

## Le développement de la fonction testiculaire

Michael Hauschild, Gérald Theintz, Lausanne

### Résumé

*La fonction testiculaire se met en place très précocement in utero, permettant au fœtus d'aboutir à une différenciation masculine complète. Peu après la naissance, une brève phase d'activité est sensée exercer une action de sensibilisation de certaines zones cérébrales. Après une phase de quiescence, l'axe gonadotrope est activé et la puberté débute ayant pour objectif d'acquérir la fonction de reproduction. Cet article a pour objectif de décrire les étapes essentielles du développement de la fonction testiculaire du garçon ainsi que les principales pathologies qui lui sont liées.*

### Le développement du testicule

Entre la 4<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine, la gonade indifférenciée se développe indépendamment du sexe chromosomique. On observe d'abord la formation d'une crête génitale, colonisée par des cellules germinales qui migrent à partir du mésoderme extra-embryonnaire. Progressivement, des cordons sexuels primitifs se forment, qui s'entourent des cellules germinales et prolifèrent jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine dans du tissu conjonctif.

Avant l'intervention du gène SRY, il existe non seulement deux gonades bi-potentielles mais aussi deux systèmes de canaux prêts à se différencier dans l'un ou l'autre sexe en fonction des signaux qu'ils recevront ou non: a) les canaux de Wolff qui apparaissent vers la 5<sup>ème</sup> semaine; b) les canaux de Müller qui apparaissent vers la 6-7<sup>ème</sup> semaine de gestation. A partir de la 8<sup>ème</sup> semaine, la gonade indifférenciée évolue sous l'influence d'au moins une protéine régulatrice (SOX 9) activée par le gène SRY<sup>1, 2)</sup>. Celui-ci est exprimé spécifiquement dans les cellules somatiques des crêtes génitales masculines. La structure de la gonade devient celle du testicule entre la 7<sup>ème</sup> et la 9<sup>ème</sup> semaine intra-utérine. Les cellules de Sertoli produisent l'AMH, une glycoprotéine dont le rôle est d'induire l'involution des canaux de Müller (9-10<sup>ème</sup> semaine). Les vestiges de

ces canaux peuvent persister sous la forme de l'hydatide de Morgagni à l'extrémité caudale du testicule et de l'utricule prostatique équivalent rudimentaire du vagin et du col. La figure 1 synthétise le rôle des nombreux gènes impliqués. Dès la 8<sup>ème</sup> semaine, les cellules interstitielles dérivées du mésenchyme forment, entre autres, les cellules de Leydig sécrétant la testostérone induisant la différenciation des canaux de Wolff en épидидymes, canaux déférents et vésicules séminales. En périphérie, la testostérone est transformée en dihydrotestostérone par la 5 $\alpha$ -réductase dont l'action est de développer le pénis, les bourses et la prostate. La prolifération et le nombre des cellules de Sertoli déterminent le nombre de cellules germinatives et la spermatogenèse. Ce nombre augmente de façon exponentielle pendant le 2<sup>ème</sup> trimestre de gestation<sup>3)</sup>.

A la même période, le testicule entame sa descente guidé dans sa migration par le gubernaculum. Le testicule est généralement en position scrotale vers la 32<sup>ème</sup> semaine. En l'absence d'expression du gène SRY, la gonade emprunte une voie moléculaire qui amène à la formation de l'ovaire<sup>4), 5)</sup>. Toute autre anomalie dans cette cascade d'événements induit des troubles plus ou moins sévères de la différenciation sexuelle pouvant aller de la cryptorchidie simple à une ambiguïté sexuelle sévère en passant par une infertilité chez un sujet par ailleurs normal.

### La fonction testiculaire foetale

Le nombre de **cellules de Leydig** augmente de façon exponentielle dès la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation jusque vers la 19<sup>ème</sup> semaine. La production de testostérone est induite par un récepteur spécifique stimulé par la LH et par la  $\beta$ -hCG dont l'action est importante jusque vers la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation. L'activation du récepteur à LH induit la synthèse d'AMP cyclique qui – par la voie de la synthèse de la protéine kinase A et l'activation de la protéine StAR – facilite le transport de cholestérol dans la mitochondrie<sup>6)</sup> et induit la stéroïdogenèse. Certaines enzymes nécessaires à la synthèse de la testostérone sont aussi fonctionnelles

