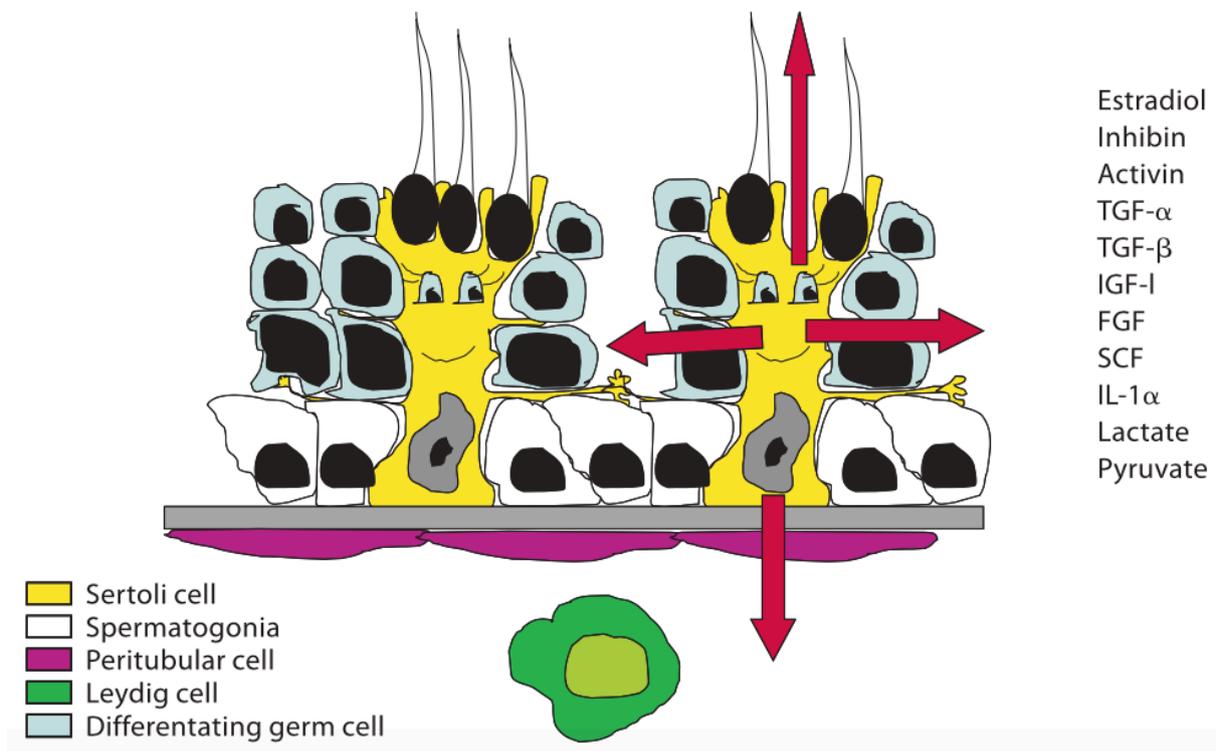


Figure 10 : Le rôle paracrine des cellules de Sertoli : Les cellules de Sertoli produisent des stéroïdes et des nutriments, ainsi qu'un grand nombre de protéines régulant la croissance et la survie des cellules germinales. Ces facteurs sont sécrétés de deux manières différentes : d'une part au-dessus de la barrière hémato testiculaire, pour agir sur les cellules germinales haploïdes et d'autre part, en dessous de cette barrière pour agir dans les cellules situées dans l'interstitium c'est-à-dire les cellules de Leydig.

IGF-1 = insulin like growth factor-1 ; FGF = fibroblast growth factor ; IL-1 α = interleukine-1 α ; TGF- α/β = transforming growth factor- α/β ; SCF = stem cell factor. Les différents types cellulaires sont représentés par les couleurs indiquées. (57)

1.2.1.2 Anomalie de l'axe gonadotrope chez les garçons SN

Des anomalies de la fonction sertolienne ont été décrites dans le syndrome de Noonan dans plusieurs études. (29) (30) Il a été suggéré que cela soit secondaire à la cryptorchidie qui est présente chez environ 80% des garçons atteints de syndrome de Noonan.

En effet, la cryptorchidie entraîne une souffrance testiculaire avec altération du cytosquelette des cellules de Sertoli et une augmentation de l'apoptose des cellules germinales. (67) La fertilité masculine est donc altérée par une cryptorchidie dans l'enfance, d'autant plus si celle-ci n'est pas opérée. (68)(69)(70)

Une étude de 2008 suggère que des anomalies de la fonction sertolienne soient présentes chez des patients non cryptorchides. (30) A notre connaissance une seule étude s'est intéressée à la fonction gonadotrope des garçons SN et celle-ci portait sur un faible effectif. (71)

L'objectif de notre étude est d'évaluer la fonction gonadotrope des garçons SN en fonction de l'âge et du génotype.

1.2.2 Chez la fille

1.2.2.1 *Physiologie de l'axe hypothalamo hypophyso gonadique*

Comme chez le garçon, l'activation de l'axe gonadotrope entraîne une sécrétion pulsatile de GnRH stimulant la sécrétion pulsatile de LH et FSH par l'hypophyse.

La LH agit au niveau ovarien sur les cellules de la thèque interne et stimule la sécrétion des androgènes (progestérone).

La FSH agit sur les cellules de la granulosa en stimulant la sécrétion d'œstrogènes et d'inhibine A et B. Elle est responsable de la maturation des follicules en follicule dominant. Les œstrogènes induisent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse en inhibant la sécrétion de GnRH et de LH et FSH. Les inhibines A et B induisent un rétrocontrôle négatif exclusivement sur la sécrétion de FSH hypophysaire.

L'AMH n'est pas sous le contrôle des gonadotrophines.

L'AMH n'est pas sécrétée chez le fœtus de sexe féminin puisque sa sécrétion dépend, à ce moment-là, de l'expression du gène SRY présent sur le chromosome Y. C'est l'absence d'AMH qui permet le développement des organes génitaux féminins. Le taux d'AMH est, en effet, indétectable sur le sang de cordon, ce qui suggère sa quasi absence pendant la vie fœtale.

Il existe une activation précoce de l'axe hypothalamo gonadique chez la petite fille entre 3 et 6 mois avec une élévation des gonadotrophines, de l'œstradiol, de l'AMH et de l'inhibine.

La FSH reste cependant élevée jusqu'à environ 4 ans.

Les gonadotrophines deviennent ensuite indétectables jusqu'au début de la puberté où elles ré augmentent avec la réactivation de l'axe hypothalamo hypophyso gonadique.

L'AMH est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules ovariens primaires et pré antraux. (72) Elle est le reflet de la réserve folliculaire ovarienne. Son rôle exact est incertain notamment chez la petite fille.

Les follicules matures sécrètent très peu d'AMH, parfois même pas du tout. Sa sécrétion débute

à la fin de la vie fœtale, en période pré natale. Son taux s'élève de la naissance à 3 mois de vie au moment de la « mini puberté », puis, son taux diminue jusqu'à 4 ans et ré augmente de façon linéaire entre 4 et 8 ans. Il est finalement relativement stable par la suite jusqu'à l'âge adulte. (Figure 11)

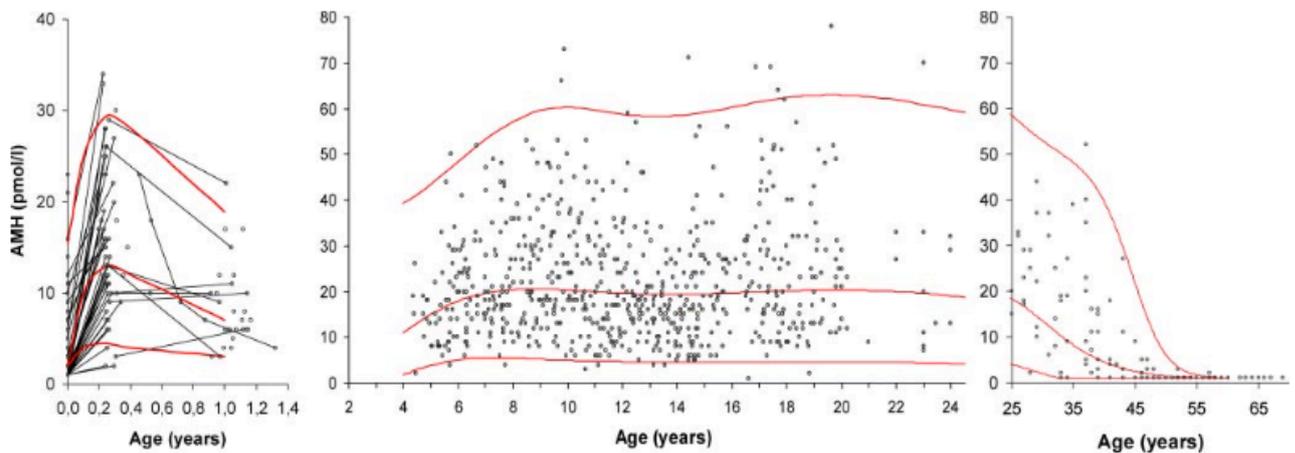


Figure 11 : Taux d'AMH (en pico moles par litre) chez 926 petites filles, adolescentes et femmes adultes en bonne santé. Les valeurs pour un enfant sont connectées par des lignes noires. Les courbes rouges représentent la médiane, le 2,5^{ème} percentile et le 97,5^{ème} percentile. (73)

A l'âge adulte, le taux d'AMH ne varie pas en fonction du cycle menstruel.

Chez les filles, l'inhibine est présente sous deux formes : l'inhibine A et l'inhibine B.

- L'inhibine B est la forme la plus abondante et active. Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des petits follicules antraux. Elle exerce également un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de FSH.

Celle-ci est physiologiquement augmentée pendant le 1^{er} mois de vie puis diminue progressivement au 2^{ème} mois.(74) Son taux reste bas jusqu'à l'âge de 6 ans, augmente légèrement entre 6 et 10 ans, puis de façon plus importante entre 10 et 12 ans pour atteindre un plateau entre 12 et 18 ans. (75)

L'inhibine B est le reflet de la fonction ovarienne, après la puberté son taux est en rapport avec le cycle menstruel. Des taux élevés sont retrouvés juste après l'ovulation et des taux bas pendant la période folliculaire. (73)

- L'inhibine A est sécrétée par le follicule dominant, au moment de l'ovulation et par le

corps jaune, donc uniquement après la puberté.

Elle est élevée pendant les 15 premiers jours de vie puis diminue progressivement jusqu'à l'âge de 2 mois. (74) Son taux devient indétectable jusqu'à environ 10 ans puis augmente progressivement jusqu'à 14 ans pour rester stable entre 14 et 18 ans. (75)

Ces variations d'AMH et inhibine sont le témoin de l'existence d'une activité ovarienne pendant l'enfance et leurs dosages pourraient permettre le dépistage précoce d'un hypogonadisme et l'anticipation de troubles ultérieurs de la fertilité.

Il y a cependant une grande variabilité interindividuelle des taux d'AMH et d'inhibine B ce qui est un frein à ces explorations.

Plusieurs études sur des filles nées avec un retard de croissance intra utérin (SGA ou RCIU) ont montré que celles-ci avaient des taux de FSH plus élevés pendant l'enfance, un volume ovarien et un taux d'ovulation diminué. (76)(77) L'AMH est également plus basse que chez des petites filles eutrophes à la naissance ce qui suggère un effet, pendant l'enfance, de l'AMH sur le développement ovarien et la fonction ovulatoire future.

Une étude a retrouvé des taux d'AMH et inhibine B inférieurs à la population générale chez les petites filles et adolescentes atteintes de syndrome de Turner qui présentent fréquemment une insuffisance ovarienne primaire. (73) Ceci suggère que l'AMH et l'inhibine B dosées dans l'enfance seraient des marqueurs prédictifs d'insuffisance ovarienne primaire ou secondaire. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette suggestion.

1.2.2.2 *Anomalies de l'axe gonadotrope chez les filles SN*

La littérature est pauvre sur la fonction ovarienne dans le syndrome de Noonan. Les premières menstruations apparaissent en moyenne à l'âge de 14 ans donc légèrement retardée par rapport à la population générale. (1) La puberté survient spontanément et la fertilité future ne semble pas altérée. A notre connaissance il n'existe pas de trouble de la fonction ovarienne chez les filles atteintes de syndrome de Noonan mais aucune étude ne s'est intéressée aux dosages d'AMH et inhibine B chez celles-ci afin de les comparer aux valeurs en fonction de l'âge dans la population générale. Cependant une étude menée en 2009 dans un modèle murin suggère qu'une inactivation des protéines ERK1/2 (*Extracellular Signal-Regulated Kinase 1 and 2*), faisant partie de la voie de signalisation RAS/MAPK, pourrait entraîner des troubles de la fertilité en bloquant l'ovulation via la LH. (78)

La suite de notre étude (toujours en cours) s'intéresse justement à la fonction ovarienne des filles et adolescentes atteintes de syndrome de Noonan.

De plus il n'existe pas d'étude à long terme, ce qui permettrait de comparer le taux d'insuffisance ovarienne précoce par rapport à la population générale.

2. ARTICLE :



Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency

Journal:	<i>European Journal of Endocrinology</i>
Manuscript ID	Draft
mstype:	Clinical Study
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Moniez, Sophie; Children's hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit Pienkowski, Catherine; Children's hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit Lepage, Benoit; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Department of Epidemiology Hamdi, Safouane; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie Daudin, Myriam; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Fertility Centre, CECOS Midi-Pyrénées, EA 3694 Human Fertility Research Group Petit, Isabelle; Children's Hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit Jouret, Béatrice; Children's Hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit Cartault, Audrey; Children's Hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit Diène, Gwenaëlle; Children's Hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit Verloes, Alain; Robert-Debré University Hospital, APHP, Departments of Genetics Cavé, Hélène; Robert-Debré University Hospital, APHP, Departments of Genetics SALLES, JEAN-PIERRE; Children's Hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit Tauber, Maithe; Children's Hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit Yart, Armelle; University of Toulouse Paul Sabatier, INSERM UMR 1048, Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases (I2MC) EDOUARD, THOMAS; Children's hospital, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit</p>
Keywords:	Noonan syndrome, RASopathies, RAS/ERK signaling pathway, Puberty, fertility

SCHOLARONE™
Manuscripts

1 **Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency**

2 **Short title: Gonadal function of Noonan syndrome males**

3
4 Sophie Moniez ¹, Catherine Pienkowski ¹, Benoit Lepage ², Safouane Hamdi ^{3,4}, Myriam Daudin ⁴,
5 Isabelle Oliver ¹, Béatrice Jouret ¹, Audrey Cartault ¹, Gwenaëlle Diene ¹, Alain Verloes ⁵, Hélène
6 Cavé ⁵, Jean-Pierre Salles ^{1,6}, Maïthé Tauber ^{1,6}, Armelle Yart ⁷, Thomas Edouard ^{1,6*}

7 ¹ Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit, Children's Hospital, Toulouse University Hospital,
8 Toulouse, France

9 ² Department of Epidemiology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

10 ³ Laboratory of Biochemistry and Hormonology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

11 ⁴ Fertility Centre, CECOS Midi-Pyrénées, EA 3694 Human Fertility Research Group, Toulouse
12 University Hospital, Toulouse, France

13 ⁵ Departments of Genetics, Robert-Debré University Hospital, APHP, Paris, France

14 ⁶ INSERM UMR 1043, Centre of Pathophysiology of Toulouse Purpan (CPTP), University of
15 Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France

16 ⁷ INSERM UMR 1048, Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases (I2MC), University of
17 Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France

18
19 *** Corresponding author**

20 Thomas Edouard,

21 Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit

22 Children's Hospital, Toulouse University Hospital

23 330 avenue de Grande-Bretagne TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9, France

24 Phone: +33 (0)5 34 55 85 55; Fax: +33 (0)5 34 55 85 58

25 E-mail: edouard.t@chu-toulouse.fr

26
27 **Keywords**

28 Noonan syndrome, RASopathies, RAS/ERK signaling pathway, puberty, fertility

29 **Abstract**

30

31 **Context:** Abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis have long been reported in Noonan
32 syndrome (NS) males with only few data available in prepubertal children.

33 **Objective:** The aim of this study was to describe the gonadal function of NS males from childhood to
34 adulthood.

35 **Design:** It is a retrospective chart review.

36 **Patients and Methods:** A total of 37 males with a genetically confirmed diagnosis of NS were
37 included. Clinical and genetic features, as well as serum hormone levels (LH, FSH, testosterone, anti-
38 Müllerian hormone [AMH], and inhibin B) were analysed.

39 **Results:** Of the 37 patients, 16 (43%) children had entered puberty at a median age of 13.5 years
40 (range: 11.4-15.0 years); age at pubertal onset was negatively correlated with BMI SDS ($r = -0.541$; P
41 $= 0.022$). In pubertal boys, testosterone levels were normal suggesting a normal Leydig cell function.
42 In contrast, NS patients had significant lower levels of AMH (mean SDS: -0.6 ± 1.1 ; $P = 0.003$) and
43 inhibin B (mean SDS: -1.1 ± 1.2 ; $P < 0.001$) compared with the general population, suggesting a
44 Sertoli cell dysfunction. Lower AMH and inhibin B levels were found in NS-PTPN11 patients
45 whereas these markers did not differ from healthy children in SOS1 patients. No difference was found
46 between cryptorchid and non-cryptorchid patients for AMH and inhibin B levels ($P = 0.43$ and 0.62
47 respectively). Four NS-PTPN11 patients had a severe primary hypogonadism with azoospermia/
48 cryptozoospermia.

49 **Conclusions:**

50 NS males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency, whereas Leydig cell function
51 seems to be unaffected.

