

Spanioménorrhée et aménorrhée secondaire chez l'adolescente

Maud Marchand

Introduction

Les troubles du cycle menstruel sont un motif fréquent de consultation chez les adolescentes.

La thélarche est la première manifestation de la puberté chez les filles et la ménarche n'apparaît environ que 2 ans à 2 ans et demi après. L'âge moyen des premières règles en France est de 12,8 ans (90 % des filles auront leur ménarche entre 11 et 14 ans) [1, 2].

Durant les deux premières années suivant la ménarche, les cycles sont souvent irréguliers et leur durée peut varier de 21 à 45 jours, voire plus. Ce phénomène est lié à une immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec des cycles anovulatoires. Il est généralement fonctionnel et transitoire [3]. Cette opinion est cependant contestée par certains auteurs qui ont montré qu'un trouble du cycle précoce chez l'adolescente est un facteur prédictif d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [4, 5].

L'aménorrhée signifie l'absence de règle. Elle peut être primaire – absence de ménarche 3 ans après le démarrage pubertaire ou chez la jeune fille après l'âge de 15 ans, qu'il y ait ou non un développement pubertaire – ; ou secondaire : absence de cycle menstruel pendant plus de 3 mois chez une jeune fille préalablement réglée.

On parle de spanioménorrhée en cas de cycles menstruels inférieurs à 25 jours ou supérieurs à 35 jours. Une spanioménorrhée secondaire peut précéder une aménorrhée secondaire.

La distinction entre aménorrhée primaire et secondaire est artificielle, puisque leurs causes sont en partie communes. Les aménorrhées primaires relèvent surtout de causes chromosomiques et génétiques, les secondaires de causes acquises.

Des cycles irréguliers à plus de 2 ans de la ménarche doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente [6].

La consultation

Les spanioménorrhées et aménorrhées secondaires sont le plus souvent le résultat d'une pathologie acquise après la puberté [7-9].

Aucun traitement oestroprogestatif ne doit être débuté sans enquête étiologique préalable.

Interrogatoire

L'interrogatoire doit rechercher :

- en premier lieu, une grossesse, à éliminer, cause évidente d'aménorrhée secondaire à ne pas omettre chez les patientes les plus jeunes ;
- la prise de certains médicaments : antidopaminergiques ou neuroleptiques pouvant être à l'origine d'une élévation de la prolactine ; un traitement progestatif ayant pour résultat une aménorrhée thérapeutique ; une corticothérapie ;
- des antécédents de traitements gonadotoxiques : radiothérapie, chirurgie ovarienne, chimiothérapie ;
- des antécédents de traitements pouvant affecter la fonction hypothalamo-hypophysaire : chirurgie, radiothérapie ;
- des maladies chroniques ou endocriniennes pouvant retentir sur l'axe gonadotrope ou l'état nutritionnel ;
- des chirurgies pelviennes ou gestes endo-utérins (par exemple interruption volontaire de grossesse) ;

- l'histoire familiale : recherche de SOPK, d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) dans la famille, d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital;
- des signes d'hypo-œstrogénie pouvant faire suspecter une IOP : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et cutanée, sueurs nocturnes, troubles du sommeil, troubles psychiques, perte de libido, arthralgies;
- une évaluation des apports nutritionnels avec une perte ou une prise de poids importante;
- une pratique sportive excessive (> 6 heures par semaine) ou un stress important;
- des signes évocateurs d'un syndrome tumoral cérébral : céphalées, troubles visuels;
- une anosmie;
- des douleurs pelviennes cycliques.

Examen clinique

L'examen clinique doit comprendre, en premier lieu, une prise de poids et de la taille avec un calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).

Par la suite, il faudra principalement rechercher :

- des signes d'hyperandrogénie et/ou de virilisation : acné (au moins deux zones du corps), hyperséborrhée, hirsutisme (évaluation par le score de Ferriman et Gallwey) [10–13], alopecie du vertex, hypertrophie clitoridienne, modification de la voix;
- un acanthosis nigricans, témoin d'une insulino-résistance;
- des signes d'hypercorticisme;
- une galactorrhée;
- des signes d'hypométabolisme : lanugo, érythrocyanose des extrémités;
- un syndrome dysmorphique pouvant évoquer un syndrome de Turner notamment;
- des signes d'hypothyroïdie profonde. L'hypothyroïdie est une cause très rare d'aménorrhée ou de spanioménorrhée secondaire.

Un test aux progestatifs peut être réalisé afin d'apprécier la sécrétion ovarienne d'estradiol et l'imprégnation œstrogénique de l'endomètre en cas d'aménorrhée secondaire. Il consiste en l'administration d'un progestatif pendant 10 jours. Ce test est dit positif si surviennent des règles dans les 10 jours suivant l'arrêt du progestatif. Il est au contraire négatif en cas d'absence de règles et signe une carence œstrogénique.

Examens complémentaires

Il faut en premier lieu éliminer une grossesse par un dosage d'hCG plasmatique.

Un bilan hormonal doit être réalisé, si possible entre le 2^e et le 5^e jour du cycle (possiblement après un test au progestatif) avec dosage des FSH, LH, estradiol, prolactine, TSH, testostérone totale.

En cas d'hyperandrogénie clinique ou biologique, les androgènes ovariens et surrénaliens sont dosés : delta 4 androstènedione et 17-OH progestérone. Le sulfate de déhydroépiandrostérone (SHDEA) n'est dosé qu'en cas de testostérone totale supérieure à 1,5 ng/ml et/ou de signes de virilisation.