dans la surrénale (StAR, 3 $\beta$ -HSD)<sup>7)</sup>. La testostérone agit sur les tissus-cibles par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. La **cellule de Sertoli**, sous la dépendance de la FSH, interagit avec environ 30-50 cellules germinatives, semblant les approvisionner en nutriments et facteurs biologiques et en contrôlant la spermatogenèse. Pendant la différenciation sexuelle, la cellule de Sertoli produit une quantité importante d'AMH: sa concentration est élevée pendant la vie fœtale et pendant l'enfance. Elle diminue au cours de la puberté en relation inverse avec le taux de testostérone. Parmi les nombreuses protéines synthétisées par la cellule de Sertoli, deux autres protéines sont essentielles à la fonction testiculaire: 1) l'inhibine, une glycoprotéine appartenant aussi à la famille TGF- $\beta$ , exerçant une rétro-inhibition au niveau hypothalamo-hypophysaire<sup>8)</sup>; 2) l'ABP (androgen binding protein), ayant une affinité élevée pour la testostérone et la dihydrotestostérone. Sécrétée dans la lumière du tube séminifère, elle permet d'obtenir une concentration intra-testiculaire d'androgènes en dessus de leur limite de solubilité.

### L'axe gonadotrope après la naissance

Entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> mois de vie, il existe une brève phase d'activation de l'axe gonadotrope dont le rôle n'est pas totalement élucidé. Pendant cette période, le nombre des cellules de Sertoli augmente conjointement à l'élévation du taux d'inhibine pendant cette période<sup>9)</sup>. L'absence d'activation de l'axe gonadotrope chez le nourrisson pourrait être responsable d'une spermatogenèse insuffisante à l'âge adulte<sup>10)</sup>. Une phase dite de quiescence lui fait suite dans l'attente de la réactivation de l'axe gonadotrope à la puberté. Pendant cette période, le volume testiculaire ne progresse pas (figure 2). Il en va de même de la croissance du pénis (figure 3). La séquence exacte de l'enclenchement du mécanisme de la puberté n'est pas encore totalement élucidée. Les principaux facteurs impliqués le fonctionnement de l'axe gonadotrope sont présentés dans la figure 4. Si le GnRH (ou LHRH) a un rôle clé dans l'axe gonadotrope, la maturation du générateur pulsatile et sa régulation sont contrôlés par différents gènes tels que KAL1 et FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1)<sup>11)</sup> mais surtout le complexe KiSS-1/GPR54 décrit comme un élément essentiel dans l'activation des neurones à GnRH à la

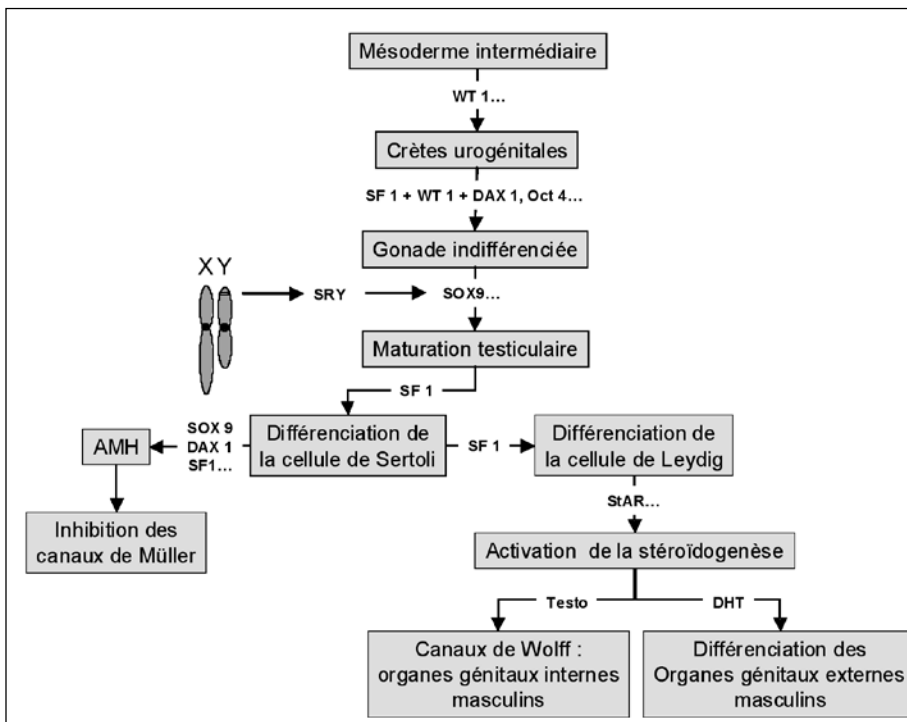


Figure 1: Régulation génétique et hormonale du développement testiculaire et de la différenciation masculine. Voir glossaire pour explications des termes WT 1, SF 1, DAX 1, Oct 4, SRY, SOX 9, AMH.