52 Introduction

53

54 Noonan syndrome (NS; Mendelian inheritance in man [MIM] # 163950) is a common autosomal
55 dominant genetic disorder characterised by the association of craniofacial abnormalities, congenital
56 heart defects (*i.e.* pulmonary valve stenosis and hypertrophic cardiomyopathy), short stature and
57 skeletal abnormalities (*i.e.* pectus, scoliosis), variable developmental delay/learning disability, and
58 predisposition to myeloproliferative disorders ¹⁻³. NS is caused by germline mutations in genes
59 encoding components or regulators of the RAS/extracellular signal-regulated kinases (ERK) signaling
60 pathway. This pathway plays key roles in development and homeostasis by regulating various cellular
61 processes including cell survival, proliferation, differentiation, migration, and adhesion ^{3, 4}. To date,
62 nearly twenty genes have been found to be implicated in NS, but the classical form is mostly
63 associated with heterozygous missense mutations in four genes: about 50% of NS patients have a
64 mutation in the *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11 (PTPN11)* gene, along with less
65 common mutations notably in *SOS1*, *RAF1*, and *KRAS* genes, accounting for 10%, 10%, and < 2%,
66 respectively ³. Genetic screening remains negative in about 30% of NS patients. A specific cluster of
67 mutations in *PTPN11* gene are also found in about 90% of patients with NS with multiple lentigines
68 (NSML; MIM # 151100). This syndrome previously referred to as LEOPARD syndrome (acronym for
69 multiple Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary
70 stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, sensorineural Deafness), is closely related to NS
71 and might be difficult to differentiate in early life. The *PTPN11* gene encodes the Src-homology 2
72 domain-containing tyrosine phosphatase 2 (SHP2), a widely expressed non-receptor protein tyrosine
73 phosphatase that positively regulates the RAS/ERK signaling pathway. From a biochemical point of
74 view, NS-causing mutants induce hyperactivation of the phosphatase (gain-of-function mutation),
75 leading to an enhancement of RAS/ERK activation which is responsible for the different features of
76 NS, notably craniofacial and heart defects, as well as growth retardation (review in ^{5, 6}).

77

78 Abnormalities in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis have long been reported in NS patients. In
79 both sexes, the onset of puberty is usually delayed and is associated with a decreased pubertal growth

80 spurt⁷⁻⁹. Although fertility does not seem to be affected in NS females, gonadal dysfunction with
81 deficient spermatogenesis has been described in NS males^{10, 11}; this may explain the sex ratio
82 distortion/predominant transmission by the mother in familial cases. It has been suggested that
83 impaired fertility may be related to cryptorchidism, which is reported in up to 80% of NS males⁸.
84 However, Sertoli cell dysfunction has also been reported in NS male with normal testicular descent
85 that could suggest an intrinsic defect of these cells^{12, 13}. This hypothesis is strengthened by the critical
86 role of *PTPN11* in the regulation of spermatogenesis and subsequently male fertility (review in¹⁴).
87 Thus, *PTPN11* is expressed in immature germ cells and Sertoli cells, through all developmental stages
88 from birth to adulthood¹⁵. Global conditional or germ cell-specific deletion of *Ptpn11* in mice cause
89 infertility as a result of altered blood-testis barrier (BTB) or impaired maintenance of spermatogonial
90 stem cells (SSC), which are the precursors for germ cells^{16, 17}. Interestingly, Sertoli cells either lacking
91 SHP2 or expressing a constitutively active mutant of SHP2 do not support SSCs renewal and
92 differentiation, suggesting that fine-tuned levels of SHP2 activity in Sertoli cells are required for
93 proper spermatogenesis^{15, 17}. Finally, SHP2 regulates steroidogenesis in Leydig cells. Indeed,
94 treatment of primary Leydig cell cultures with SHP2 inhibitor or shRNA-mediated *Ptpn11* knock
95 down decreased testosterone production, whereas SHP2 overexpression increased steroid production
96¹⁸.

97
98 Most studies in NS have focused on pubertal and adult gonadal function with only few data available
99 in prepubertal children. To our knowledge, only one study has investigated markers of testicular
100 function, such as anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B, in NS prepubertal boys¹². Moreover,
101 the better knowledge of the genetic bases of NS made possible to look for genotype-phenotype
102 correlations, notably with cardiac, growth, and haematological defects^{1, 19}, but these correlations have
103 not been investigated for gonadal function. In the present study, we aimed to describe the gonadal
104 function of boys with NS and NSML according to their phenotype, notably the presence or not of
105 cryptorchidism, and evaluate whether mutations in the different genes involved in NS and NSML may
106 have differential impact. To achieve this goal, we performed a retrospective chart review in 37 boys
107 with NS or NSML harboring mutations in the *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, or *KRAS* genes.

108

For Review Only

109 **Subjects and Methods**

110

111 *Patient population]*

112 The study population included male patients with a genetically confirmed diagnosis of NS who were
113 followed at the Children's Hospital in Toulouse, France, between 2008 and 2018. The genetic
114 diagnosis was defined as the presence of a germline mutation in one of the following genes: *PTPN11*,
115 *SOS1*, *RAF1*, or *KRAS*. Two types of *PTPN11* mutations were distinguished: NS-associated *PTPN11*
116 mutations (*NS-PTPN11*) (gain-of-function mutation), and NSML-associated *PTPN11* mutations
117 (*NSML-PTPN11*) (loss-of-function mutation). A total of 37 boys were identified with *NS-PTPN11*
118 mutations in 26 (70.3%) patients, *NSML-PTPN11* mutations in 2 (5.4%), *SOS1* mutations in 6
119 (16.2%), *RAF1* mutations in 2 (5.4%), and *KRAS* mutations in 1 (2.7%).

120 Personal history (including cardiopathy, short stature, and cryptorchidism) and clinical data (including
121 height, weight, and Tanner stages) were obtained by retrospective chart review. The median duration
122 of follow-up was 2.9 years (range: 0-16.7 years).

123

124 The study protocol was approved by our local research ethics committees. Written informed consent
125 of the children or their parents was not judged necessary for this kind of retrospective study. Patient
126 information was anonymized and de-identified prior to analysis. Due to the retrospective design of the
127 study, the approval by an independent ethical committee was not required according to the French law
128 (Jardé's law dealing with the Research Implying Human Person [RIHP], decree number 2016-1537 of
129 November 16th, 2016).

130

131 *Clinical data*

132 Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight in kg divided by the square of height in
133 meters. Height, weight, and BMI measurements were converted to age and sex-specific standard
134 deviation score (SDS) on the basis of published reference data ^{20, 21}. Pubertal development was
135 evaluated according to Marshall and Tanner staging ²².

136

137 *Semen collection and analyses*

138 Four patients who had the association of high FSH levels and low inhibin B levels were referred to the
139 Fertility Centre for evaluation and fertility preservation.

140 At the fertility Centre, informed consent before the cryopreservation was obtained from all patients
141 and from parents for minor subjects. Semen samples were collected by masturbation after a
142 recommended 2 to 6 days of sexual abstinence. The semen analysis was performed according to the
143 World Health Organization (WHO) guidelines. The characteristics considered were sexual abstinence
144 (days), ejaculate volume (mL) and pH, sperm concentration (10^6 /ml), round cell concentration
145 (10^6 /ml), spermatozoa vitality (%) and progressive motility (PR, %), non-progressive motility (NP,
146 %), and total sperm count (10^6 /ejaculate). After semen analysis, if spermatozoa were found even in the
147 pellet, each sample was diluted in cryoprotectant medium (SpermFreeze, FertiPro) and aspirated into
148 high-security straws (CryoBioSystem). Straws were frozen and stored in liquid nitrogen.

149

150 *Biochemical measurements*

151 Blood samples were taken as part of the clinical follow-up of the patients. During the study period,
152 different measurements kits were used.

153 Testosterone was assessed using radio-immunoassay (RIA) kit (Cis-Bio International, Gif-sur-Yvette,
154 France). Serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) were measured
155 using one of two automated immunoassays (ADVIA Centaur®, Siemens Healthcare, Saint-Denis,
156 France and Cobas®, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Serum inhibin B level was determined
157 using one of three enzyme-linked immunoassay (ELISA) kits (OBI-DSL, Oxford, UK; Beckman
158 Coulter, Inc. Brea, CA; Anshlabs, Webster, TX, USA). Serum AMH was quantified using one of three
159 enzyme-linked immunoassay (ELISA) kits (DSL-Beckman Coulter, Webster, TX, USA; GenII
160 Beckman-Coulter, Bea, CA, USA; Cobas®, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Dates,
161 sensitivity, inter- and intra-assay coefficient of variations, low detection limit, as well as correction
162 factors between different hormonal assays are indicated in **Supplemental Table 1**.

163 Hormone levels were compared with age-matched reference values from previously published studies
164 ^{23, 24}.

165 *Molecular analyses*

166 All molecular analyses were performed at the Department of Genetics of Robert-Debré Hospital (H.
167 Cavé, A. Verloes), Paris, France. DNA samples were obtained from peripheral leukocytes. Mutation
168 screening was performed by direct bidirectional sequencing of exons and their flanking intron-exon
169 boundaries. The entire coding regions of *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, and *KRAS* genes were tested in all
170 patients. Primers and PCR conditions are available on request.

171 The PCR products were sequenced (Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit;
172 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and reaction products run on an automated capillary
173 sequencer (ABI 3100 Genetic Analyzer, Applied Biosystems). Sequences were aligned using
174 Seqscape analysis software (Applied Biosystems) and compared with the reference sequences for
175 genomic DNA and mRNA. GenBank accession numbers for genomic and mRNA reference
176 sequences, respectively, are as follows: *PTPN11* NC_000012 and NM_002834, *SOS1* NC_000002
177 and NM_005633, *RAF1* NC_000007 and NM_004333, and *KRAS* NC_000012 and NM_033360
178 (isoform a) or NM_004985 (isoform b).

179

180 *Statistical analysis*

181 Raw results were transformed to age- and sex-specific SDS from the average result in the reference
182 population using the published reference data cited in the description of measurement techniques. Data
183 were reported as mean \pm SD or median (interquartile range, IQR) as appropriate.

184 First, means SDS for the entire NS sample and the different subgroups (presence of cryptorchidism or
185 not, genotypes) were compared with those of the general population using the one-sample Student test,
186 assuming an average z-score of 0 in the general population. For repeated measures, a linear mixed
187 model was applied with a robust variance estimator in order to estimate means, confidence intervals
188 and to compare subgroups according to the presence or not of cryptorchidism and genotype.
189 Associations were given as Pearson correlation or Spearman rank correlation, as appropriate. All tests
190 were two-tailed and throughout the study $p < 0.05$ was considered significant. Statistical analyses were
191 performed using Stata Statistical Software, version 11 for Windows (Stata Corporation, College
192 Station, TX, USA).

193 **Results**

194

195 *Clinical and genetic features of NS patients*

196 The main clinical and genetic features of the 37 NS patients are summarized in **Supplemental Table**
197 **2**.

198 Growth hormone (GH) therapy was started in 9 (24%) patients at a mean age of 8.2 ± 3.9 years; only
199 auxological data from non-GH treated NS patients were reported. As previously reported, NS patients
200 were significantly shorter (height SDS: -1.4 ± 1.2 ; $P < 0.001$) and leaner (BMI SDS: -1.1 ± 0.9 ; $P <$
201 0.001) compared with the general population. Bone age was delayed of -1.4 ± 1.1 years. Serum leptin
202 levels assessed in 27 patients were low (mean: 1.3 ± 0.9 pg/ml; normal values: 2.0-5.6).

203 Cryptorchidism was found in 24 (65%) of NS boys, it was bilateral in 14 (58%) patients, and patients
204 were operated on at a median age of 2.5 years (range: 1.4-10.4 years).

205

206 *Onset of puberty and Testicular volume*

207 During the study period, 16 (43%) children had entered puberty (defined as testicular volume ≥ 4 ml
208 or Tanner stage G2) at a median age of 13.5 years (range: 11.4-15.0 years). Puberty was delayed
209 (defined as testicular volume < 4 ml or Tanner stage G1 after the age of 14 years) in 3 (19%) patients,
210 but none of these patients required puberty induction treatment. Age at pubertal onset was negatively
211 correlated with BMI SDS ($r = -0.54$; $P = 0.022$). During pubertal development, all NS patients had a
212 testicular size in the normal range of healthy boys (**Figure 1C**).

213

214 *Serum LH, FSH, and testosterone levels*

215 Serum LH, FSH, and testosterone levels were low or undetectable during childhood and consequently
216 uninformative, thereafter these hormones progressively increased from the onset of puberty (**Figure**
217 **1A-B, D**). In pubertal boys, LH levels were positively correlated with testosterone levels ($r = 0.82$; $P <$
218 0.001), and FSH levels were negatively correlated with inhibin B ($r = -0.72$; $P = 0.002$) and AMH ($r =$
219 -0.75 ; $P = 0.001$) levels.

220 On the 36 available serum testosterone assessments, 32 (95%) values were above the 3rd percentile and
221 18 (66%) above the 50th percentile of normal reference values suggesting a normal Leydig cell
222 function. In contrast, serum FSH levels were dramatically increased in 4 patients suggesting a Sertoli
223 cells dysfunction.

224

225 *Serum Inhibin B and AMH levels*

226 In contrast to the gonadotropins, the serum concentration of AMH and inhibin B, which are markers of
227 Sertoli cells function, were above the detection limit throughout life, notably the prepubertal period,
228 with marked variations according to age and pubertal status. The patterns of AMH and inhibin B
229 secretion in NS patients were comparable to that of healthy children (**Figure 1E-F**). Thus, serum
230 AMH levels remained at a relatively stable level through childhood until the onset of puberty, when
231 they progressively declined until adulthood. In contrast, serum inhibin B levels were high in infants,
232 decreased gradually to reach a plateau around 5 years, then increased in early adolescence to reach a
233 new plateau in late puberty. Before puberty, AMH levels were positively correlated with inhibin B
234 levels ($r = 0.69$; $P < 0.001$). However, despite the same patterns of secretion, NS patients had
235 significant lower levels of AMH (mean SDS: -0.6 ; $P = 0.003$) and inhibin B (mean SDS: -0.9 ; $P <$
236 0.001) compared with the general population (**Tables 1-2, Figure 1G-H**), suggesting a Sertoli cell
237 dysfunction.

238 The levels of these hormones varied according to the genotype. Lower AMH levels were found in NS-
239 PTPN11 compared with healthy children (mean SDS: -0.8 ; $P < 0.001$). In contrast, inhibin B levels in
240 SOS1 patients did not differ from healthy children (mean SDS: -0.2 ; $P = 0.56$) and tended to be
241 higher compared to NS-PTPN11 patients (mean difference SDS: 0.8 ; $P = 0.07$).

242 Despite the fact that cryptorchid patients had significant lower AMH levels compared with healthy
243 children, no difference was found between cryptorchid and non-cryptorchid patients for AMH and
244 inhibin B levels ($P = 0.43$ and 0.62 respectively).

245 Surprisingly, compared to non-treated NS patients, GH treated NS patients had significant lower
246 serum AMH levels ($P < 0.001$), whereas serum inhibin B levels were similar ($P = 0.318$).

247

248 *Patients with primary hypogonadism*

249 As mentioned above, four patients had the association of high FSH levels and low inhibin B levels
250 suggestive of primary hypogonadism and were referred to the Fertility Centre for evaluation and
251 fertility preservation. Clinical and biological characteristics are shown in **Table 3**. All these four
252 patients had a *NS-PTPN11* mutation and a history of bilateral cryptorchidism. They had entered
253 puberty spontaneously with normal progression and satisfactory development of secondary sexual
254 characteristics. Serum testosterone concentrations were normal in all cases. Semen analysis revealed
255 azoospermia in 1 patient and severe cryptozoospermia in the 3 other patients. One patient had scrotal
256 ultrasonography, which found testicular microlithiasis.

257

258 **Discussion**

259

260 In this study, we report the gonadal function, covering the pituitary gonadotropins and both tubular
261 and interstitial functions of the testes, in a large series of boys with a genetically confirmed diagnosis
262 of NS.

263

264 First, we found that the onset of puberty was delayed in NS boys. The mean age of pubertal onset in
265 our patients (13.5 years) was delayed of about 2 years compared with the general population²⁵. This is
266 consistent with previous data reporting a mean age of pubertal onset between 13.5 to 14.5 years in NS
267 boys^{7-9, 26}. Interestingly, age at puberty onset was negatively correlated with BMI which is a good
268 surrogate measure of body fat: boys with a lower BMI were more likely to have delayed puberty. It is
269 extensively reported that nutrition and adiposity are major determinants of pubertal onset and timing.
270 Despite extensive data demonstrating an inverse association between body fat and age of pubertal
271 onset in girls^{27, 28}, relationship between BMI and onset of puberty in boys is less consistent. It has
272 been suggested that the association between body fat and age of pubertal onset in boys may be
273 nonlinear with delayed puberty seen in very lean as well as in very obese boys²⁵. As previously
274 reported^{19, 29, 30}, our patients displayed a lean phenotype with a BMI in the lower normal range which
275 may influence the timing of puberty. The relationship between fat mass and puberty may be mediated

276 by several factors, including leptin, the levels of which are very low in our patients. Many animal
277 experiments and human studies have shown that leptin is an important signal in the initiation of
278 puberty³¹. Thus, mice or humans who have mutation in leptin gene exhibit central hypogonadism
279 which is reversed by leptin treatment. Lower leptin levels have also been reported in adolescent boys
280 with constitutional delay of growth and puberty³². Interestingly, besides its role on the hypothalamus–
281 pituitary–gonadal axis, leptin may also have local effects on the function of testis and
282 spermatogenesis. Thus, leptin inhibit testosterone secretion by downregulating cAMP-dependent
283 activation of steroidogenic genes expression³³.