puberté<sup>12), 13)</sup>. Cela n'empêche pas la modulation de la maturation de l'axe gonadotrope par des facteurs tels que l'état nutritionnel, la production de mélatonine etc. La pulsatilité de la LH est indispensable à la production de testostérone par la cellule de Leydig.

### Troubles de fonction testiculaire

Les troubles de la fonction testiculaire peuvent être classifiés d'un point de vue pratique selon leur apparition chronologique (périodes néonatale et infantile, pré-pubertaire, pubertaire). Les symptômes cliniques seront ceux de l'absence ou de l'excès d'effet(s) androgénique(s) sur la cellule cible.

**1) Période néonatale et infantile:** l'examen clinique guide le diagnostic différentiel: il s'agit du développement incomplet des organes génitaux externes comprenant des formes dites mineures (hypospadias balanique ou pénien, cryptorchidie commune) jusqu'à un tableau d'ambiguïté sexuelle sévère empêchant même de préciser le sexe de l'enfant. Le micropénis peut être secondaire à un trouble de l'axe gonado-

#### Abréviations / glossaire:

##### AMH

Anti-Müllerian Hormone: glycoprotéine dont le gène est situé sur le bras court du chromosome 19, exprimé, entre autres, dans la cellule de Sertoli. L'activité de l'AMH débute lors de la différenciation testiculaire; elle est maximale lors de la régression des canaux de Müller. L'AMH appartient à la superfamille du transforming growth factor (TGF-β). C'est un excellent marqueur de l'activité fonctionnelle et du nombre de cellules de Sertoli avant la puberté.

##### CYP-11A

Type d'enzyme «Cytochrome P450» (CYP) localisé dans la mitochondrie appartenant à la sous-classe 11, comprenant les types A1, B1 et B2, qui jouent un rôle dans la stéroïdogénèse gonadique, les surrénales et les tissus périphériques. Le gène codant pour CYP 11-A1 est situé sur le chromosome 15. CYP11-A1 était autrefois décrite sous le nom de 20-22 desmolase.

##### CYP-17

Type d'enzyme «Cytochrome P450» (CYP) constitué de deux enzymes connues comme 17α-hydroxylase/17,20 lyase/17, 20 desmolase. Le gène codant pour CYP-17 est situé sur le chromosome 15 (10q24.3).

##### DAX 1

DSS (dosage-sensitive sex)-AHC (adrenal hypoplasia congenita) critical region on the X chromosome, gene 1: ce gène s'exprime dans la gonade à l'état indifférencié, au niveau des crêtes génitales. La protéine issue de l'expression de ce gène inhibe l'action de SF1 mais est, elle-même, inhibée par la présence de SRY dans le testicule. Elle joue un rôle important dans la détermination sexuelle femelle en retardant la différenciation testiculaire.

##### INSL 3

Insulin-like factor 3 (ou relaxin-like factor, RLF): membre de la famille relaxine-insuline, cette protéine est exprimée

dans la cellule de Leydig aussi bien en période anté- que post-natale. Elle intervient dans la descente testiculaire pendant la vie fœtale. Elle semble se lier à un récepteur transmembranaire couplé à la protéine G (RCPG), entre autre le LGR8 (Leucine-rich repeat-containing G Protein-coupled receptor 8) dont il faut noter la forte identité de structure avec les récepteurs des hormones gonadotropes, suggérant une origine phylogénétique commune.

##### KAL1

Kallmann syndrome 1, gene qui code une protéine appelée anosmin, jouant un rôle clé dans la migration de neurones à GnRH vers l'hypothalamus

##### KISS 1 / GPR54

Gène codant pour un peptide appelé kisspeptine-54, lui-même clivé en petits fragments les kisspeptines qui activent le récepteur GPR54 dont la présence est indispensable au déclenchement de la puberté avec un site d'action vraisemblablement au niveau du neurone à GnRH.