284

285 Despite the fact that it was delayed, the puberty started spontaneously in all our patients suggesting a
286 normal hypothalamic-pituitary input. In contrast, our data suggest a primary testicular insufficiency in
287 NS patients. Normal testicular function results from the combination and interaction between
288 seminiferous tubules and interstitial tissue functions. Tubular function can be assessed by the
289 determination of serum AMH and inhibin B levels which are markers of Sertoli cell function, and in
290 adults by sperm analysis which reflects germ cell development. Interstitial tissue function can be
291 assessed by the determination of serum testosterone and insulin-like peptide 3 levels which are
292 secreted by Leydig cells. The diagnosis of hypogonadism in paediatric patients is difficult and must
293 take into account the changing functional activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis
294 throughout development³⁴. Thus, in infancy (after minipuberty) and childhood, only Sertoli cells are
295 active, whereas Leydig cell are quiescent until the onset of puberty; AMH and inhibin B are therefore
296 useful markers of gonadal function in infant and children. Moreover, primary hypogonadism may
297 result either from the impaired function of all testicular cell populations or from the predominant
298 dysfunction of one specific cell population. In our study, NS patients display normal Leydig cell
299 function as reflected by normal to high testosterone levels, which is in accordance with the positive
300 role of *PTPN11* on testosterone production¹⁸. However, a future Leydig cell impairment in older NS
301 adults cannot be excluded. In contrast, despite similar patterns of secretion, serum AMH and inhibin B
302 levels of the entire NS cohort were in the low normal range throughout all development stages.
303 Moreover, four patients among the 16 children (25%) who had entered puberty had azoospermia or

304 severe oligospermia. All these data suggest a Sertoli cell-specific primary insufficiency in NS at least
305 in adolescent and young adults. In order to validate our results, further studies involving semen
306 analysis and testicular biopsies would be interesting. In the literature, histological analyses of testes
307 were performed in few NS patients, all of them with cryptorchidism. The first study performed in 7
308 patients showed interstitial fibrosis in every case associated with abnormalities of the seminiferous
309 tubules in 4 patients while in 1 patient the seminiferous tubules were composed of spermatocytes and
310 spermatids³⁵. The second study performed in 2 patients found reduction of tubular diameter, Leydig
311 cells per seminiferous tubules, and spermatogonia per tubule³⁶. To our knowledge, semen analysis
312 was reported once with low sperm count in one NS male⁸.

313

314 Whether the abnormalities observed in testicular function in cryptorchid NS patients are due to the
315 ectopic gonadal position or to the primary genetic disorder is difficult to determine. Indeed, it has been
316 suggested that cryptorchidism reported in up to 80% of NS males⁸ may be responsible for impaired
317 fertility. Indeed, young males (without NS) who had been operated on for cryptorchidism in childhood
318 often display Sertoli cell dysfunction characterized by low testicular volume, high FSH levels, and
319 impaired sperm quality³⁷⁻³⁹. However, in our study, no difference in Sertoli cell markers were shown
320 between cryptorchid and non cryptorchid NS patients. This point is in accordance with previous
321 reports showing Sertoli cell dysfunction in NS male with normal testicular descent^{12, 13} that could
322 suggest an intrinsic defect of these cells. SHP2 inhibition/gene invalidation have previously revealed a
323 positive role for SHP2 male gonadal function. Its invalidation in Sertoli cell or in germ cells impair
324 BTB and SSC maintenance, resulting in male infertility^{16, 17}. These effects are associated to ERK
325 signaling downregulation and reduced expression of FSH and testosterone target genes. Consistent
326 with this, disruption of MEK/ERK signalling in Sertoli or Leydig cells impair spermatogenesis and
327 reduced fertility^{40, 41}. This is at odds with our finding that NS-causing mutations, which activate SHP2
328 and the RAS/ERK pathway, also result in Sertoli cell impairment and reduced fertility. These apparent
329 discrepancies could be explained by the fact that fine-tuned regulation of SHP2 and RAS/ERK might
330 be necessary to ensure proper Sertoli cell function. Supporting this view, expression of a
331 hyperactivating mutant of SHP2 alter Sertoli cell function and it has been shown that periodic

332 activation of ERK 1/2 is necessary for Sertoli cells maturation ¹⁵. Such spatiotemporal regulation
333 could also explain that both gain-of-function and loss-of-function mutations of PTPN11 could give
334 rise to similar phenotype.

335

336 Genotype–phenotype correlations have been reported for certain features of NS, but few data are
337 available concerning the relationship between genes and gonadal function. In our study, the
338 frequencies of the genotypes were similar to those previously described in patients with a genetically
339 confirmed diagnosis of NS, with a vast majority of NS-PTPN11 patients (about 70%) ². Interestingly,
340 Sertoli cell markers levels significantly varied according to the genotype with lower levels in NS-
341 PTPN11 and RAF1 patients than in SOS1 patients. Of note, the same impact of genes on disease
342 severity was found for growth retardation ¹⁹. These differences between genotypes may be explained
343 by variations in the degree of activation of the RAS/ERK signaling pathway or by differential,
344 genotype-dependent, tissue specificity. Indeed, it has been reported that a periodic activation of
345 ERK1/2 is necessary for Sertoli cells maturation, so that both quantitative and qualitative changes in
346 this signalling pathway can result in Sertoli cells dysfunction ⁴⁰. However, no genotype/phenotype
347 correlation studies have been reported to quantitatively assess the level of RAS/ERK hyperactivation
348 or to document the tissue/organ pattern of RAS/ERK dysregulation. Alternatively, some specific
349 mutants may induce dysregulation of other signaling pathways, which might counteract or synergize
350 with RAS/ERK hyperactivation. These data may provide insight into the mechanisms underlying
351 delayed puberty and infertility, which are still incompletely understood.

352 Surprisingly, serum AMH and inhibin B levels were significantly lower in GH treated NS patients.
353 This is discordant with other article reporting that GH therapy has no significant effect on testicular
354 function ²³. This observation may only reflect the severity of the disease, the shortest NS patient also
355 displaying the more severe testicular impairment.

356

357 This study reports clinical and hormonal data on gonadal function, during childhood and puberty, in
358 one of the largest series of NS male patients. Another strength of this study lies in the genetic
359 diagnosis of NS in all patients that allow us to look for genotype-phenotype correlations for the first

360 time. However, only few patients were longitudinally followed-up and except for the NS-PTPN11
361 patients, this study was limited by the small quantity of data in the other subcohorts. Another
362 limitation of our study is that, because of the retrospective design of the study, several kits were used
363 for hormone assays.

364

365

For Review Only

366 **Conclusion**

367 This retrospective study suggests a normal albeit delayed onset at puberty. In contrast, our data reveal
368 a Sertoli cell-specific primary insufficiency in NS at least in adolescent and young adults. Prospective
369 long-term follow-up studies are required to further investigate gonadal function and fertility in NS
370 adults.

371

372 **Acknowledgements**

373 We thank the many individuals with NS and their families who participated in the research studies
374 cited in this report. We thank Claire Bouvattier for fruitful scientific discussions.

375

376 **Financial support and sponsorship**

377 There was no financial support or sponsorship for this study.

378

379 **Conflicts of interest**

380 The authors declare that they have no conflict of interest.

381

382

383 **References**

384

- 385 1. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson
386 W, Takemoto CM & Noonan JA. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and
387 management guidelines. *Pediatrics* 2010 **126** 746-759.
- 388 2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M & Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013 **381** 333-
389 342.
- 390 3. Tartaglia M, Gelb BD & Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best*
391 *Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 **25** 161-179.
- 392 4. Tidyman WE & Rauen KA. Expansion of the RASopathies. *Curr Genet Med Rep* 2016 **4** 57-
393 64.
- 394 5. Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T & Yart A. The Rasopathy family: Consequences of
395 germline activation of the RAS/MAPK pathway. *Endocr Rev* 2018.
- 396 6. Tajan M, Pernin-Grandjean J, Beton N, Gennero I, Capilla F, Neel BG, Araki T, Valet P,
397 Tauber M, Salles JP, Yart A & Edouard T. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants impair
398 ERK-dependent chondrocyte differentiation during endochondral bone growth. *Hum Mol*
399 *Genet* 2018.
- 400 7. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA & Bierich JR. Noonan
401 syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988 **148** 220-227.
- 402 8. Sharland M, Burch M, McKenna WM & Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome.
403 *Arch Dis Child* 1992 **67** 178-183.
- 404 9. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S & Patton MA. The natural history of Noonan
405 syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007 **92** 128-132.
- 406 10. Elsawi MM, Pryor JP, Klufio G, Barnes C & Patton MA. Genital tract function in men with
407 Noonan syndrome. *J Med Genet* 1994 **31** 468-470.
- 408 11. Sinisi AA, Criscuolo T, Maresca F, Quarto C, Di Finizio B, Bellastella A & Faggiano M.
409 Endocrine profile in Noonan's syndrome. *Minerva Endocrinol* 1987 **12** 13-17.

- 410 12. Ankarberg-Lindgren C, Westphal O & Dahlgren J. Testicular size development and
411 reproductive hormones in boys and adult males with Noonan syndrome: a longitudinal study.
412 *Eur J Endocrinol* 2011 **165** 137-144.
- 413 13. Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I & Noordam C. Impaired Sertoli cell function in
414 males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008 **21** 1079-1084.
- 415 14. Puri P & Walker WH. The regulation of male fertility by the PTPN11 tyrosine phosphatase.
416 *Semin Cell Dev Biol* 2016 **59** 27-34.
- 417 15. Puri P, Phillips BT, Suzuki H, Orwig KE, Rajkovic A, Lapinski PE, King PD, Feng GS &
418 Walker WH. The transition from stem cell to progenitor spermatogonia and male fertility
419 requires the SHP2 protein tyrosine phosphatase. *Stem Cells* 2014 **32** 741-753.
- 420 16. Puri P & Walker WH. The tyrosine phosphatase SHP2 regulates Sertoli cell junction
421 complexes. *Biol Reprod* 2013 **88** 59.
- 422 17. Hu X, Tang Z, Li Y, Liu W, Zhang S, Wang B, Tian Y, Zhao Y, Ran H, Liu W, Feng GS,
423 Shuai J, Wang H & Lu Z. Deletion of the tyrosine phosphatase Shp2 in Sertoli cells causes
424 infertility in mice. *Sci Rep* 2015 **5** 12982.
- 425 18. Cooke M, Orlando U, Maloberti P, Podesta EJ & Cornejo Maciel F. Tyrosine phosphatase
426 SHP2 regulates the expression of acyl-CoA synthetase ACSL4. *J Lipid Res* 2011 **52** 1936-
427 1948.
- 428 19. Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, Cammas B, Lacombe D, Coutant
429 R, David A, Baron S, Weill J, Leheup B, Nicolino M, Salles JP, Verloes A, Tauber M, Cave H
430 & Edouard T. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and
431 genotype. *Eur J Endocrinol* 2016 **174** 641-650.
- 432 20. Masse N & Sempe M. [Somatic growth and development of French children and adolescents.
433 Summary of our knowledge and suggestions for surveys]. *Pediatric* 1967 **22** 593-607.
- 434 21. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C & Charraud A. Body Mass
435 Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991 **45** 13-21.
- 436 22. Marshall WA & Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis*
437 *Child* 1970 **45** 13-23.

- 438 23. Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV & Kelnar CJ. Inhibin B in boys
439 from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin*
440 *Endocrinol (Oxf)* 2002 **56** 215-221.
- 441 24. Grinspon RP, Bedecarras P, Ballerini MG, Iniguez G, Rocha A, Mantovani Rodrigues
442 Resende EA, Brito VN, Milani C, Figueroa Gacitua V, Chiesa A, Keselman A, Gottlieb S,
443 Borges MF, Ropelato MG, Picard JY, Codner E, Rey RA & Group L. Early onset of primary
444 hypogonadism revealed by serum anti-Mullerian hormone determination during infancy and
445 childhood in trisomy 21. *Int J Androl* 2011 **34** e487-498.
- 446 25. Tinggaard J, Mieritz MG, Sorensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, Wohlfahrt-Veje
447 C & Juul A. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*
448 *Obes* 2012 **19** 197-203.
- 449 26. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J & Lippe B. Growth response,
450 near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome
451 treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 **94** 2338-2344.
- 452 27. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH & Lumeng JC. Weight status in
453 young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2007 **119** e624-630.
- 454 28. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008 **121 Suppl 3**
455 S208-217.
- 456 29. da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, da Costa Pereira A, Yamamoto GL, Kim CA & Bertola
457 D. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J Med Genet A*
458 2016 **170** 1525-1531.
- 459 30. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJ, Mendonca BB, Bertola DR & Jorge AA.
460 Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the
461 RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A* 2012 **158A** 2700-2706.
- 462 31. Zhang J & Gong M. Review of the role of leptin in the regulation of male reproductive
463 function. *Andrologia* 2018.

- 464 32. El-Eshrawy MM, Abdel Aal IA & El Hawary AK. Association of ghrelin and leptin with
465 reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. *Reprod Biol Endocrinol*
466 2010 **8** 153.
- 467 33. Lin Q, Poon SL, Chen J, Cheng L, HoYuen B & Leung PC. Leptin interferes with 3',5'-cyclic
468 adenosine monophosphate (cAMP) signaling to inhibit steroidogenesis in human granulosa
469 cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2009 **7** 115.
- 470 34. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, Pacenza N, Stewart
471 Usher J, Bergada I & Campo SM. Male hypogonadism: an extended classification based on a
472 developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 2013 **1** 3-16.
- 473 35. Okuyama A, Nishimoto N, Yoshioka T, Namiki M, Itatani H, Takaha M, Mizutani S, Aono T,
474 Matsumoto K & Sonoda T. Gonadal findings in cryptorchid boys with Noonan's phenotype.
475 *Eur Urol* 1981 **7** 274-277.
- 476 36. Sasagawa I, Nakada T, Kubota Y, Sawamura T, Tateno T & Ishigooka M. Gonadal function
477 and testicular histology in Noonan's syndrome with bilateral cryptorchidism. *Arch Androl*
478 1994 **32** 135-140.
- 479 37. Cortes D, Thorup J, Lindenberg S & Visfeldt J. Infertility despite surgery for cryptorchidism
480 in childhood can be classified by patients with normal or elevated follicle-stimulating
481 hormone and identified at orchidopexy. *BJU Int* 2003 **91** 670-674.
- 482 38. Gracia J, Sanchez Zalabardo J, Sanchez Garcia J, Garcia C & Ferrandez A. Clinical, physical,
483 sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int*
484 2000 **85** 1100-1103.
- 485 39. Trsinar B & Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for
486 cryptorchidism. *World J Urol* 2009 **27** 513-519.
- 487 40. Hasegawa K, Namekawa SH & Saga Y. MEK/ERK signaling directly and indirectly
488 contributes to the cyclical self-renewal of spermatogonial stem cells. *Stem Cells* 2013 **31**
489 2517-2527.

- 490 41. Yamashita S, Tai P, Charron J, Ko C & Ascoli M. The Leydig cell MEK/ERK pathway is
491 critical for maintaining a functional population of adult Leydig cells and for fertility. *Mol*
492 *Endocrinol* 2011 **25** 1211-1222.

493

For Review Only

Table 1. Comparison of serum AMH levels SDS in NS boys with the normal reference values and according to phenotype and genotype

	n patients	n measures	Mean (SD)	Median (IQR)	Estimated mean (95% CI)	P*
All patients	33	83	-0.6 (1.1)	-0.9 (-1.3; -0.1)	-0.6 (-0.9; -0.2)	0.003†
Cryptorchidism or not						
No	11	25	-0.3 (1.2)	-0.6 (-1.0; 0.3)	-0.3 (-1.0; 0.4)	0.42†
Yes	22	58	-0.7 (1.0)	-0.9 (-1.3; -0.4)	-0.7 (-1.1; -0.3)	0.001†
Genotype						
<i>NS-PTPN11</i>	22	57	-0.8 (1.0)	-1.0 (-1.3; -0.6)	-0.8 (-1.2; -0.4)	<0.001†
<i>KRAS</i>	1	1	0.4	-	0.4 (-)	-
<i>NSML-PTPN11</i>	2	6	-0.7 (1.1)	-1.1 (-1.3; 0.4)	-0.4 (-1.8; 1.0)	0.57†
<i>RAF1</i>	2	6	-0.4 (0.6)	-0.4 (-1.0; 0.3)	-0.6 (-1.1; -0.1)	0.027†
<i>SOS1</i>	6	13	0.2 (1.3)	-0.4 (-0.6; 0.7)	0.2 (-0.8; 1.2)	0.68†
Comparisons						
Cryptorchidism vs without	-	-	-0.4	-	-0.4 (-1.2; 0.4)	0.32
<i>KRAS</i> vs <i>NS-PTPN11</i>	-	-	1.2	-	1.2 (-)	-
<i>NSML-PTPN11</i> vs <i>NS-PTPN11</i>	-	-	0.1	-	0.4 (-1.0; 1.9)	0.56
<i>RAF1</i> vs <i>NS-PTPN11</i>	-	-	0.4	-	0.2 (-0.4; 0.9)	0.49
<i>SOS1</i> vs <i>NS-PTPN11</i>	-	-	1.0	-	1.0 (0.0; 2.1)	0.06

* Estimated means, confidence intervals (CI) and p-values were calculated using a linear mixed model for repeated measures with a robust variance estimator.

† Means SDS were compared with those of the general population using the one-sample Student test, assuming an average SDS of 0 in the general population.

Table 2. Comparison of serum inhibin B levels SDS in NS boys with the normal reference values and according to phenotype and genotype

	n patients	n measures	Mean (SD)	Median (IQR)	Estimated mean (95% CI)	P*
All patients	32	82	-1.1 (1.2)	-1.2 (-2.0; -0.4)	-0.9 (-1.3; -0.5)	<0.001†
Cryptorchidism or not						
No	11	26	-0.8 (0.8)	-1.1 (-1.3; -0.4)	-0.7 (-1.2; -0.2)	0.004†
Yes	21	56	-1.2 (1.3)	-1.4 (-2.2; -0.1)	-1.0 (-1.5; -0.4)	<0.001†
Genotype						
<i>NS-PTPN11</i>	21	56	-1.2 (1.2)	-1.3 (-2.1; -0.4)	-1.0 (-1.5; -0.5)	<0.001†
<i>KRAS</i>	1	1	0.8 (-)	0.8 (0.8; 0.8)	0.8 (-)	-
<i>NSML-PTPN11</i>	2	6	-1.5 (0.9)	-1.6 (-2.0; -1.4)	-1.4 (-1.5; -1.4)	<0.001†
<i>RAF1</i>	2	6	-1.4 (0.6)	-1.3 (-1.6; -1.2)	-1.7 (-2.6; -0.9)	<0.001†
<i>SOS1</i>	6	13	0.0 (1.0)	0.0 (-0.8; 0.7)	-0.2 (-0.9; 0.5)	0.56†
Comparisons						
Cryptorchidism vs without	-	-	-0.4 (-)	-	-0.3 (-1.0; 0.5)	0.46
<i>KRAS</i> vs <i>NS-PTPN11</i>	-	-	2.1 (-)	-	1.9 (-)	-
<i>NSML-PTPN11</i> vs <i>NS-PTPN11</i>	-	-	-0.2 (-)	-	-0.4 (-0.9; 0.1)	0.10
<i>RAF1</i> vs <i>NS-PTPN11</i>	-	-	-0.2 (-)	-	-0.7 (-1.7; 0.3)	0.16
<i>SOS1</i> vs <i>NS-PTPN11</i>	-	-	1.2 (-)	-	0.8 (-0.1; 1.7)	0.07

* Estimated means, confidence intervals (CI) and p-values were calculated using a linear mixed model for repeated measures with a robust variance estimator.