##### Oct-4

Octamer-4: facteur de transcription de l'homéodomaine de la famille des protéines POU (acronyme de Pit-1, Oct-1 et Unc-86, facteurs de transcription chez les mammifères). Les facteurs de transcription POU comprennent un domaine de liaison à l'ADN: ils sont impliqués dans le renouvellement des cellules souches embryonnaires.

##### SF 1

Steroidogenic Factor 1: gène situé sur le bras long du chromosome 9. C'est un facteur de transcription s'exprimant dans les ébauches des gonades indifférenciées. Son expression est activée par SRY. Dans la gonade différenciée, il régule l'expression des gènes testiculaires de la synthèse de testostérone et de dihydrotestostérone (cellule de Leydig) ainsi que le gène de l'AMH dans la cellule de Sertoli.

##### SOX 9

SRY-box containing gene 9 (SRY-related HMG Box gene 9): gène situé sur le bras long du chromosome 17. Les protéines SOX sont caractérisées par un domaine HMG («High Mobility Group») conservé qui est responsable de la liaison et de l'inflexion de l'ADN. SOX 9 est impliqué dans la différenciation gonadique masculine. Il est indispensable à la transcription du gène de l'AMH. Le gène SOX9 est également essentiel pour le codage du collagène type 2 (COL2A1), la protéine de matrice cartilagineuse majeure.

##### SRY

Sex Determining Region Y: gène situé sur le bras court du chromosome Y. Ce gène déclenche une cascade de régulations affectant l'activité d'autres gènes impliqués dans la différenciation sexuelle masculine.

##### WT 1

Wilms Tumor 1: gène situé sur le bras long du chromosome 11 qui s'exprime dans la crête urogénitale puis dans les cellules de Sertoli. Cette protéine est nécessaire à la morphogénèse de la crête génitale et régule la transcription du gène SRY.

##### 3β-HSD

Enzyme mitochondrial et microsomial catalysant la synthèse de la progestérone à partir de la pregnénolone, de la 17-OH-progesterone à partir de la 17-OH-pregnenolone et de l'androstènedione à partir de la DHEA dans la surrénale. L'expression gonadique dépend de la présence de SF-1. Le gène codant pour 3β-HSD est situé sur le chromosome 1 (1p13.1).

##### 17β-HSD

Enzyme microsomial exprimé dans la cellule de Leydig. L'expression est dépendante des gonadotrophines. Le gène codant pour 17β-HSD est situé sur le chromosome 9 (9q22).

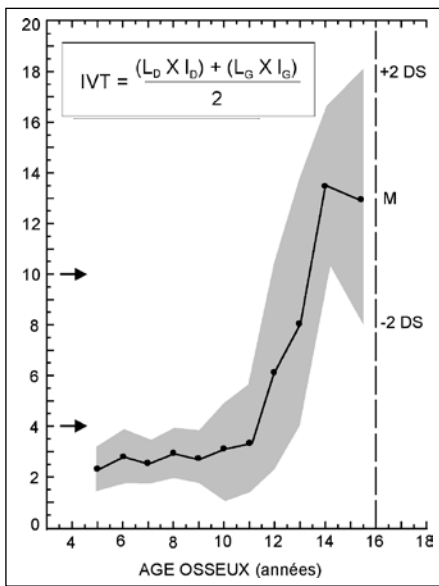


Figure 2: Progression du volume testiculaire au cours de la puberté<sup>®</sup>. Deux valeurs importantes: 4 cm<sup>3</sup> indique le début de la croissance pubertaire des testicules. Le milieu de la puberté correspond à environ 10 cm<sup>3</sup>.