† Means SDS were compared with those of the general population using the one-sample Student test, assuming an average SDS of 0 in the general population.

Table 3. Clinical and biological characteristics of NS patients with severe primary hypogonadism

Patient number	11	8	6	1
Age (years)	16.0	16.4	18.0	30.0
Testis volume (ml) (Norm: 20-25)	15	9	20	ND
Puberty onset (years)	12.5	13	12.3	ND
LH (IU/l) (Norm: 1.3-6.3)	9.7	8.9	8.6	22.1
FSH (IU/l) (Norm: 1.1-7.0)	37.6	34.7	34.2	106.1
Testosterone (ng/dl) (Norm: 114-682)	438	467	365	330
Inhibin B (pg/ml=ng/l) (Norm: 74-470)	29	38	27	16
AMH (pmol/l) (Norm: 25-137)	16	9	2	1
Semen characteristics ¹				
Samples obtained	2	11	3	1
Ejaculate volume (ml)	1.9	1.1	1.8	2.3
Sperm concentration (10 ⁶ /ml)	< 0.05	0.01	0.08	0
Total sperm count (10 ⁶ /sample)	< 0.1	0.01	0.14	0
Total motility (PR+NP, %)	0	30	5	ND
Total straws	6	34	10	0

¹ In case of multiple samples, only the best sample with the highest total progressive sperm count (*i.e.* the sample that would take priority for assisted reproduction treatment) is reported.

NP: non-progressive motility; PR: progressive motility

Figure legends

Figure 1. (A-B) Leydig cell markers (serum LH and testosterone levels) and (C-H) Sertoli cell markers (testes volume, serum FSH, AMH, and inhibin B levels) according to age, normal testes/cryptorchidism, and genotype.

Filled symbols represent males with descended testes and open symbols represent males with cryptorchidism. The genotype is represented by dark blue (NS-PTPN11), light blue (NSML-PTPN11), green (SOS1), red (RAF1), and orange (KRAS) colours. A line connects all measures from each individual child.

For Review Only

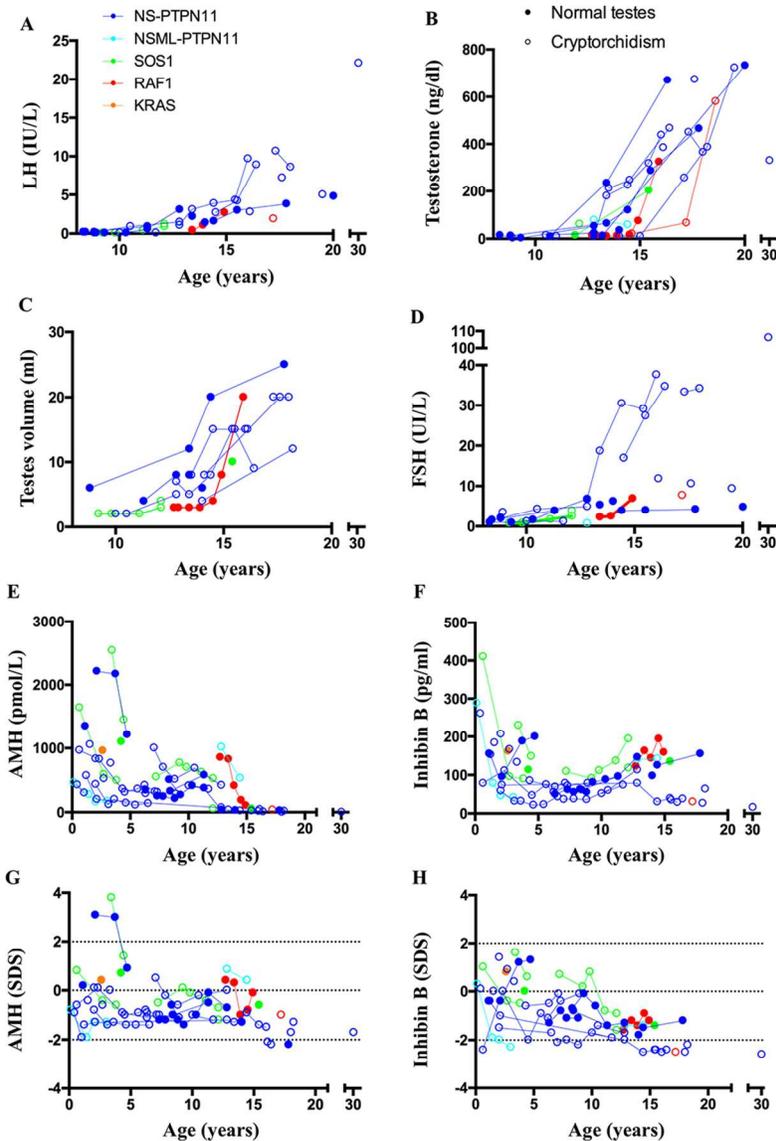


Figure 1. (A-B) Leydig cell markers (serum LH and testosterone levels) and (C-H) Sertoli cell markers (testes volume, serum FSH, AMH, and inhibin B levels) according to age, normal testes/cryptorchidism, and genotype.

Filled symbols represent males with descended testes and open symbols represent males with cryptorchidism. The genotype is represented by dark blue (NS-PTPN11), light blue (NSML-PTPN11), green (SOS1), red (RAF1), and orange (KRAS) colours. A line connects all measures from each individual child.

99x133mm (300 x 300 DPI)

Supplemental Table 1. Characteristics of hormonal assays

Hormone	Date	Method	Provider	Se	Intra-assay CV (%)	Inter-assay CV (%)	LLOD	Correction factors	R ²
Testosterone (ng/ml)		RIA	Cis-Bio International, France	0.14	5.0	7.2	0.03		
LH (IU/L)	01/2017 to 10/2013	ECLIA	Centaur Siemens	0.07	2.3	1.5	0.07	Cobas = 1.00 x Centaur + 0.86	1.00
	11/2013 to now	ECLIA	Cobas e Roche	0.1	0.8	2.1	0.1		
FSH (IU/L)	01/2017 to 10/2013	ECLIA	Centaur Siemens	0.3	2.9	2.7	0.3	Cobas = 0.94 x Centaur - 0.82	0.99
	11/2013 to now	ECLIA	Cobas e Roche	0.1	2.0	3.7	0.1		
Inhibin B (pg/ml)	01/2007 to 05/2012	ELISA	OBI-DSL, Oxford, UK	15	3.5	10.2	15	No correction factor ¹	
	06/2012 to 09/2016	ELISA Gen II	Beckman Coulter, Inc. Brea, CA	15	2.7	4.7	15	OBI = 0.97 x Gen II + 6.57	0.98
	10/2016 to now	ELISA	Anshlabs	4.6	4.4	3.4	1.6	OBI = 0.87 x Anshlabs + 16.50	0.97
AMH (ng/ml)	01/2007 to 12/2010	ELISA	DSL-Beckman Coulter, Webster, TX, USA	0.05	4.6	8.0	0.006	Gen II = 1.74 x DSL - 5.06	0.96
	01/2011 to 10/2016	ELISA Gen II	Beckman Coulter, Inc. Brea, CA	0.16	3.7	4.4	0.08	No correction factor ²	
	11/2016 to now	ECLIA	Cobas e Roche	0.03	1.1	1.7	0.01	Gen II = 1.06 x Roche + 1.53	0.84

CV: coefficient of variation; ECLIA: electrochemiluminescent immunoassays; ELISA: enzyme-linked immunoassay; LLOD: lower limit of detection; RIA: radio-immunoassay; Se : sensitivity

¹ All inhibin values were converted in OBI-DSL values and expressed as SDS using published reference values (Crofton, Evans et al. 2002)

² all AMH values were converted in Beckman values and expressed as SDS using published reference values (Grinson, Bedecarras et al. 2011)

Supplemental Table 1. Main clinical and genetic features of NS patients.

Patient	Gene	Nucleotide change	Amino acid change	Cryptorchidism	Age at surgery (years)	GH Treatment	Cardiopathy	Developmental delay / Learning disability ¹	Other clinical findings
1	NS-PTPN11	c.922 A>G	p.Asn308Asp	Bilateral	ND	0	PVS	Severe	Scoliosis, pectus excavatum
2	NS-PTPN11	c.1502G>A	p.Arg501Lys	No		1	No	No	
3	NS-PTPN11	c.853 T>C	p.Phe285Leu	Bilateral	10.0	1	No	No	Inguinal hernia
4	NS-PTPN11	c.188 A>G	p.Tyr63Cys	Unilateral	2.2	1	No	No	
5	NS-PTPN11	c.317 A>C	p.Asp106Ala	No		1	No	Moderate	Deafness
6	NS-PTPN11	c.853T>C	p.Phe285Leu	Bilateral	2	1	No	No	
7	NS-PTPN11	c.922 A>G	p.Asn308Asp	Bilateral	ND	0	No	Moderate	Neuro ectodermic dysplasia
8	NS-PTPN11	c.922 A>G	p.Asn308Asp	Bilateral	2.4	1	No	No	
9	NS-PTPN11	c.215 C>G	p.Ala72Gly	No		1	IAC	No	Inguinal hernia
10	NS-PTPN11	c.922 A>G	p.Asn308Asp	No		0	PVS, patent foramen ovale	No	
11	NS-PTPN11	c.188 A>G	p.Tyr63Cys	Bilateral	2.4	0	No	No	Pectus excavatus
12	NS-PTPN11	c.236A>G	p.Gln79Arg	Bilateral	3.8	0	PVS	No	Feeding difficulties, strabismus
13	NS-PTPN11	c.922 A>G	p.Asn308Asp	No		1	No	Moderate	Strabismus, ptosis
14	NS-PTPN11	c.922 A>G	p.Asn308Asp	No		0	PVS, IAC	No	
15	NS-PTPN11	c.844 A>G	p.Ile282Val	Unilateral	3.0	1	No	No	

16	NS-PTPN11	c.417 G>C	p.Glu139Asp	No		1	No	Moderate	
17	NS-PTPN11	c.844 A>G	p.Ile282Val	Unilateral	1.8	0	PVS	No	Feeding difficulties
18	NS-PTPN11	c.922 A>G	p.Asn308Asp	Unilateral	6.3	0	No	No	
19	NS-PTPN11	c.215 C>G	p.Ala72Gly	Bilateral	1.4	0	PVS	ND	Chylothorax, monocytosis
20	NS-PTPN11	c.184 T>G	p.Tyr62Asp	Bilateral	2.8	0	PVS	No	Monocytosis
21	NS-PTPN11	c.417 G>C	p.Glu139Asp	No		0	PVS	Moderate	Feeding difficulties
22	NS-PTPN11	c.124 A>G	p.Thr42Ala	Bilateral	1.5	0	Aortic stenosis, HCM	Moderate	
23	NS-PTPN11	c.767 A>G	p.Gln256Arg	Unilateral	2.7	0	No	Moderate	Pyloric stenosis
24	NS-PTPN11	ND	ND	No		0	PVS	No	IgA deficiency
25	NS-PTPN11	c.844 A>G	p.Ile282Val	Unilateral	1.8	0	PVS	No	
26	NS-PTPN11	c.923 A>G	p.Asn308Ser	Bilateral	2	0	PVS	Moderate	
27	NSML-PTPN11	c.1403 C>T	p.Thr468Met	Bilateral	ND	0	No	No	Kidney malformation, hypospadias, pectus excavatum
28	NSML-PTPN11	c.1403 C>T	p.Thr468Met	Bilateral	1.5	0	PVS	No	
29	KRAS	c.40 A>G	p.Val14Ile	No		0	No	Moderate	Craniospina, cerebral arterio-venous malformation
30	RAF-1	c.770 C>T	p.Ser257Leu	Unilateral	10.4	1	HCM	Severe	
31	RAF-1	c.781 C>T	p.Pro261Ser	No		1	PVS, HCM	No	

3. DISCUSSION ET PERSPECTIVES :

Notre étude a permis de décrire la fonction gonadotrope, centrale et périphérique, de l'enfance à l'adolescence, chez des garçons présentant un syndrome de Noonan. A notre connaissance, il s'agit de la première étude de ce type dans une large cohorte de patients atteints d'un syndrome de Noonan confirmé génétiquement. (71)

Puberté et masse grasse :

Un résultat intéressant est la corrélation inverse retrouvée entre l'IMC et l'âge de début de la puberté. Ceci fait réfléchir à l'implication de la masse grasse dans le déclenchement de la puberté. Chez la fille des études ont montré une corrélation entre la masse grasse et l'âge de début de la puberté. (79)(80) Plus celle-ci est importante plus l'âge du début de la puberté est avancé. Mais chez le garçon cette relation n'est pas linéaire comme en témoigne une revue de plusieurs études. (81)

Des molécules sécrétées par la masse grasse comme la leptine sont impliquées dans le déclenchement pubertaire. Ainsi, chez des souris invalidées pour le gène de la leptine, on observe une insuffisance gonadotrope centrale réversible après traitement par leptine. De plus chez des souris pré-pubères chez qui on inhibe l'expression du gène de la leptine, il n'y a pas de début pubertaire. (82) La leptine jouerait donc un rôle sur l'axe gonadotrope au niveau central mais également périphérique sur les cellules de la granulosa par l'intermédiaire de l'AMPc comme le montre une étude chez la souris. (83) Chez le garçon la leptine agit également directement au niveau testiculaire, elle est un acteur de la spermatogénèse et stimule la sécrétion des gonadotrophines. (84) **(Figure 12)**

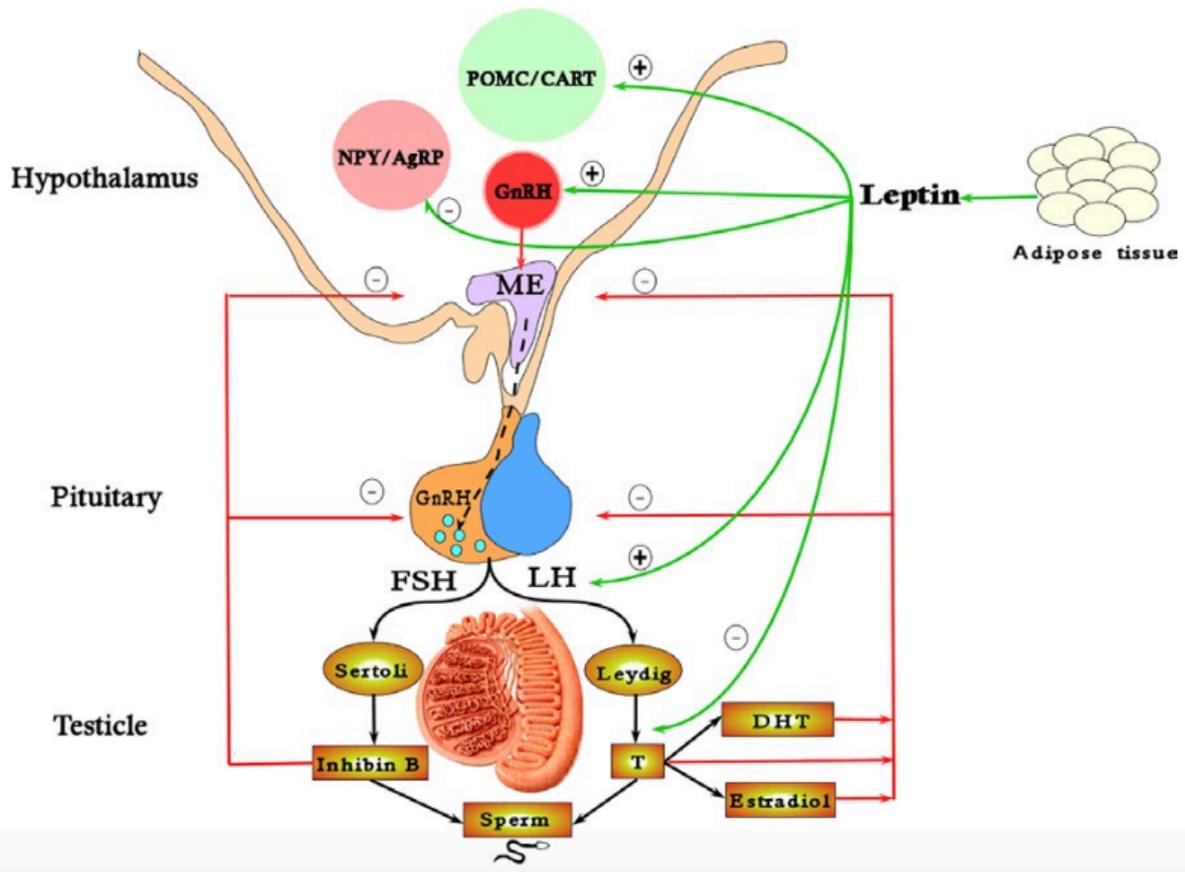


Figure 12 : interaction entre la leptine et l'axe hypothalamo-hypophysaire testiculaire : la leptine interagit avec le système neuroendocrin et transmet des signaux métaboliques au système reproductif. La leptine stimule les protéines POMC/CART et inhibe NPY/AgRP entrainant un signal anorexigène afin d'augmenter la sensation de satiété. De plus, la leptine agit sur l'axe hypothalamo-hypophysaire testiculaire en régulant la sécrétion des gonadotrophines et la spermatogénèse.

POMC : Proopiomelanocortin

CART amphetamine-regulated transcript

NPY neuropeptide Y

AgRP : agouti-related peptide

ME : median eminence

GnRH : gonadotropin-releasing hormone

LH : Luteinizing hormone

FSH : follicle-stimulation hormone

T : testosterone

DHT : dihydrotestosterone

(84)

De manière intéressante, dans notre étude, les patients SN avaient tous des taux de leptine inférieurs à la population du même âge. La protéine SHP2 agit sur les neurones *POMC* (propiomelanocortine) et régule l'expression du gène de la leptine et donc son action sur la pression artérielle, le métabolisme glucidique et la balance énergétique. L'anomalie d'expression ou l'inhibition de SHP 2, qui correspond à la mutation la plus fréquente des RASopathies, diminue l'expression du gène de la leptine ce qui déséquilibre la balance énergétique. (85)

L'évaluation des taux d'inhibine B et AMH suggère une insuffisance Sertolienne chez les patients SN :

L'évaluation de la fonction gonadique dans l'enfance ne peut se faire que par le dosage des taux d'AMH et d'inhibine B, les gonadotrophines et la testostérone étant physiologiquement indosables à cette période. (58)

Dans notre étude, comparée à la population générale, les taux d'AMH et d'inhibine B chez les garçons SN ont un profil d'évolution similaire de l'enfance à l'adolescence mais sont significativement plus bas suggérant une atteinte de la fonction Sertolienne sans que la présence d'une cryptorchidie n'ait d'influence. Ceci est en accord avec une autre étude de 2011. (71) Le mécanisme de l'insuffisance Sertolienne n'est pas encore totalement élucidé mais semble lié au degré d'activation de la voie de signalisation RAS/MAPK.

Chez des souris invalidées pour le gène *PTPN11* on observe une absence de formation de la barrière hémato testiculaire par absence de création des jonctions cellulaires entre les cellules de Sertoli ce qui entraîne une infertilité. (86) Il existe un rôle direct de SHP2 dans la spermatogénèse. (87) En effet, une corrélation a été retrouvée entre le type de mutation et les taux d'AMH et d'inhibine B avec des taux plus bas dans la mutation *PTPN11* (touchant la protéine SHP2). L'atteinte des cellules de Sertoli retentit sur le développement des cellules germinales et donc sur la fertilité ultérieure.

Corrélation phénotype / génotype de l'atteinte gonadotrope :

Les quatre patients présentant un hypogonadisme périphérique, chez qui l'analyse du spermogramme a été réalisée, présentaient tous une cryptorchidie bilatérale et étaient porteurs d'une mutation du gène *PTPN11*. Une explication possible est que les mutations du gène

PTPN11 pourraient être associées à une atteinte gonadique plus sévère. La mutation activatrice *PTPN11* est déjà associée à un retard de croissance plus sévère que les autres mutations.(51) Il aurait été intéressant d'étudier la corrélation entre la présence d'une cryptorchidie et cette mutation mais malheureusement le faible nombre de patients atteints d'autres mutations que *PTPN11* ne nous aurait pas permis de conclure avec une puissance suffisante.

Fertilité à l'âge adulte chez les hommes SN :

La fertilité des patients SN à l'âge adulte n'est pas connue. Seules de rares observations d'insuffisance testiculaire ont été décrites (29)(88). La seule donnée consistante est la transmission maternelle prédominante suggérant une hypofertilité chez les hommes SN.

Un spermogramme a été proposé chez quatre patients du fait d'une FSH très élevée et d'une inhibine B basse laissant supposer une insuffisance gonadotrope mais la question se pose de la réalisation d'explorations de la fertilité chez tous les adolescents atteints de syndrome de Noonan puisqu'un certain niveau d'insuffisance Sertolienne semble exister chez tous les garçons SN.

Il serait également intéressant d'étudier la fertilité et la sexualité des adultes SN en utilisant des questionnaires validés. (**Annexe 1 et 2**) Ceci a déjà été utilisé dans d'autres pathologies telles que le syndrome de Klinefelter, (89)(90) et chez les patients ayant été traité pour un cancer testiculaire. (91)

Risque de dégénérescence testiculaire maligne :

Les patients SN sont à risque plus élevé de développer des tumeurs hématologiques sévères. Des rhabdomyosarcomes embryonnaires ont également été décrit (46) et on retrouve dans la littérature un cas de tumeur testiculaire touchant les cellules de Sertoli chez un garçon de 7 ans SN. Celui-ci présentait une cryptorchidie bilatérale. (47)

Une échographie testiculaire a été réalisée chez un des quatre patients explorés au CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des œufs et du sperme humain) et celle-ci retrouvait des calcifications intra testiculaires témoignant d'une incapacité des cellules de Sertoli de phagocyter les cellules germinales dégénérantes et serait donc une conséquence de l'insuffisance Sertolienne. (92)

D'après une revue systématique de la littérature un sur risque de tumeur testiculaire existerait en présence de calcifications intra testiculaires si celles-ci sont associées à un autre facteur de

risque de tumeur testiculaire tels qu'un antécédent familial de tumeur testiculaire, une cryptorchidie, une atrophie testiculaire ou un déficit gonadotrope. (92) Dans ce cas le risque de développer une tumeur des cellules germinales testiculaire serait 8,5 fois plus élevé que dans la population générale et le risque de découvrir sur les biopsies des lésions pré cancéreuses à type de néoplasie des cellules germinales intra testiculaires (NGIT) serait 25 fois plus élevé que dans la population générale. (93)

Il serait donc judicieux de réaliser une échographie testiculaire de dépistage des calcifications testiculaires chez les hommes atteints de syndrome de Noonan et présentant une atteinte Sertolienne.

Fonction Leydigienne dans le SN :

Les taux de testostérone sont normaux et parfois augmentés chez nos patients suggérant une fonction leydigienne normale, au moins à l'adolescence. Cependant rien ne nous indique que cette fonction reste normale à l'âge adulte.

La protéine SHP2 exprimée dans les cellules de Leydig, permet la régulation de la stéroïdogénèse. Il est possible qu'une surexpression de SHP2 dans les mutations activatrices entraîne une augmentation de la sécrétion de testostérone. L'étude des corrélations entre génotype et taux de testostérone aurait été intéressante mais là encore nous aurions manqué de puissance.

Fonction gonadotrope chez les filles SN :

Bien qu'il n'ait, actuellement, jamais été décrit de trouble de la fertilité chez les femmes atteintes de syndrome de Noonan, nous menons actuellement la même étude sur la fonction gonadique chez les filles. 20 filles ont pu être incluses et les résultats sont en attente.

CONCLUSION :

Notre étude présente des résultats intéressants chez une large cohorte de patients, en accord et complétant ceux d'études précédentes. D'autres études prospectives de suivi à long terme sont maintenant nécessaires pour évaluer le devenir à l'âge adulte ce qui amènerait à une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'insuffisance gonadotrope dans le syndrome de Noonan.

Vu par le Président
le 3 Septembre 2018



Pr. M. TAUBER
Endocrinologie
Hôpital des Enfants
TSA 70384 - CHU TOULOUSE

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

10/09/2018

E. SERRANO



4. BIBLIOGRAPHIE

1. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: A long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):128–32.
2. Noonan JA E DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1963;468–70.
3. Kobylinski O. Ueber eine flughautähnliche Ausbreitung am Hake. *Arch Anthr*. 1883;14:342–8.
4. Marcinowski F. Oskar Kobylński (1856–1926) and the first description of Noonan syndrome in the medical literature. *J Med Biogr* [Internet]. 2018;0(0):096777201878337. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0967772018783379>
5. Mendez HMM, Opitz JM, Reynolds JF. Noonan syndrome: A review. *Am J Med Genet* [Internet]. 1985 Jul [cited 2018 Jan 25];21(3):493–506. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.1320210312>
6. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* [Internet]. 1985;21(3):493–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3895929>
7. Van Der Burgt I, Berends E, Lommen E, Van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1994 Nov 1 [cited 2018 Feb 6];53(2):187–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.1320530213>
8. G. Baldassarre, A. Mussa, A. Dotta, E. Banaudi, S. Forzano, A. Marinosci, C. Rossi MT, Ferrero MS and GB. Prenatal features of Noonan syndrome: prevalence and prognostic value. *Prenat Diagn*. 2011;31:949–954.
9. Bhambhani V MM. Noonan syndrome. *Am Fam Physician*. 2014;89(1):37–43.
10. Burch M, Sharland M, Shinebourne E, Smith G, Patton M, McKenna W. Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: Phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):1189–92.
11. Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks and DSH. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Anal Chem*. 2015;25(4):368–79.
12. A. S-C. The Noonan syndrome. *Eur Heart J*. 1983;4:223–9.
13. Schon F, Bowler J BM. Cerebral arteriovenous malformation in Noonan’s syndrome. *Postgr Med J*. 1992;68:38–40.

14. Ganesan V KF. Noonan syndrome and moyamoya. *Pediatr Neurol*. 1997;16:256–8.
15. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A DB. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr*. 1999;135:703–6.
16. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* [Internet]. 1992;67:178–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1543375>
17. Croonen EA, Draaisma JMT, van der Burgt I, Roeleveld N, Noordam C. First-year growth in children with Noonan syndrome: Associated with feeding problems? *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2018;176(4):951–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.38649>
18. da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, da Costa Pereira A, Yamamoto GL, Kim CA, et al. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J Med Genet Part A*. 2016;170(6):1525–31.
19. Tajan M, Batut A, Cadoudal T, Deleruyelle S, Le Gonidec S, Saint Laurent C, et al. LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2014;111(42):E4494–503. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1406107111>
20. Ranke MB HP and al. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr*. 1988;148:220–7.
21. Witt DR, Kenna BA, Hall JG AJ. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet*. 1986;30(3):150–153.
22. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJP, Mendonca BB, Bertola DR, et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158 A(11):2700–6.
23. Tajan M, Pernin-Grandjean J, Beton N, Gennero I, Capilla F, Neel BG, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants impair ERK-dependent chondrocyte differentiation during endochondral bone growth. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2018;33(April):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659837>
24. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*. 2003;423(6937):332–6.
25. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: Relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):300–6.

26. Turner AM. Noonan syndrome. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2011;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771153>
27. Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS SJ. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Jt Surg Am*. 2001;83:1495–502.
28. Kiran S, Choudhry, Monica Grover, Alyssa Tran, E. O'Brian Smith, Kenneth J. Ellis and BHL. Decreased bone mineralization in Children with Noonan Syndrome: Another Consequence of Dysregulated RAS MAPKinase Pathway? 2013;106(2):237–40.
29. Elsayi MM, Pryor JP, Klufio G, Barnes C, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 1994;31(6):468–70. Available from: <http://jmg.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jmg.31.6.468>
30. Marcus KA, Sweep CGJ, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Nov [cited 2018 Feb 7];21(11):1079–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189703>
31. Cesarini L, Alfieri P, Pantaleoni F et al. Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signaling cascade. *Am J Med Genet A*. 2009;149:140–6.
32. JE A. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145:274–9.
33. van Trier DC, Vos AMC, Draaijer RW, van der Burgt I, Draaisma JMT, Cruysberg JRM. Ocular Manifestations of Noonan Syndrome: A Prospective Clinical and Genetic Study of 25 Patients. *Ophthalmology* [Internet]. 2016;123(10):2137–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.061>
34. JA N. Noonan Syndrome. Goldstein SR, Reynolds CR, Ed *Handb Neurodev Genet Disord Adults*. 2005;308–19.
35. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1998;118(3 I):319–23.
36. van Trier DC. Hearing loss in Noonan syndrome Chronic versus intermittent phenobarbital therapy. 88(2):88.
37. de Santiago García-Caro E, Pozo Guzmán A MME. LEOPARD syndrome: A variant of Noonan syndrome with lentigines. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:66–7.
38. Miller M MA. Noonan syndrome in an adult family presenting with chronic lymphedema. *Am J Med*. 1978;65:379–83.
39. White SW. Lymphedema in Noonan's syndrome. *Int J Dermatol*. 1984;23:656–7.
40. Tartaglia M GB. Germ-line and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Eur J Med*

- Genet. 2005;48:81–96.
41. Sharland M, Patton MA, Talbot S, Chitolie A BD. Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan’s syndrome. *Lancet*. 1992;339:19–21.
 42. Tofil NM, Winkler MK, Watts RG NJ. The use of recombinant factor VIIa in a patient with Noonan syndrome and life-threatening bleeding. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:352–4.
 43. Jongmans MCJ, Van Der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2011;19(8):870–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.37>
 44. Tartaglia M, Niemeyer CM, Song X, Buechner J, Jung A, Hählen K, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia , myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):148–51.
 45. Bader-Meunier B, Tchernia G, Miélot F, Fontaine JL, Thomas C, Lyonnet S, et al. Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 1997;130(6):885–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202609>
 46. Ellen Denayer, Koen Devriendt, Thomy de Ravel, Griet Van Buggenhout, Eric Smeets IF, Yves Sznajer, Margarita Craen George Leventopoulos, Le’on Mutesa, Willy Vandecasseye GM, Hulya Kayserili, Raf Sciôt, Jean-Pierre Fryns 1 and Eric Legius. Tumor Spectrum in Children With Noonan Syndrome and SOS1 or RAF1 Mutations. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;47(April):238–46.
 47. Fryssira H, Leventopoulos G, Psoni S, Kitsiou-Tzeli S, Stavrianeas N, Kanavakis E. Tumor development in three patients with Noonan syndrome. *Eur J Pediatr*. 2008;167(9):1025–31.
 48. Burgt I Van Der, Brunner H. Genetic Heterogeneity in Noonan Syndrome : Evidence for an Autosomal Recessive Form. *Am J Med Genet*. 2000;51(April):46–51.
 49. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(4):465–8.
 50. Ene Tajan M, De Rocca Serra A, Valet P, Edouard T, Yart A. SHP2 sails from physiology to pathology. 2015 [cited 2018 Feb 7]; Available from: https://ac.els-cdn.com/S1769721215300124/1-s2.0-S1769721215300124-main.pdf?_tid=f277acbe-0c1b-11e8-a0fc-

0000aab0f6b&acdnat=1518017661_d44aa35b9a8dd1d2015cd353cab57d08

51. Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: Correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):641–50.
52. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. [cited 2018 Jan 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sdocadis.ups-tlse.fr/pmc/articles/PMC4267483/pdf/nihms647362.pdf>
53. Tajan M. The Rasopathy family: Consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway. *Endocr Rev.* 2018;
54. A J. Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Horm Res.* 1973;29:1–41.
55. A J. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Prog Horm Res.* 1953;8:379–418.
56. Lasala C, Schteingart HF, Arouche N, Bedecarrás P, Grinspon RP, Picard J-Y, et al. SOX9 and SF1 are involved in cyclic AMP-mediated upregulation of anti-Müllerian gene expression in the testicular prepubertal Sertoli cell line SMAT1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301:E539–47.
57. Petersen C, Söder O. The Sertoli cell - A hormonal target and “super” nurse for germ cells that determines testicular size. *Horm Res.* 2006;66(4):153–61.
58. Valeri C, Schteingart HF, Rey RA. The prepubertal testis: Biomarkers and functions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(3):224–33.
59. Rey R, Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. 2011 [cited 2018 Feb 5]; Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.docadis.ups-tlse.fr/store/10.1111/j.2047-2927.2012.00008.x/asset/andr8.pdf?v=1&t=jdafx315&s=47ac48740919a17f57ab71dd79b3d7f2ef0553e4&systemMessage=Please+be+advised+that+we+experienced+an+unexpected+issue+that+occurred+on+S>
60. Goede J, Hack WWM, Sijstermans K, van der Voort-Doedens LM, Van der Ploeg T, Meij-de Vries A, et al. Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr [Internet].* 2011 [cited 2018 Feb 14];76(1):56–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464560>
61. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, Rey RA. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with

- disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2018 Jan 26];2016(1):20. Available from: <http://ijpeonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13633-016-0038-2>
62. Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl* [Internet]. 2001 Feb [cited 2018 Mar 20];24(1):2–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168644>
 63. Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis*1. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 1998;9(4):411–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WX0-45M31XN-H/2/c374f4f58035a68d8b2a948d4cc365f0>
file://D:%5CPaper(pdf)%5CGriswold_1998.pdf
 64. Rivarola MA, Pasqualini T CH. Testicular testosterone and dihydrotestosterone during sexual development in humans. *J Steroid Biochem*. 1983;19:961–4.
 65. Schlatt S, Meinhardt A, Nieschlag E. Paracrine regulation of cellular interactions in the testis: Factors in search of a function. *Eur J Endocrinol*. 1997;137(2):107–17.
 66. Al-Attar L, Noël K, Dutertre M, Belville C, Forest MG, Burgoyne PS, et al. Regulation of AMH Production in Postnatal Life Rapid Publication Hormonal and Cellular Regulation of Sertoli Cell Anti-Müllerian Hormone Production in the Postnatal Mouse. *J Clin Invest* [Internet]. 1997 [cited 2018 Feb 14];100(6):1335–43. Available from: <http://www.jci.org>
 67. Wang ZQ, Watanabe Y, Toki A, Itano T. Altered distribution of Sertoli cell vimentin and increased apoptosis in cryptorchid rats. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2018 May 15];37(4):648–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912528>
 68. Werder E, Illig R, Torresani T, Zachmann M, Baumann P, Ott F, et al. Gonadal function in young adults after surgical treatment of cryptorchidism. *Br Med J*. 1976;2(6048):13(December):16–8.
 69. Gracia J, Sánchez Zalabardo J, Sánchez García J, García C, Ferrández A. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int*. 2000;85(9):1100–3.
 70. Trsinar B, Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol*. 2009;27(4):513–9.
 71. Ankarberg-Lindgren C, Westphal O, Dahlgren J. Testicular size development and reproductive hormones in boys and adult males with Noonan syndrome: A longitudinal

- study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):137–44.
72. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Mau C, et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3515–20.
 73. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5003–10.
 74. Bergadá I, Ballerini GM, Ayuso S, Groome NP, Bergadá C, Campo S. High serum concentrations of dimeric inhibins A and B in normal newborn girls. *Fertil Steril.* 2002;77(2):363–5.
 75. Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylor MRH, Holland C V., Kelnar CJH. Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood: Relationship with age, pubertal stage, FSH and oestradiol. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):223–30.
 76. Ibáñez L1, Potau N, Enriquez G de ZF. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res.* 2000;47(5):575-.
 77. Ibáñez L1, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV de ZF. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3391.
 78. Fan HY, Liu Z, Shimada M, Sterneck E, Johnson PF, Hedrick SM, et al. MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility. *Science (80-).* 2009;324(5929):938–41.
 79. Lee JM1, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH LJ. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics.* 2007;119(3):e62.
 80. PB K. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl.
 81. Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(3):197–203.
 82. Strobel, Issad, Camoin, Ozata & S. Leptin and puberty in humans: hypothesis of the critical adipose mass revisited. *Diabetes Metab.* 1998;24:376–8.
 83. Lin Q, Poon SL, Chen J, Cheng L, HoYuen B, Leung PCK. Leptin interferes with 3',5'-Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) signaling to inhibit steroidogenesis in human granulosa cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:1–8.