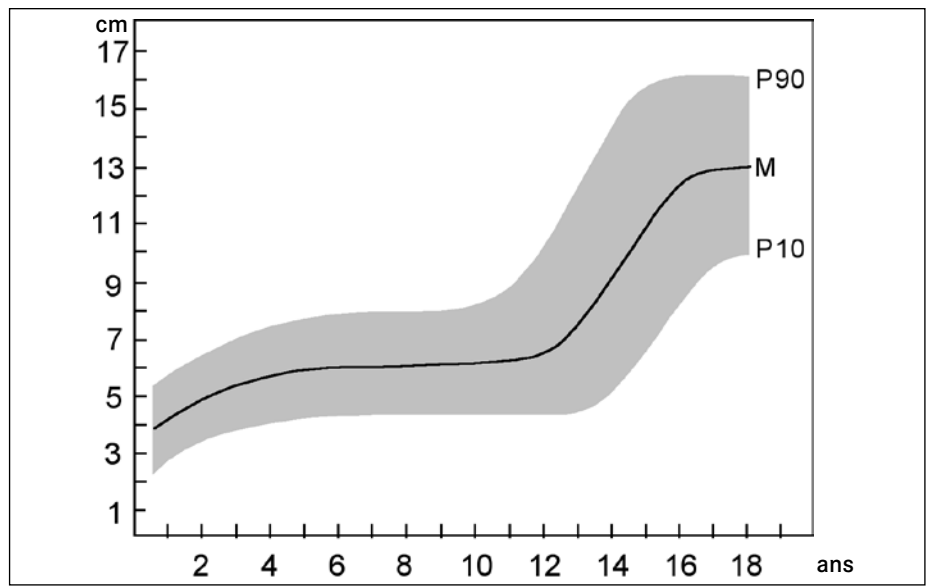


Figure 3: Croissance du pénis, selon Schonfeld W.A. (Am J Dis Child, 1943:65, 535-549)

trope ou à un hypopituitarisme avec déficit en hormone de croissance. Le *Tableau 1* en précise les origines possibles. Les formes les plus sévères sont considérées comme des urgences néonatales: elles doivent être prises en charge par une équipe multidisciplinaire comprenant le pédiatre, le chirurgien, l'endocrinologue, le généticien et le pédopsychiatre. Le bilan comprend en général le caryotype, l'échographie (ou une IRM) abdominale et le dosage des androgènes et de leurs précurseurs en prenant garde à ne pas les pratiquer dans le sang du cordon ni dans les 2-3 premiers jours de vie en raison de l'imprégnation hormonale maternelle. L'observation d'une acidose métabolique inexplicée, d'hypoglycémies et de troubles électrolytiques doit faire évoquer des formes sévères d'hyperplasie surrénale congénitale et, en particulier, le déficit en protéine StAR. Le diagnostic différentiel (*tableau 1*) rappelle la complexité potentielle de tels cas qui doivent être transférés rapidement dans un CHU. Le traitement et l'évolution sont au-delà de cet article. La présence de signes dysmorphiques et/ou d'autres anomalies peut guider le diagnostic vers différents syndromes dont les plus connus sont présentés dans le *Tableau 2*. A noter que dans le syndrome de Klinefelter, les testicules sont généralement de taille normale à la naissance.

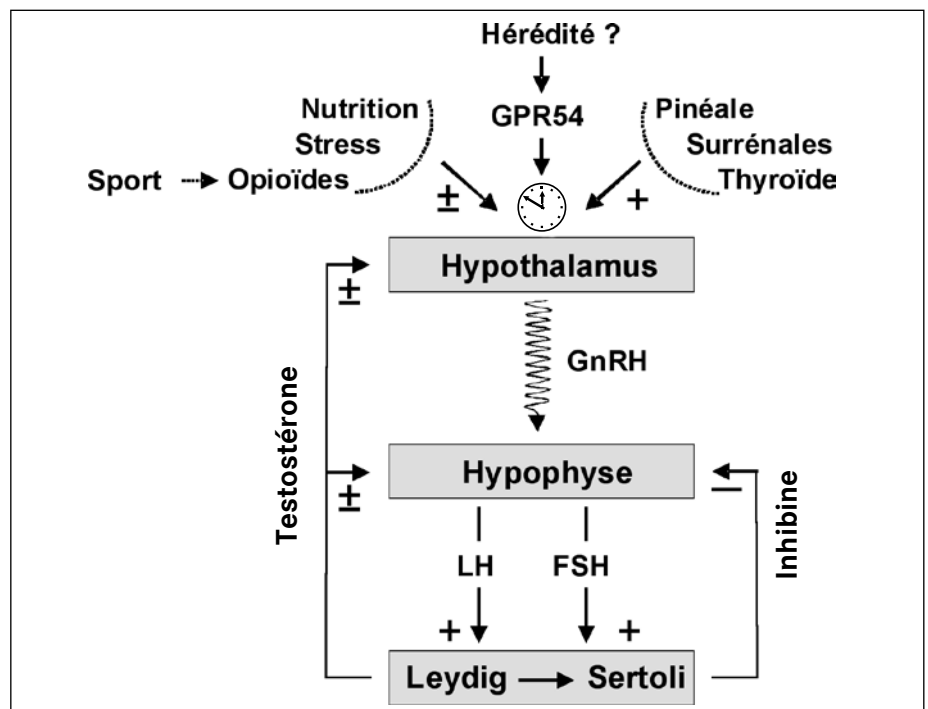


Figure 4: Fonctionnement schématique de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Sous l'influence de facteurs génétiques (gène GPR54 et kisspeptines) contrôlant peut-être une horloge biologique ou cellulaire, de l'influence stimulante (+) ou inhibitrice (-) de divers neurotransmetteurs, de substances opioïdes et d'hormones (mélatonine de la glande pinéale, hormones thyroïdiennes et surrénales), un groupe de neurones du noyau arqué au sein de l'hypothalamus produit une sécrétion pulsatile progressive de GnRH. L'élévation concomitante également pulsatile de LH et FSH mûre la spermatogenèse testiculaire. La testostérone produite par les cellules de Leydig assure un rétrocontrôle positif/négatif aux niveaux hypophysaire et hypothalamique. L'inhibine produite par les cellules de Sertoli est un peptide assurant l'inhibition de la FSH. Divers facteurs (nutrition, stress, leptine, prolactine, maladies chroniques etc) modulent également le déroulement de la puberté.

La cryptorchidie est fréquente chez le nouveau-né (2-8%) en particulier chez le prématuré. Il peut s'agir d'un simple retard de la descente testiculaire voire relever d'étiologies diverses – déficit en LH ou dans la synthèse de testostérone, trouble de la migration testiculaire, pesticides etc. – même si le plus souvent la cause reste indéterminée. La cryptorchidie est associée à un risque d'infertilité ainsi qu'à une multiplication par 4 ou 5 du risque de cancer testiculaire. Des cas familiaux ont été décrits<sup>14), 15)</sup>. L'hypospadias peut être la conséquence de la prise de progestagènes pendant la grossesse. Pour déterminer s'il existe du tissu leydigien fonctionnel, il convient de faire un test de

stimulation par l'hCG (Pregnyl®). En cas de micropénis, un traitement bref de testostérone à petite dose permet de tester la sensibilité du tissu périphérique cible.

**2) Enfance:** la fonction gonadique est dite quiescente. Vers l'âge de 9 ans, apparaît l'adrénarche ou pubarche, phénomène indépendant de la maturation testiculaire: il s'agit de l'apparition progressive d'une sudation odorante avec une peau plus grasse, et le début de la pilosité pubienne et/ou axillaire. Sur le plan hormonal, le taux des androgènes surréniaux (DHEAS, androstènedione) augmente. Tout signe de puberté (pilosité sexuelle, acné, modification des organes génitaux) apparaissant avant l'âge de 9 ans est à priori anormal et nécessite des inves-

tigations: le diagnostic différentiel vise à déterminer si la production des androgènes est de nature testiculaire (puberté précoce vraie ou centrale) ou si elle est de nature surrénalienne (hyperplasie, tumeur) évoquant un tableau dit de pseudo-puberté précoce. Il faut aussi penser à un apport exogène d'androgènes.

**3) Puberté proprement dite:** elle débute habituellement vers 12-13 ans chez le garçon et dure en moyenne 3-4 ans. On parle de puberté précoce lorsque les signes de puberté apparaissent avant l'âge de 9 ans et de retard pubertaire en l'absence de tout signe de puberté à l'âge de 14 ans. La puberté est la traduction clinique de la synchronisation de la pulsativité de neurones produisant le GnRH, situés dans le noyau arqué de l'hypothalamus (figure 4)<sup>16)</sup>.

Le volume testiculaire passe de 4 ml au début de la puberté à environ 10 ml au milieu de la puberté pour atteindre 12-20 ml à l'âge adulte (figure 2). La spermaturie apparaît vers l'âge de 15 ans. La croissance du pénis est marquée par l'accroissement du volume du gland que l'on peut observer même lorsqu'il est recouvert du prépuce. Le pénis s'allonge et s'élargit. Le pic d'accroissement de la masse musculaire arrive vers 17 ans. Le développement de la puberté est défini par les stades de Tanner (tableau 3). Le développement complet des caractères sexuels secondaires (barbe, pilosité thoracique) peut apparaître tardivement jusque vers l'âge de 18-20 ans, selon le cas. Les pathologies pubertaires consistent donc en précocités, en retards pubertaires ou, plus rarement, en arrêt du développement de la puberté généralement secondaire à une tumeur hypothalamo-hypophysaire (crâniopharyngiome) et/ou à son traitement (séquelle opératoire ou de radiothérapie).