84. Zhang J, Gong M. Review of the role of leptin in the regulation of male reproductive function. *Andrologia*. 2018;50(4):1–7.
 85. lopm:£%
- \$Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00131.2014>
86. Hu X, Tang Z, Li Y, Liu W, Zhang S, Wang B, et al. Deletion of the tyrosine phosphatase Shp2 in Sertoli cells causes infertility in mice. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep12982>
 87. Puri P, Walker WH. The tyrosine phosphatase SHP2 regulates Sertoli cell junction complexes. *Biol Reprod* [Internet]. 2013;88(3):59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325809>
 88. Sasagawa I, Nakada T, Kubota Y, Sawamura T, Tateno T, Ishigooka M. Gonadal function and testicular histology in Noonan’s syndrome with bilateral cryptorchidism. *Syst Biol Reprod Med*. 1994;32(2):135–40.
 89. Amy Turriff, ScMa, b, Howard P. Levy, MD P, , and Barbara Biesecker, PhD M. Prevalence and Psychosocial Correlates of Depressive Symptoms among Adolescents and Adults with Klinefelter Syndrome. *Genet Med*. 2011;6(11):247–53.
 90. Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks and DSH. Factors associated with adaptation to Klinefelter syndrome: The experience of adolescents and adults. *Anal Chem*. 2015;25(4):368–79.
 91. Huyghe, Eric; Tomohiro Matsuda, Myriam Daudin, Christine Chevreau, Jean-Marc Bachaud, Pierre Plante, Louis Bujan, Patrick Thonneau. Fertility after Testicular Cancer Treatments. *Am Cancer Soc*. 2003;732–7.
 92. Pedersen MR, Rafaelsen SR, Møller H, Vedsted P, Osther PJ. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1079–86.
 93. B. TI, Ang KK, Ching BC, Mohan C, Toh CK, Tan MH. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: A meta-analysis and systematic review. *Cancer*. 2010;116(19):4520–32.

Annexe 1 : (91)

TABLE 2
Content of the Questionnaire (Sections on Reproductive Events Only)

The global aim of the study was presented briefly, with an explanation of how to fill out the questions and where to return the questionnaire. A telephone number (a direct, confidential line) with names of the scientists in charge of the study also was provided.

The questionnaire comprised several clearly identified sections relating to various domains: reproductive events, sociodemographic characteristics, progress of main treatments, cryopreservation, and other main issues after treatment.

The Reproductive Events section was divided into two parts, with questions formulated in the same way: Section 1 included reproductive events that occurred *before* the start of treatments for testicular cancer, and Section 2 included reproductive events that occurred *after* the start of treatments for testicular cancer.

Have you ever tried to have children?

If not (I never tried to have children), can you give the main reasons why?

- I was living alone without a partner
- I personally did not want to have a child
- My wife did not want to have a child

If yes (I tried to have children), did you succeed?

No, I did not succeed

- If you did not succeed in having a child, for how many months did you try?
- If you did not succeed in having a child, did your wife have a miscarriage?
- If you did not succeed in having a child, did you use in vitro fertilization techniques, sperm donors, or any other treatments (please specify)?

Yes, I did succeed

If you did succeed, how many children do you have?

Would you please indicate for each child:

- The date of the beginning of pregnancy and the date of delivery
- Whether pregnancy occurred naturally or through in vitro fertilization techniques (please specify)
- How many months your wife had taken to start the pregnancy, i.e., the time from the moment you decided to have a child and the beginning of pregnancy
- If your wife stopped using contraception to have the child, indicate which contraceptive method was used and the date when it was discontinued

Annexe 2 :



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Les questionnaires recommandés en médecine sexuelle[☆]

Questionnaires in sexual medicine

F. Giuliano

Neuro-uro-andrologie, service de médecine physique et réadaptation, hôpital Raymond-Poincaré, université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, AP-HP, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Reçu le 31 octobre 2012 ; accepté le 14 janvier 2013

MOTS CLÉS

Dysfonction érectile ;
Éjaculation
prématurée ;
Troubles de
l'éjaculation ;
Recherche clinique ;
Dysfonction sexuelle
féminine

Résumé

Introduction. — Le dépistage, le diagnostic et l'évaluation de la prise en charge des dysfonctions sexuelles masculines et féminines a grandement bénéficié du développement scientifique de questionnaires auto-administrés. Leur utilisation systématique lors d'essais cliniques ou d'études épidémiologiques n'est pas encore passée dans la pratique urologique quotidienne. Même si ces outils ne remplacent ni l'interrogatoire sur les antécédents médicochirurgicaux et le contexte psychosocial dans lequel les patient(e)s vivent leur sexualité, ni l'examen clinique, ils s'avèrent d'une grande fiabilité et constituent une aide réelle à la prise en charge.

Méthodes. — Une revue de la littérature médicale a été effectuée en considérant les articles répertoriés sur ce sujet. Leur sélection s'est basée sur l'avis d'expert de l'auteur.

Résultats. — Plusieurs questionnaires dans leur traduction française validée sont présentés ainsi que la méthodologie pour le calcul des scores. L'International Index of Erectile Function (15 questions) ainsi que deux versions abrégées, le domaine de la fonction érectile (six questions) et le Sexual Health Inventory for Men (cinq questions) sont essentiellement utiles pour les patients souffrant de dysfonction érectile. Une classification de la sévérité de la dysfonction érectile est proposée à l'aide de ces instruments. Le Premature Ejaculation Profile (quatre questions) permet de caractériser l'éjaculation prématurée dans les dimensions suivantes : délai pour éjaculer, contrôle de l'éjaculation, niveau de gêne. Le Men Health Sexual Questionnaire (25 questions) permet une approche plus complète de la sexualité masculine, il comprend les domaines suivants : érection, éjaculation, désir et satisfaction. Ce questionnaire est particulièrement intéressant pour l'exploration des troubles de l'éjaculation. Enfin, le Female Sexual Function Index (19 questions) est l'instrument favori pour l'étude de la sexualité

[☆] Cet article fait partie intégrante du Rapport « Médecine Sexuelle » du 106^e congrès de l'Association française d'urologie rédigé sous la direction de Florence Cour, Stéphane Droupy et François Giuliano.

Adresse e-mail : francois.giuliano@uvsq.fr

KEYWORDS

Erectile dysfunction;
Premature
ejaculation;
Ejaculatory
disorders;
Clinical research;
Female sexual
dysfunction

fémnine avec des questions permettant l'étude du désir, de l'excitation, de la lubrification, de l'orgasme, de la satisfaction et de la douleur.

Conclusion. – Il existe donc des instruments performants validés en français permettant le diagnostic et le suivi thérapeutique des dysfonctions sexuelles masculines et féminines.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. – Screening, diagnosis and assessment of the management of male and female sexual dysfunctions have been greatly improved by the scientific development of self-administered questionnaires. Their use became the rule in clinical trials and epidemiological surveys. Nevertheless, their routine use has not yet become part of daily urological practice. Even if these tools replace neither the patient interview and medical history and the psychological and social context of the sexual behavior, nor clinical examination, they are of great assistance for determining management and are also highly reliable.

Methods. – Medical literature was reviewed and combined with expert opinion of the author.

Results. – We present here several questionnaires which have been validated in their French version with the methodology for the calculation of the scores. The International Index of Erectile Function (15 items) and two abbreviated versions, the Erectile Function domain (six items) and the Sexual Health Inventory for Men (five questions) are mainly of use for patients with erectile dysfunction. They provide a robust classification of the severity of the condition. The Premature Ejaculation Profile (four questions) is used for patients with premature ejaculation. It describes premature ejaculation with the following criteria: time to ejaculation, control over ejaculation, the level of distress. The Male Health Sexual Questionnaire (25 questions) provides with a wider and more comprehensive approach to male sexuality of male sexuality including: erection, ejaculation, desire and satisfaction. This questionnaire is particularly useful to investigate ejaculatory disorders. Lastly, the Female Sexual Function Index (19 questions) is the tool of choice for female sexuality with questions regarding desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain.

Conclusion. – Validated, user-friendly questionnaires are available in French language for the diagnosis and the follow-up of sexual dysfunctions in both men and women.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Historiquement, avant la mise à disposition du corps médical de solutions thérapeutiques efficaces et aisées à mettre en œuvre, de nombreux examens à visée diagnostique ont été utilisés dans les deux sexes afin d'évaluer la réponse sexuelle. Il s'agissait en particulier d'explorations hémodynamiques locales : écho-doppler pénien, pharmacocavernosométrie dynamique, pléthysmographie pénienne ou vaginale ou rigidimétrie pénienne nocturne ou en situation de stimulation visuelle à connotation sexuelle. Ces examens étaient souvent complexes dans leur réalisation, nécessitaient un matériel coûteux et un personnel entraîné. De plus, ces examens se sont avérés incapables avec le temps de d'affirmer l'existence d'une dysfonction érectile (DE) ni d'évaluer sa sévérité. Les problèmes résidaient à la fois dans la sensibilité, la spécificité, la reproductibilité de ces examens ainsi que souvent dans leur caractère invasif. Débutée il y a une vingtaine d'années, une recherche particulièrement féconde a permis la mise au point d'outils ou d'instruments non invasifs, validés prenant en compte les plaintes exprimées par les patients et les patientes en matière de sexualité. Il s'agit d'autoquestionnaires, de documents que les patient(e)s remplissent à leur domicile (*diaries*, *event-logs*) documentant les différents évène-

ments de leur vie sexuelle. Ces instruments nombreux et souvent de qualité ont rendu possible l'explosion récente de la recherche épidémiologique dans le domaine de la sexualité humaine. Ils ont été également utilisés systématiquement dans les essais cliniques visant à évaluer l'efficacité des nouveaux traitements pharmacologiques ou non de dysfonctions sexuelles diverses masculines et féminines. Le développement très actif de ces instruments est également étroitement lié aux demandes et à la méthodologie de recherche clinique exigée par les agences d'enregistrement (European Medical Agency, Food and Drug Administration) aux fins d'évaluation la plus objective et pertinente possible de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses. Il faut souligner ici le rôle prépondérant des industriels du médicament, au premier rang desquels figure la firme Pfizer, dans le financement et l'expertise au service au développement de ces instruments. Les concepteurs académiques de ces outils qui ont grandement fait évoluer le diagnostic et donc la prise en charge des dysfonctions sexuelles humaines ont été pour l'essentiel des psychologues cliniciens nord-américains. Raymond Rosen et Stanley Althof ont été les deux acteurs majeurs de cette recherche.

La communauté urologique a été très impliquée dans le développement des traitements innovants des dysfonctions

sexuelles essentiellement masculines. Les urologues ont en effet été très sollicités pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de nouvelles molécules dans ces indications. On sait cependant que, dans leur pratique quotidienne, les urologues français utilisent fort peu les nombreux questionnaires disponibles.

Sont présentés dans ce chapitre, les auto-questionnaires les plus pertinents pour la recherche clinique dans le cadre du recueil de données épidémiologiques ou de l'évaluation d'une prise en charge thérapeutique, voire pour l'exercice de tous les jours. Ces instruments permettent en effet d'évaluer simplement et rapidement l'intensité et l'impact des symptômes. Ces questionnaires représentent en cela une aide au diagnostic d'une dysfonction sexuelle, à son évaluation quantifiée mais également une aide pour le(a) patient(e) à parler de leur sexualité dans le cabinet de l'urologue. Ces outils ne doivent cependant pas remplacer l'indispensable interrogatoire qui permet d'identifier les antécédents médicochirurgicaux du (de la) patiente et d'apprécier le contexte psychosocial dans lequel le(la) patient(e) vit sa sexualité. De même, les instruments décrits ne peuvent en aucun cas se substituer à l'examen clinique qui demeure indispensable quelle que soit la plainte exprimée.

Ces questionnaires validés, rédigés en langue anglaise lors de leur conception ont été traduits et leur traduction en française a été également validée.

Dysfonction érectile

Le questionnaire qui a été très largement utilisé est l'International Index of Erectile Function (IIEF) [1,2]. Il a servi à l'évaluation des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 dans plus d'une centaine d'essais cliniques randomisés. L'IIEF comprend 15 questions qui recouvrent cinq domaines : l'érection (Q1-Q5, Q15), l'orgasme (Q9-10), le désir (Q11,12), la satisfaction vis-à-vis du rapport sexuel (Q6-Q8) et la satisfaction globale (Q13-14). Les réponses à chaque question correspondent à l'expérience du patient durant les quatre dernières semaines utilisant une échelle de Likert à cinq points (1–5), les scores les plus faibles indiquant une dysfonction sexuelle plus sévère. Pour les hommes ayant une relation stable avec une partenaire et ne rapportant aucune activité sexuelle, la valeur « 0 » est attribuée correspondant au degré le plus sévère de dysfonction. Le score d'un domaine érection, orgasme, désir, satisfaction vis-à-vis du rapport sexuel et satisfaction globale est obtenu en additionnant les scores de réponse à chaque question du domaine.

La focalisation de l'IIEF sur l'érection représente sa principale limite. Les capacités de l'IIEF à évaluer le désir, de l'orgasme et de l'éjaculation sont limitées. Aucune information étiologique ne peut être obtenue avec l'IIEF. L'IIEF n'évalue pas la souffrance occasionnée par la dysfonction. L'IIEF ne s'adresse aux hommes ayant des pratiques hétérosexuelles puisqu'il est explicitement mentionné que le questionnaire a trait à l'« introduction du pénis dans le vagin ». Sa capacité à évaluer la pratique homosexuelle est sans doute moindre.

Questionnaire IIEF 15 (15 questions)

Au cours des quatre dernières semaines :

Q1 Avec quelle fréquence avez-vous pu avoir une érection, au cours de vos activités sexuelles ?

- 0 = Je n'ai eu aucune activité sexuelle
- 1 = Presque jamais ou jamais
- 2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- 3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
- 4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- 5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q2 Lorsque vous avez eu des érections à la suite de stimulations sexuelles, avec quelle fréquence votre pénis a-t-il été suffisamment rigide (dur) pour permettre la pénétration ?

- 0 = Je n'ai pas été stimulé sexuellement
- 1 = Presque jamais ou jamais
- 2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- 3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
- 4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- 5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Les trois questions suivantes portent sur les érections que vous avez peut-être eues pendant vos rapports sexuels.

Q3 Au cours des quatre dernières semaines, lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous pu rester en érection après avoir pénétré votre partenaire (introduction du pénis dans le vagin) ?

- 0 = Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
- 1 = Presque jamais ou jamais
- 2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- 3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
- 4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- 5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q4 Pendant vos rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous pu rester en érection après avoir pénétré votre partenaire (introduction du pénis dans le vagin) ?

- 0 = Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
- 1 = Presque jamais ou jamais
- 2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- 3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
- 4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- 5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q5 Pendant vos rapports sexuels, à quel point vous-a-t-il été difficile de rester en érection jusqu'à la fin de ces rapports ?

- 0 = Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
- 1 = Extrêmement difficile
- 2 = Très difficile
- 3 = Difficile
- 4 = Un peu difficile
- 5 = Pas difficile

Q6 Combien de fois avez-vous essayé d'avoir des rapports sexuels ?

- 0 = Aucune fois

- 1 = 1 à 2 fois
- 2 = 3 à 4 fois
- 3 = 5 à 6 fois
- 4 = 7 à 10 fois
- 5 = 11 fois et plus

Q7 Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence en avez-vous été satisfait ?

- 0 = Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
- 1 = Presque jamais ou jamais
- 2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- 3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
- 4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- 5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q8 À quel point avez-vous éprouvé du plaisir au cours de vos rapports sexuels ?

- 0 = Je n'ai pas eu de rapports sexuels
- 1 = Je n'ai pas éprouvé de plaisir du tout
- 2 = Je n'ai pas éprouvé beaucoup de plaisir
- 3 = J'ai éprouvé pas mal de plaisir
- 4 = J'ai éprouvé beaucoup de plaisir
- 5 = J'ai éprouvé énormément de plaisir

Q9 Lorsque vous étiez stimulé sexuellement ou aviez des rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous éjaculé ?

Q10 Lorsque vous étiez stimulé sexuellement ou aviez des rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous eu un orgasme avec ou sans éjaculation ?

- 0 = Je n'ai pas été stimulé sexuellement ou n'ai pas eu de rapports sexuels
- 1 = Presque jamais ou jamais
- 2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- 3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
- 4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- 5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q11 Avec quelle fréquence avez-vous ressenti un désir sexuel ?

- 1 = Presque jamais ou jamais
- 2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
- 3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
- 4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
- 5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q12 Comment évalueriez-vous l'intensité de votre désir sexuel ?

- 1 = Très faible/nulle
- 2 = Faible
- 3 = Moyenne
- 4 = Forte
- 5 = Très forte

Q13 Dans quelle mesure avez-vous été satisfait de votre vie sexuelle en général ?

Q14 Dans quelle mesure avez-vous été satisfait de vos relations sexuelles avec votre partenaire ?

- 1 = Très insatisfait
- 2 = Moyennement insatisfait
- 3 = À peu près autant satisfait qu'insatisfait

- 4 = Moyennement satisfait
- 5 = Très satisfait

Q15 À quel point étiez-vous sûr de pouvoir avoir une érection et de la maintenir ?

- 1 = Pas sûr du tout
- 2 = Pas très sûr
- 3 = Moyennement sûr
- 4 = Sûr
- 5 = Très sûr

Domaine de la fonction érectile de l'IIEF (6 questions) [3]

Il regroupe les six questions de l'IIEF ayant trait à l'érection (Q1-Q5 and Q15). Il s'agit du « cœur » de l'IIEF. Ce domaine a été conçu pour évaluer les changements dans le temps et l'efficacité d'un traitement pharmacologique. Le domaine de la fonction érectile permet également de « grader » la DE :

- normal : score 26–30 ;
- DE peu sévère (*mild*) : score 22–25 ;
- DE peu à moyennement sévère (*mild to moderate*) : score 17–21 ;
- DE moyennement sévère (*moderate*) : score 11–16 ;
- DE sévère (*severe*) : score 6–10.