Hormis le contexte familial de puberté avancée ou retardée par ailleurs assez fréquent, les investigations cherchent à définir l'état de maturation de l'axe gonadotrope. Pratiquement, cela consiste à faire un test de stimulation par le LHRH avec un dosage basal des androgènes plasmatiques et de la prolactine. Selon le cas, le bilan hormonal est complété par une IRM cérébrale à la recherche de lésions susceptibles d'accélérer (hamartome hypothalamique) ou de retarder (craniopharyngiome etc.) voire de bloquer la puberté. La présence de troubles de l'odorat (anosmie) doit faire penser au syndrome de Kallmann. La présence de petits testicules durs à la palpation et de signes dysmorphiques

Anomalie chromosomique	syndrome de Klinefelter (47, XXY) dysgénésie gonadique (45, X / 46, XY) ovotestis, chimérisme, (46, XX / 46, XY) autres (déficit en SF1, SOX9, WT-1, duplication WNT4)
Anomalie du développement de la gonade (46, XY)	vanishing testis syndrome de Swyer (SRY mutation)
Anomalie de la synthèse de testostérone *	déficit en 3β-OH-Δ7-réductase (Smith-Lemli-Opitz)
	déficit en protéine StAR (hyperplasie lipoïde)
	déficit en 3β-HSD
	déficit en 17-hydroxylase et 17/20 lyase (CYP 17) déficit en 17β-HSD
Anomalie du tissu cible périphérique	déficit en 5α-réductase anomalie du récepteur aux androgènes
Anomalie de l'AMH ou de son récepteur	persistance des dérivés müllériens
Autres anomalies	syndromes (cf tableau 2)
	médicamenteux (progestagènes..)
	pesticides (?), cause non encore élucidée

Tableau 1: Classification des troubles du développement sexuel masculin (adapté, réf<sup>17)</sup>.)

\* tableau clinique s'appliquant au sujet 46 XY, causant une insuffisance de masculinisation des organes génitaux. Les déficits en protéine StAR et en 3β-HSD entrent dans le diagnostic différentiel des hyperplasies surrénales congénitales avec un tableau d'insuffisance surrénale aigüe dans les premiers jours de vie.

Anomalies du chromosome 22	hypoplasie génitale variable
CHARGE	hypoplasie génitale variable
Laurence-Moon Biedl	hypospadias épispadias. hypogonadisme
Opitz	hypospadias, cryptorchidie
Noonan	cryptorchidie
Pallister-Hall	micropénis
Prader-Willi-Labhart	hypoplasie génitale
Simpson-Golabi-Behmel	anomalies génitales variables
Smith Lemli Opitz	hypoplasie génitale variable □ ambigüité
Wolf-Hirschhorn (syndrome 4p-)	cryptorchidie, hypoplasie génitale variable

Tableau 2: Liste non exhaustive de syndromes pouvant comprendre une anomalie des organes génitaux à la naissance.



(grande taille, aspect gynoïde) parfois associés à un retard scolaire ou à des troubles du comportement nécessitent de faire un caryotype à la recherche d'un syndrome de Klinefelter (47, XXY), d'un caryotype 47, XYY. Dans le syndrome de l'X fragile, le volume testiculaire est agrandi pour l'âge. Enfin, il faut prendre en compte des pathologies non endocrines (thalassémie, drépanocytose, traitement oncologique, malnutrition sévère) susceptibles d'induire un hypogonadisme. Le problème de la fertilité reste un domaine délicat à traiter pendant l'adolescence, qui dépasse les objectifs de cet article.

## Conclusion

La fonction testiculaire du jeune adulte est le résultat d'un processus embryologique complexe ayant débuté vers 7<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine. Il y a d'abord une phase de différenciation d'une gonade bipotentielle dont les hormones (AMH, testostérone) permettent la différenciation des organes génitaux internes (canal déférent, prostate). Chaque étape est contrôlée de façon précise par différents gènes, protéines et enzymes elles-mêmes contrôlées par d'autres gènes. En périphérie, l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase est

essentielle à la production de dihydrotestostérone qui permet la différenciation masculine des organes génitaux externes. Après une brève phase d'activation de quelques semaines au 2<sup>ème</sup> mois de vie postnatale, la fonction gonadique entre dans une phase quiescente en attendant que la maturation de l'axe gonadotrope ait lieu au moment de la puberté, dont l'objectif est de permettre la reproduction de l'espèce. La puberté correspond aussi à une période de croissance rapide du garçon (environ 25 cm au total) avec des taux élevés de facteurs de croissance. A chaque période de développement, correspondent des pathologies particulières: à la naissance et dans les premiers mois de vie, il s'agit essentiellement du volet malformatif motivant la recherche de troubles enzymatiques ou génétiques. Dans l'enfance, il s'agit de détecter rapidement tout signe de puberté précoce. Pendant la puberté, la pathologie se diversifie dans la mesure où un certain nombre de pathologie non endocrines peuvent interférer non seulement avec la puberté elle-même mais avec la fertilité.