Concernant l'effet d'une intervention thérapeutique, une étude récente a permis d'identifier la différence minimale cliniquement significative en fonction de la sévérité de la DE [4] :

- 2 pour une DE peu sévère ;
- 5 pour une DE moyennement sévère ;
- 7 pour une DE sévère.

Sexual Health Inventory for Men (SHIM) (cinq questions) [5,6]

Le fait que l'IIEF comprenne 15 questions n'en fait pas l'instrument idéal pour une utilisation en pratique quotidienne. Pour cette raison, une version abrégée de l'IIEF a été développée pour un usage en pratique courante. Il représente un outil de dépistage qui permet, associé à un interrogatoire et à un examen physique du patient, de faire un diagnostic précis et documenté. Le SHIM s'intéresse à la période de six mois ayant précédé son administration, il comprend quatre questions du domaine de la fonction érectile (Q2, Q4, Q5, Q15) et une question sur la satisfaction lors du rapport (Q7). Cinq « grades » sont proposés :

- érection normale : score 22–25 ;
- DE peu sévère (*mild*) : score 17–21 ;
- DE peu à moyennement sévère (*mild to moderate*) : score 12–16 ;
- DE moyennement sévère (*moderate*) : score 8–11 ;
- DE sévère (*severe*) : score 5–7.

Lors de l'utilisation du SHIM, il faut s'assurer que les patients ont un minimum de désir et qu'ils ont eu des opportunités de rapports pendant les six derniers afin d'affirmer qu'un score faible est bien le reflet d'une DE sévère.

Éjaculation prématurée

La description symptomatique actuelle de l'éjaculation prématurée à travers les différentes définitions prend en compte non seulement le délai pour éjaculer mais également l'absence de contrôle du sujet sur son éjaculation et l'inconfort, la souffrance liée à la brièveté de survenue de l'éjaculation, voire la difficulté causée au sein du couple (« *interpersonal difficulty* ») (cf. chapitre Éjaculation prématurée). Il existait peu ou pas d'instruments permettant l'exploration de ces différentes dimensions caractérisant l'éjaculation prématurée. Parmi les questionnaires récemment développés avec une méthodologie appropriée dans ce domaine, deux méritent d'être cités en priorité du fait des moyens mis en œuvre pour leur mise au point et de l'exhaustivité des données disponibles. Il s'agit de l'Index of Premature Ejaculation (IPE) [7] et le Premature Ejaculation Profile (PEP) [8].

Le Premature Ejaculation Profile comporte quatre questions qui permettent de recueillir des informations sur les trois dimensions qui fondent les définitions de l'éjaculation prématurée primaire et acquise [9, 10] : le délai pour éjaculer, le contrôle sur l'éjaculation et l'éventuelle difficulté relationnelle au sein du couple causée par l'éjaculation prématurée. Une question supplémentaire explore la satisfaction du patient vis-à-vis de sa sexualité. Il s'agit d'un questionnaire très bref et particulièrement aisé à utiliser.

Premature Ejaculation Profile (PEP) (questions)

Veuillez répondre aux questions en pensant à votre activité sexuelle actuelle

Q1 En qui concerne vos rapports sexuels au cours du dernier mois, vous diriez que votre satisfaction a été :

- 1 = Très mauvaise
- 2 = Mauvaise
- 3 = Correcte
- 4 = Bonne
- 5 = Très bonne

Q2 Au cours du dernier mois votre contrôle de l'éjaculation au cours de vos rapports sexuels a été :

- 1 = Très mauvais
- 2 = Mauvais
- 3 = Correct
- 4 = Bon
- 5 = Très bon

Q3 Au cours du dernier mois, la rapidité avec laquelle vous avez éjaculé lors de vos rapports sexuels avec pénétration vous-a-t-elle contrarié ?

- 1 = Pas du tout
- 2 = Un peu
- 3 = Modérément
- 4 = Beaucoup
- 5 = Extrêmement

Q4 Au cours du dernier mois, la rapidité avec laquelle vous avez éjaculé lors de vos rapports sexuels avec pénétration a-t-elle compliqué vos relations avec votre partenaire ?

- 1 = Pas du tout

- 2 = Un peu
- 3 = Modérément
- 4 = Beaucoup
- 5 = Extrêmement

Sexualité masculine

Il s'agit ici de ne plus s'intéresser à un seul symptôme mais à la sexualité masculine dans son ensemble, c'est-à-dire au désir, à l'érection à l'éjaculation et à l'orgasme. Cette approche est pertinente en particulier pour l'homme vieillissant qui se plaint volontiers de plusieurs symptômes ou pour l'appréciation des conséquences de la chirurgie carcinologique pelvienne qui retentit non seulement sur l'érection mais également sur l'éjaculation, voire l'orgasme, et sur le désir par le biais du traumatisme psychologique associé à l'existence de la maladie. Cette approche plus holistique est également nécessaire chez les hommes souffrant de troubles mictionnels associés ou non à une hypertrophie bénigne de prostate. On sait en effet que chez ces patients les troubles de l'éjaculation à type d'éjaculation retardée, d'éjaculation douloureuse, de diminution du volume du sperme y sont aussi fréquents que l'insuffisance érectile [11].

Un instrument ayant fait l'objet d'un développement approprié répond à ce besoin. Il s'agit du Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) [12]. Cet outil comporte 25 questions explorant quatre domaines : érection (trois questions), l'éjaculation et l'orgasme (questions), le désir (questions), la satisfaction de l'homme vis-à-vis de sa sexualité (questions). Pour chaque domaine, une question permet d'évaluer la gêne liée à l'existence éventuelle d'un trouble. Pour l'appréciation de cette dimension déterminante pour guider la prise en charge des patients et pour la qualité des questions ayant trait à l'éjaculation le MSHQ apparaît comme un excellent instrument permettant d'évaluer les dysfonctions sexuelles masculines dans leur ensemble et leur importance pour les patients. Il est cependant un peu long, et il est tout à fait possible dans la pratique de n'utiliser les questions n'explorant qu'un domaine en fonction de la plainte du patient.

Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)

Introduction : Les questions suivantes portent sur différents aspects de vos capacités à avoir des rapports sexuels. Ces questions portent sur toutes les activités sexuelles que vous avez eues avec votre partenaire habituel(le), avec d'autres partenaires ou en vous masturbant. Par activité sexuelle, nous entendons tout type d'activité sexuelle que vous avez eu, y compris la pénétration, les caresses buccales ou toute autre activité sexuelle qui peut conduire à une éjaculation.

Il peut être difficile de répondre à certaines de ces questions. Merci de répondre au plus de questions possibles et de rester aussi sincère que possible en y répondant. Nous vous rappelons que toutes vos réponses resteront confidentielles.

Les premières questions portent sur vos érections, autrement dit sur la façon dont vous « bandez ».

Au cours du dernier mois, avez-vous pris des médicaments pour des problèmes d'érection?

Oui Non

Échelle sur l'érection

Q1. Au cours du dernier mois, sans l'aide de médicaments, combien de fois avez-vous réussi à avoir une érection quand vous en aviez envie?

5 Tout le temps

4 La plupart du temps

3 À peu près la moitié du temps

2 Moins de la moitié du temps

1 Jamais

0 J'ai utilisé des médicaments pour l'érection lors de chaque rapport sexuel

Q2. Au cours du dernier mois, si vous avez pu avoir une érection, sans l'aide de médicaments, combien de fois avez-vous pu rester rigide aussi longtemps que vous le souhaitiez?

5 Tout le temps

4 La plupart du temps

3 À peu près la moitié du temps

2 Moins de la moitié du temps

1 Jamais

0 J'ai utilisé des médicaments pour l'érection lors de chaque rapport sexuel

Q3. Au cours du dernier mois, si vous avez pu avoir une érection, sans utiliser de médicaments, comment évaluez-vous la rigidité de vos érections?

5 Complètement rigides

4 Presque complètement rigides

3 Plutôt rigides, mais pouvant se ramollir

2 Un peu rigides, mais facilement ramollies

1 Pas rigides du tout

0 J'ai utilisé des médicaments pour l'érection lors de chaque rapport sexuel

Score total sur l'érection (0-15)

Item sur la Gêne (Problèmes d'Érection)

Q4. Au cours du dernier mois, si vous avez eu des difficultés à ce que votre verge devienne rigide ou reste rigide sans l'aide de médicaments pour l'érection, avez-vous été gêné par ce problème?

5 Pas du tout gêné/Je n'ai pas eu de problème d'érection

4 Un peu gêné

3 Moyennement gêné

2 Très gêné

1 Extrêmement gêné

Score sur la gêne (Problèmes d'érection) (0-5)

Échelle sur l'éjaculation

Introduction : La section suivante concerne votre éjaculation et le plaisir associé à votre éjaculation. L'éjaculation correspond à l'expulsion de sperme lors de l'orgasme sexuel. Les questions suivantes concernent les éjaculations que vous avez lors d'activités sexuelles. Nous vous demandons de penser

aux éjaculations que vous avez eues avec votre partenaire habituel(le), d'autres partenaires ou en vous masturbant.

Q5. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous été capable d'éjaculer lors d'une activité sexuelle?

5 Tout le temps

4 La plupart du temps

3 À peu près la moitié du temps

2 Moins de la moitié du temps

1 Jamais/Je ne pouvais pas éjaculer

Q6. Au cours du dernier mois, lorsque vous aviez une activité sexuelle, combien de fois avez-vous eu l'impression que l'éjaculation mettait trop de temps à venir?

5 Jamais

4 Moins de la moitié du temps

3 Environ la moitié du temps

2 La plupart du temps

1 Chaque fois

0 Je ne pouvais pas éjaculer

Q7. Au cours du dernier mois, combien de fois, lors d'une activité sexuelle, avez-vous eu l'impression d'éjaculer alors qu'il n'y avait pas de sperme?

5 Jamais

4 Moins de la moitié du temps

3 Environ la moitié du temps

2 La plupart du temps

1 Chaque fois

0 Je ne pouvais pas éjaculer

Q8. Comment évaluez-vous la force ou la puissance des éjaculations que vous avez eues au cours du dernier mois?

5 Aussi fortes qu'elles ont toujours été/pareilles ou inchangées

4 Un peu moins fortes

3 Moins fortes

2 Beaucoup moins fortes

1 Considérablement moins fortes

0 Je ne pouvais pas éjaculer

Q9. En vous basant sur le dernier mois, comment évaluez-vous le volume ou la quantité de sperme lorsque vous éjaculez?

5 Aussi abondant qu'il a toujours été/pareil ou inchangé

4 Un peu moins abondant

3 Moins abondant

2 Beaucoup moins abondant

1 Considérablement moins abondant

0 Je ne pouvais pas éjaculer

Q10. Par comparaison à il y a UN mois, diriez-vous que le plaisir physique que vous avez ressenti en éjaculant a...

5 Beaucoup augmenté

4 Augmenté moyennement

3 Pas de changement

2 Moyennement diminué

1 Beaucoup diminué

Je ne pouvais pas éjaculer

- Q11. Au cours du dernier mois, avez-vous ressenti une douleur physique ou de la gêne pendant l'éjaculation ? Diriez-vous que vous avez eu...
 5 Aucune douleur
 4 Un peu de douleur ou d'inconfort
 3 Une douleur ou un inconfort modéré(e)
 2 Une grande douleur ou un grand inconfort
 1 Énormément de douleur ou d'inconfort
 0 Je ne pouvais pas éjaculer
 Score sur l'éjaculation (1–35)

Item sur la gêne (Problèmes d'éjaculation)

- Q12. Au cours du dernier mois, si vous avez eu des difficultés pour éjaculer ou si vous n'avez pas pu éjaculer, cela vous a-t-il gêné ?
 5 Pas du tout gêné
 4 Un peu gêné
 3 Moyennement gêné
 2 Très gêné
 1 Extrêmement gêné
 Score sur la gêne (Problèmes d'éjaculation) (1–5)

Échelle sur la satisfaction

Les quelques questions suivantes portent sur votre relation avec votre partenaire habituel(le) au cours du dernier mois. Certaines de ces questions portent sur vos relations sexuelles, alors que d'autres portent sur vos relations en général.

- Q13. En général, dans quelle mesure êtes-vous satisfait des relations sexuelles que vous avez avec votre partenaire habituel(le) ? (ne cocher qu'une seule case)
 5 Extrêmement satisfait
 4 Moyennement satisfait
 3 Ni satisfait ni insatisfait
 2 Moyennement insatisfait
 1 Extrêmement insatisfait
- Q14. En général, dans quelle mesure êtes-vous satisfait de la qualité de votre vie sexuelle avec votre partenaire habituel(le) ?
 5 Extrêmement satisfait
 4 Moyennement satisfait
 3 Ni satisfait ni insatisfait
 2 Moyennement insatisfait
 1 Extrêmement insatisfait
- Q15. En général, dans quelle mesure êtes-vous satisfait de la fréquence de vos rapports sexuels avec votre partenaire habituel(le) ?
 5 Extrêmement satisfait
 4 Moyennement satisfait
 3 Ni satisfait ni insatisfait
 2 Moyennement insatisfait
 1 Extrêmement insatisfait
- Q16. En général, dans quelle mesure êtes-vous satisfait des signes de tendresse que vous et votre partenaire habituel(le) montrez lors des rapports sexuels ?
 5 Extrêmement satisfait

- 4 Moyennement satisfait
 3 Ni satisfait ni insatisfait
 2 Moyennement insatisfait
 1 Extrêmement insatisfait

- Q17. En général, dans quelle mesure êtes-vous satisfait de la façon dont vous et votre partenaire habituel(le) parlez de sexualité ?
 5 = Extrêmement satisfait
 4 = Moyennement satisfait
 3 = Ni satisfait ni insatisfait
 2 = Moyennement insatisfait
 1 = Extrêmement insatisfait

- Q18. Sans tenir compte de vos relations sexuelles, dans quelle mesure êtes-vous satisfait des autres aspects de votre relation avec votre partenaire habituel(le) ?
 5 = Extrêmement satisfait
 4 = Moyennement satisfait
 3 = Ni satisfait ni insatisfait
 2 = Moyennement insatisfait
 1 = Extrêmement insatisfait
 Total pour l'Échelle sur la satisfaction (6–30)

Items supplémentaires (activité et désir sexuels)

Introduction : Les questions suivantes portent sur votre activité sexuelle au cours du dernier mois. Ces questions portent sur toutes les activités sexuelles que vous avez eues avec votre partenaire habituel(le), avec d'autres partenaires ou en vous masturbant. Par activité sexuelle, nous entendons tout type d'activité sexuelle que vous avez eu, y compris la pénétration, les caresses buccales ou toute autre activité sexuelle qui peut conduire à une éjaculation.

- Q19. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous eu une activité sexuelle, à savoir vous masturber, des rapports sexuels, des caresses buccales ou toute autre sorte d'activité sexuelle ?
 5 = Chaque jour ou presque chaque jour
 4 = Plus de 6 fois
 3 = 4 à 6 fois
 2 = 1 à 3 fois
 1 = 0 fois

Si votre réponse à la question 19 est « 0 », veuillez répondre aux questions suivantes :

Quand avez-vous eu des rapports sexuels pour la dernière fois ?

- 5 = Il y a 1 à 3 mois
 4 = Il y a 4 à 6 mois
 3 = Il y a 7 à 12 mois
 2 = Il y a 13 à 24 mois
 1 = Il y a plus de 24 mois

Pour quelle raison n'avez-vous pas eu de rapports sexuels ?

Je n'ai pas pu avoir de rapports sexuels car je ne pouvais pas avoir d'érection :

Oui

Non

Je n'ai pas pu avoir de rapports sexuels car je ne pouvais pas éjaculer :

Oui Non

Je n'avais pas de partenaire :

Oui Non

Autre raison (précisez) :

Q20. Par comparaison à il y a UN mois, la fréquence de votre activité sexuelle a-t-elle augmenté ou diminué ?

- 5 = Beaucoup augmenté
- 4 = Augmenté moyennement
- 3 = Pas de changement
- 2 = Moyennement diminué
- 1 = Beaucoup diminué

Q21 Au cours du dernier mois, avez-vous été gêné par les modifications de fréquence de votre activité sexuelle ?

- 5 = Pas du tout gêné
- 4 = Un peu gêné
- 3 = Moyennement gêné
- 2 = Très gêné
- 1 = Extrêmement gêné

Introduction : Les questions suivantes portent sur votre envie ou désir d'avoir des rapports sexuels avec votre partenaire habituel(le). Les questions suivantes portent sur les envies ou désirs sexuels que vous avez éprouvés pour votre partenaire habituel(le), et non pas si vous avez effectivement eu des rapports sexuels.

Avez-vous un(e) « partenaire habituel(le) » ? Oui Non
Si vous n'avez pas de partenaire habituel(le), veuillez répondre à toutes les questions sans vous référer à un(e) « partenaire habituel(le) ».

Q22. Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous ressenti une envie ou un désir de faire l'amour avec votre partenaire habituel(le) ?

- Tout le temps
- 4 La plupart du temps
- 3 À peu près la moitié du temps
- 2 Moins de la moitié du temps
- 1 Jamais

Q23. Comment décririez-vous les envies ou désirs d'avoir des rapports sexuels que vous avez-eus au cours du dernier mois avec votre partenaire habituel(le) ?

- 5 Très forts
- 4 Forts
- 3 Modérés
- 2 Faibles
- 1 Très faibles ou absents

Q24. Au cours du dernier mois, avez-vous été gêné par le niveau de votre désir sexuel ? Avez-vous été... ?

- 5 Pas du tout gêné
- 4 Un peu gêné
- 3 Moyennement gêné
- 2 Très gêné
- 1 Extrêmement gêné

Q25. Par comparaison à il y a UN mois, votre envie ou désir d'avoir des rapports sexuels avec votre partenaire habituel(le) ont-ils augmenté ou diminué ?

- 5 Beaucoup augmenté
- 4 Augmenté moyennement
- 3 Pas de changement
- 2 Moyennement diminué
- 1 Beaucoup diminué

Les dysfonctions sexuelles féminines

L'activité sexuelle de la femme est moins stéréotypée que l'activité sexuelle masculine qui comporte des réponses physiologiques aisément mesurables et observables, érection et éjaculation.

Parmi les questionnaires développés avec une méthodologie appropriée il faut citer le Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W) qui comprend 22 questions explorant sept dimensions de la sexualité féminine : le désir, l'excitation, la fréquence de l'activité sexuelle, la réceptivité, le plaisir et l'orgasme, la satisfaction relationnelle, les problèmes eu égard à la sexualité [13]. L'addition des scores de réponses à l'ensemble de ces domaines permet l'obtention d'un score composite. La traduction de ce questionnaire a été validée par une équipe française [14].

Le Female Sexual Function Index (FSFI) [15,16] est l'instrument qui a été le plus largement utilisé depuis une décennie. Il comporte 19 questions qui recouvrent les domaines suivants : désir (Q1, Q2), excitation (Q3–Q6), lubrification (Q7–Q10), orgasme (Q11–Q13), satisfaction (Q14–Q16), douleur (Q17–Q19).

Le **Tableau 1** indique le mode de calcul du score FSFI. Un score total de 26,55 a été proposé comme valeur seuil pour le diagnostic de dysfonction sexuelle, le score maximal étant de 36 [17].

Female sexual function Index (FSFI)

Instructions : Les questions suivantes portent sur vos sentiments et vos réactions sur le plan sexuel au cours des 4 dernières semaines. Veuillez répondre à ces questions aussi sincèrement et clairement que possible. Vos réponses resteront strictement confidentielles. Lorsque vous répondrez aux questions, tenez compte des définitions suivantes :

L'activité sexuelle peut comprendre les caresses, les préliminaires, la masturbation et la pénétration vaginale.

Le rapport sexuel se définit comme la pénétration (l'introduction) du pénis.

La stimulation sexuelle comprend, par exemple, les préliminaires avec un partenaire, la masturbation et les fantasmes sexuels.

Le désir sexuel est un sentiment qui comprend le désir d'avoir une activité sexuelle, le fait d'être réceptive aux avances sexuelles d'un partenaire et d'avoir des pensées ou des fantasmes à propos de l'acte sexuel.

Tableau 1 Mode de calcul du score du Female Sexual Function Index (FSFI) [15,16].

Domaine	Questions	Score	Coefficient	Score minimum	Score maximum	Score
Désir	1, 2	1–5	0,6	1,2	6	
Excitation	3, 4, 5, 6	0–5	0,3	0	6	
Lubrification	7, 8, 9, 10	0–5	0,3	0	6	
Orgasme	11, 12, 13	0–5	0,4	0	6	
Satisfaction	14, 15, 16	0 (ou 1)–5	0,4	0,8	6	
Douleur	17, 18, 19	0–5	0,4	0	6	
Score total				2	36	

Q1 Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti un désir sexuel ?

- 5 = Presque toujours ou toujours
- 4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)
- 3 = Parfois (environ une fois sur deux)
- 2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)
- 1 = Presque jamais ou jamais

Q2 Au cours des 4 dernières semaines, quel a été votre niveau (degré) de désir sexuel ?

- 5 = Très élevé
- 4 = Élevé
- 3 = Moyen
- 2 = Faible
- 1 = Très faible ou inexistant

L'excitation sexuelle est une sensation qui comprend à la fois des aspects physiques et psychologiques. Elle peut comprendre des sensations de chaleur ou de picotement au niveau des organes génitaux, la lubrification (humidité) du vagin ou des contractions musculaires.

Q3 Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes-vous sentie excitée sexuellement pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

- 0 = Aucune activité sexuelle
- 5 = Presque toujours ou toujours
- 4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)
- 3 = Parfois (environ une fois sur deux)
- 2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)
- 1 = Presque jamais ou jamais

Q4 Au cours des 4 dernières semaines, quel a été votre niveau (degré) d'excitation sexuelle pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

- 0 = Aucune activité sexuelle
- 5 = Très élevé
- 4 = Élevé
- 3 = Moyen
- 2 = Faible
- 1 = Très faible ou inexistant

Q5 Au cours des 4 dernières semaines, à quel point vous êtes-vous sentie sûre de votre capacité à être sexuellement excitée pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

- 0 = Aucune activité sexuelle
- 5 = Extrêmement sûre
- 4 = Très sûre
- 3 = Moyennement sûre

2 = Peu sûre

1 = Très peu sûre ou pas sûre du tout

Q6 Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été satisfaite de votre degré d'excitation pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

- 0 = Aucune activité sexuelle
- 5 = Presque toujours ou toujours
- 4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)
- 3 = Parfois (environ une fois sur deux)
- 2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)
- 1 = Presque jamais ou jamais

Q7 Au cours des 4 dernières semaines, votre vagin était-il lubrifié (humide) pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

- 5 = Presque toujours ou toujours
- 4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)
- 3 = Parfois (environ une fois sur deux)
- 2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)
- 1 = Presque jamais ou jamais
- 0 = Aucune activité sexuelle

Q8 Au cours des 4 dernières semaines, à quel point vous a-t-il été difficile d'avoir le vagin lubrifié (humide) pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

- 0 = Aucune activité sexuelle
- 1 = Extrêmement difficile ou impossible
- 2 = Très difficile
- 3 = Difficile
- 4 = Légèrement difficile
- 5 = Pas difficile

Q9 Au cours des 4 dernières semaines, la lubrification (humidité) de votre vagin a-t-elle duré jusqu'à la fin d'une activité sexuelle ou d'un rapport sexuel ?

- 5 = Presque toujours ou toujours
- 4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)
- 3 = Parfois (environ une fois sur deux)
- 2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)
- 1 = Presque jamais ou jamais
- 0 = Aucune activité sexuelle

Q10 Au cours des 4 dernières semaines, à quel point vous a-t-il été difficile de conserver la lubrification (humidité) de votre vagin jusqu'à la fin d'une activité sexuelle ou d'un rapport sexuel ?

- 0 = Aucune activité sexuelle
- 1 = Extrêmement difficile ou impossible
- 2 = Très difficile
- 3 = Difficile

4 = Légèrement difficile

5 = Pas difficile

Q11 Au cours des 4 dernières semaines, lorsque vous avez été stimulée sexuellement ou que vous avez eu un rapport sexuel, avez-vous atteint l'orgasme ?

5 = Presque toujours ou toujours

4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

1 = Presque jamais ou jamais

0 = Aucune activité sexuelle

Q12 Au cours des 4 dernières semaines, lorsque vous avez été stimulée sexuellement ou que vous avez eu un rapport sexuel, à quel point vous a-t-il été difficile d'atteindre l'orgasme ?

0 = Aucune activité sexuelle

1 = Extrêmement difficile ou impossible

2 = Très difficile

3 = Difficile

4 = Légèrement difficile

5 = Pas difficile

Q13 Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été satisfaite de votre capacité à atteindre l'orgasme pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

5 = Très satisfaite

4 = Moyennement satisfaite

3 = Ni satisfaite, ni insatisfaite

2 = Moyennement insatisfaite

1 = Très insatisfaite

0 = Aucune activité sexuelle

Q14 Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été satisfaite de votre relation affective avec votre partenaire pendant une activité sexuelle ?

5 = Très satisfaite

4 = Moyennement satisfaite

3 = Ni satisfaite, ni insatisfaite

2 = Moyennement insatisfaite

1 = Très insatisfaite

0 = Aucune activité sexuelle

Q15 Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été satisfaite de votre relation avec votre partenaire du point de vue sexuel ?

5 = Très satisfaite

4 = Moyennement satisfaite

3 = Ni satisfaite, ni insatisfaite

2 = Moyennement insatisfaite

1 = Très insatisfaite

Q16 Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été satisfaite de votre vie sexuelle en général ?

5 = Très satisfaite

4 = Moyennement satisfaite

3 = Ni satisfaite, ni insatisfaite

2 = Moyennement insatisfaite

1 = Très insatisfaite

Q17 Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti une gêne ou de la douleur pendant la pénétration vaginale ?

0 = Je n'ai pas eu de rapport sexuel

1 = Presque toujours ou toujours

2 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

4 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

5 = Presque jamais ou jamais

Q18 Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti une gêne ou de la douleur après la pénétration vaginale ?

0 = Je n'ai pas eu de rapport sexuel

1 = Presque toujours ou toujours

2 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

4 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

5 = Presque jamais ou jamais

Q19 Au cours des 4 dernières semaines, quel a été votre niveau (degré) de gêne ou de douleur pendant ou après la pénétration vaginale ?

0 = Je n'ai pas eu de rapport sexuel

1 = Très élevé

2 = Élevé

3 = Moyen

4 = Faible

5 = Très faible ou inexistant

Autres questionnaires

De nombreux autres questionnaires ont été développés en particulier depuis une dizaine d'années pour l'exploration de la sexualité humaine ou l'évaluation des prises en charge des dysfonctions sexuelles. Souvent en langue anglaise, ils n'ont pour la plupart pas été traduits en français, ni fait l'objet d'un développement méthodologique optimal.

Parmi ceux qui sont disponibles en français et qu'il faut retenir, non pas pour la pratique en charge quotidienne mais pour des travaux de recherche clinique citons trois questionnaires concernant exclusivement les patients souffrant de DE et leur partenaire et permettant d'explorer d'autres aspects que le diagnostic :

- l'Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS) : il s'agit d'un questionnaire comportant 11 questions permet d'évaluer la satisfaction du patient voire de sa partenaire (version comportant cinq questions), vis-à-vis d'un traitement ou d'une prise en charge de la DE [18] ;
- le Self-Esteem And Relationship (SEAR) qui permet d'évaluer les dimensions psychosociales chez les patients pris en charge pour une DE [19] ;
- l'Index of Sexual Life (ISL) est un instrument comportant 11 questions s'adressant aux partenaires des patients souffrant de DE. Il permet d'évaluer les conséquences de la DE sur la sexualité de la part enaire [20] ;
- enfin de nombreux questionnaires ont été proposés pour l'évaluation de la sexualité féminine et des dysfonctions sexuelles féminines. Une revue récente et exhaustive de

la littérature a évalué leurs avantages et inconvénients respectifs [21].

Conclusion

Les questionnaires représentent un progrès certain dans le dépistage et le diagnostic de dysfonctions sexuelles ainsi que dans l'évaluation de leur prise en charge. Les questionnaires courts représentent potentiellement des aides utiles dans la pratique quotidienne même s'ils ne peuvent pas se substituer à l'interrogatoire et l'examen clinique.

Déclaration d'intérêts

Consultant : Lilly, Ménarini, GSK, Bayer, Allergan ; orateur : Lilly, Pfizer, Vivus ; investigateur : Lilly, Johnson & Johnson, GSK.

Références

- [1] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30.
- [2] Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano 3rd N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14(4):226–44.
- [3] Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 1999;54(2):346–51.
- [4] Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB. Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale. *Eur Urol* 2011;60(5):1010–6.
- [5] Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11(6):319–26.
- [6] Cappelleri JC, Rosen RC. The Sexual Health Inventory for Men (SHIM): a 5-year review of research and clinical experience. *Int J Impot Res* 2005;17(4):307–401.
- [7] Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2006;3(3):465–75.
- [8] Patrick DL, Giuliano F, Kai Fai H, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The Premature Ejaculation Profile (PEP): validation of a self-reported outcome measure for research and practice. *BJU Int* 2009;103(3):358–64.
- [9] Mc Mahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Shalip ID, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5(7):1590–606.
- [10] Althof SE, Abdo CHN, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahan CG, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:2947–69.
- [11] Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44(6):637–49.
- [12] Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O'Leary M, Seftel AD. Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): scale development and psychometric validation. *Urology* 2004;64(4):777–82.
- [13] Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR. Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav* 1994;23(6):627–43.
- [14] Baudelot-Berrogain N, Roquejoffre S, Gamé X, Mallet R, Mouzin M, Bertrand N, et al. Linguistic validation of the "Brief Index of Sexual Functioning for Women". *Prog Urol* 2006;16(2):174–83.
- [15] Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191–208.
- [16] Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther* 2003;29(1):39–46.
- [17] Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31(1):1–20.
- [18] Althof SE, Corty EW, Levine SB, Levine F, Burnett AL, McVary K, et al. *Urology* 1999;53(4):793–9.
- [19] Cappelleri JC, Althof SE, Siegel RL, Shpilsky A, Bell SS, Duttagupta S. Development and validation of the Self-Esteem And Relationship (SEAR) questionnaire in erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16(1):30–8.
- [20] Chevret M, Jaudinot E, Sullivan K, Marrel A, De Gendre AS. Quality of sexual life and satisfaction in female partners of men with ED: psychometric validation of the Index of Sexual Life (ISL) questionnaire. *J Sex Marital Ther* 2004;30(3):141–55.
- [21] Giraldo A, Rellini A, Pfaus JG, Bitzer J, Laan E, Jannini EA, et al. Questionnaires for assessment of female sexual dysfunction: a review and proposal for a standardized screener. *J Sex Med* 2011;8(10):2681–706.

La fonction gonadotrope chez les garçons présentant un syndrome de Noonan

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : Des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique ont été rapporté chez les garçons atteints de syndrome de Noonan (SN), mais seulement quelques données sont disponibles concernant les enfants pré pubères.

Objectif : L'objectif de cette étude est de décrire la fonction gonadotrope des garçons SN de l'enfance à l'âge adulte.

Design : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle.

Patients et méthode : 37 garçons ayant un diagnostic génétique de SN ont été inclus. Les données cliniques, génétiques et hormonales (LH, FSH, testostérone, AMH et inhibine B) ont été analysé.

Résultats : Sur 37 patients, 16 (43%) ont débuté leur puberté à un âge médian de 13.5 ans (11,4-15,0 ans) ; l'âge de début de la puberté était corrélé négativement à l'IMC en DS ($r = -0.541$; $P = 0.022$). Chez les garçons pubères, les taux de testostérone étaient normaux suggérant l'intégrité de la fonction des cellules de Leydig. Par contre, les patients SN avaient des taux significativement plus bas d'AMH (moyenne DS : $-0,6 \pm 1.1$; $P = 0,003$) et d'inhibine B (moyenne DS : $-1,1 \pm 1.2$; $P < 0,001$) en comparaison avec la population générale, suggérant une dysfonction des cellules des Sertoli. Des taux plus bas d'AMH et inhibine B ont été retrouvé chez les patients NS-PTPN11 alors que ces taux sont similaires à la population saine chez les patients SOS 1. Aucune différence significative des taux d'AMH et inhibine B n'a été retrouvé entre les patients cryptorchides et les non cryptorchides ($P = 0,32$ et $0,46$ respectivement). Quatre patients NS-PTPN11 présentaient un hypogonadisme sévère avec azoospermie / Cryptozoospermie.

Conclusion : Les garçons SN présentent un déficit gonadotrope primitif par insuffisance Sertolienne. La fonction leydigienne semble non altérée.

RESUME EN ANGLAIS : Noonan syndrome boys display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency

Context: Abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis have long been reported in Noonan syndrome (NS) males with only few data available in prepubertal children.

Objective: The aim of this study was to describe the gonadal function of NS males from childhood to adulthood.

Design: It is a retrospective chart review.

Patients: A total of 37 males with a genetically confirmed diagnosis of NS were included.

Measurements: Clinical and genetic features, as well as serum hormone levels (LH, FSH, testosterone, anti-Müllerian hormone [AMH], and inhibin B) were analysed.

Results: Of the 37 patients, 16 (43%) children had entered puberty at a median age of 13.5 years (range: 11.4-15.0 years); age at pubertal onset was negatively correlated with BMI SDS ($r = -0.541$; $P = 0.022$). In pubertal boys, testosterone levels were normal suggesting a normal Leydig cell function. In contrast, NS patients had significant lower levels of AMH (mean SDS: -0.6 ± 1.1 ; $P = 0.003$) and inhibin B (mean SDS: -1.1 ± 1.2 ; $P < 0.001$) compared with the general population, suggesting a Sertoli cell dysfunction. Lower AMH and inhibin B levels were found in NS-PTPN11 patients whereas these markers did not differ from healthy children in SOS1 patients. No difference was found between cryptorchid and non-cryptorchid patients for AMH and inhibin B levels ($P = 0.43$ and 0.62 respectively). Four NS-PTPN11 patients had a severe primary hypogonadism with azoospermia/ cryptozoospermia.

Conclusions:

NS males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency, whereas Leydig cell function seems to be unaffected.

La fonction gonadotrope chez les garçons présentant un syndrome de Noonan

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : Des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique ont été rapporté chez les garçons atteints de syndrome de Noonan (SN), mais seulement quelques données sont disponibles concernant les enfants pré pubères.

Objectif : L'objectif de cette étude est de décrire la fonction gonadotrope des garçons SN de l'enfance à l'âge adulte.

Design : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle.

Patients et méthode : 37 garçons ayant un diagnostic génétique de SN ont été inclus. Les données cliniques, génétiques et hormonales (LH, FSH, testostérone, AMH et inhibine B) ont été analysés.

Résultats : Sur 37 patients, 16 (43%) ont débuté leur puberté à un âge médian de 13.5 ans (11,4-15,0 ans) ; l'âge de début de la puberté était corrélé négativement à l'IMC en DS ($r = -0.541$; $P = 0.022$). Chez les garçons pubères, les taux de testostérone étaient normaux suggérant l'intégrité de la fonction des cellules de Leydig. Par contre, les patients SN avaient des taux significativement plus bas d'AMH (moyenne DS : $-0,6 \pm 1.1$; $P = 0,003$) et d'inhibine B (moyenne DS : $-1,1 \pm 1.2$; $P < 0,001$) en comparaison avec la population générale, suggérant une dysfonction des cellules des Sertoli. Des taux plus bas d'AMH et inhibine B ont été retrouvé chez les patients NS-PTPN11 alors que ces taux sont similaires à la population saine chez les patients SOS 1. Aucune différence significative des taux d'AMH et inhibine B n'a été retrouvé entre les patients cryptorchides et les non cryptorchides ($P = 0,32$ et $0,46$ respectivement). Quatre patients NS-PTPN11 présentaient un hypogonadisme sévère avec azoospermie / Cryptozoospermie.

Conclusion : Les garçons SN présentent un déficit gonadotrope primitif par insuffisance Sertolienne. La fonction leydigienne semble non altérée.

TITRE EN ANGLAIS : Noonan syndrome boys display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Syndrome de Noonan, RASopathies, voie de signalisation RAS/MAPK, puberté, fertilité

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Thomas EDOUARD