## Références

- 1) Gasca S, Canizares J, De Santa Barbara P, Mejean C, Poulat F, Berta P, et al. A nuclear export signal within the high mobility group domain regulates the nucleocytoplasmic translocation of SOX9 during sexual determination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Aug 20; 99(17): 11199-204.
- 2) MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004 January 22; 350(4): 367-78.
- 3) O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Monteiro A, Cassie S, Bhattacharya S, Fowler PA. Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and messenger ribonucleic acid levels during the second trimester. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec; 92(12): 4792-801.
- 4) Dinapoli L, Capel B. SRY and the standoff in sex determination. *Mol Endocrinol*. 2007 Sep 20.
- 5) Hughes IA. Female development—all by default? *N Engl J Med*. 2004 Aug 19; 351(8): 748-50.
- 6) Haider SG. Leydig cell steroidogenesis: Unmasking the functional importance of mitochondria. *Endocrinology*. 2007 Jun; 148(6): 2581-2.
- 7) Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*. 2004 Dec; 25(6): 947-70.
- 8) Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: Peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb; 83(2): 675-81.
- 9) Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J Urol*. 2005 Oct; 174(4 Pt 2): 1536, 9; discussion 1538-9.
- 10) Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: Long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan; 156(1): 105-11.
- 11) Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: Long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan; 156(1): 105-11.
- 12) Seminara SB, Messenger S, Chatzidakis EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23; 349(17): 1614-27.
- 13) Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update*. 2006 Sep-Oct; 12(5): 631-9.
- 14) Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res*. 2007; 68(1): 46-52.
- 15) Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV, et al. Cryptorchidism: Classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr*. 2007 May; 96(5): 611-6.
- 16) Huhtaniemi I. The parkes lecture. mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: What do they teach us about reproductive physiology? *J Reprod Fert*. 2000 Jul; 119(2): 173-86.
- 17) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006 Jul; 91(7): 554-63.
- 18) Burr I.M., Sizonenko P.C., Kaplan S.L., Grumbach M.M.: Hormonal changes during puberty: I. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone with stages of puberty, testicular size and bone age in normal boys. *Pediatr Res*, 1970; 4, 25-35.

## Correspondance:

Prof. Gérald Theintz  
Unité d'Endocrinologie-Diabétologie  
Hôpital de l'Enfance, Chemin de Montétan  
1004 Lausanne  
gerald.theintz@chuv.ch

Pilosité pubienne	
PP1	Absence de pilosité ou pilosité semblable à celle du reste de l'abdomen.
PP2	Quelques poils légèrement pigmentés, droits, allongés en général à la base du pénis, quelquefois sur le scrotum.
PP3	Poils pubiens bien visibles, en petite touffe, pigmentés, bouclés limités à une petite zone autour de la base du pénis.
PP4	Pilosité de type adulte mais encore peu fournie ne s'étendant pas au delà des plis inguinaux.
PP5	Pilosité de type adulte s'étendant sur les cuisses mais encore peu sur l'abdomen (ligne médiane).
PP6	La pilosité adulte s'étend sur la ligne médiane de l'abdomen (80% des hommes).

Organes génitaux	
G1	Testicule, scrotum et pénis infantiles (absence de tout développement).
G2	Croissance du scrotum et des testicules: peau scrotale rugueuse, plus rouge et mince. Le pénis n'a pratiquement pas grandi.
G3	Croissance du pénis en longueur. Allongement du scrotum et augmentation du volume testiculaire.
G4	Le pénis continue à grandir: le contour du gland est visible. Pigmentation plus marquée du scrotum.
G5	Organes génitaux adultes. Le pénis arrive au niveau inférieur de la bourse en position debout.

Tableau 3: Description des stades de développement de la pilosité pubienne et des organes génitaux externes chez le garçon normal (Tanner J.M.: Growth at Adolescence, 2<sup>ème</sup> édition, Blackwell, Oxford, 1962)