Une évaluation morphologique par une échographie pelvienne doit être pratiquée sur le même cycle : évaluation utérine et ovarienne.

Étiologies

La démarche diagnostique est résumée dans la figure 15.1 [7, 9, 14].

Causes hypothalamo-hypophysaires : hypogonadisme hypogonadotrope

La FSH et la LH sont basses, ou parfois anormalement normales, en regard d'un estradiol bas.

Antécédents de radiothérapie cérébrale

Les déficits hypophysaires après radiothérapie cérébrale sont d'environ 80 % et peuvent survenir jusqu'à 10 ans après la radiothérapie. Il s'agit le plus souvent de déficit hypophysaire multiple (à rechercher). Les perturbations de l'axe gonadotrope sont doses-dépendantes : le déficit est moins fréquent et survient tardivement pour des doses minimales de 30 Gy ; le déficit est d'environ 30 % à 60 % pour des doses supérieures à 60 Gy après 10 ans. Les symptômes peuvent être variés et l'hypogonadisme hypogonadotrope peut apparaître tardivement [15, 16].

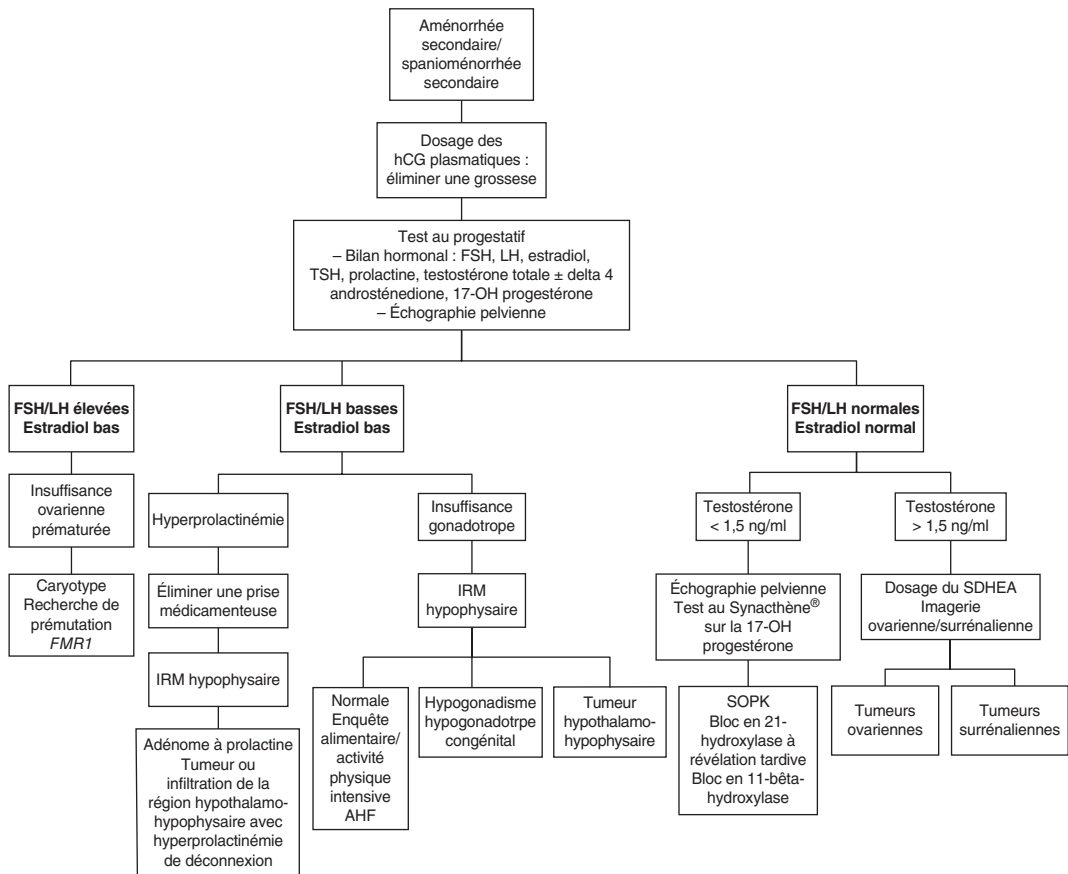


Figure 15.1. Arbre diagnostique d'une spanioménorrhée et d'une aménorrhée secondaires.

AHF : aménorrhée hypothalamique fonctionnelle ; SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques.

Tumeurs hypothalamo-hypophysaires

Une tumeur ou une pathologie infiltrative (sarcoïdose, histiocytose) de la région hypothalamo-hypophysaire doit être recherchée par la réalisation d'une IRM hypophysaire.

Le craniopharyngiome est la tumeur la plus fréquemment en cause à l'adolescence. L'aménorrhée est primaire ou secondaire et s'accompagne d'une cassure de la croissance, avec parfois un syndrome tumoral associé [17, 18]. Une exploration de toutes les fonctions antéhypophysaires doit être faite ainsi que la recherche d'un diabète insipide.

Hyperprolactinémie

Cette pathologie est retrouvée chez moins de 1 % des femmes en âge de procréer [19]. L'hyperprolac-

tinémie est responsable de 20 % des aménorrhées secondaires chez la femme [20]. Il peut exister une galactorrhée spontanée ou provoquée, mais celle-ci n'est pas systématiquement retrouvée.

Il faut rechercher, en première intention, une grossesse, puis une prise de médicaments pouvant augmenter la prolactine (neuroleptique, antidopaminergique, morphinique, antihypertenseur, antidépresseur tricyclique) [21].

Une hypothyroïdie périphérique sévère est également une étiologie possible d'hyperprolactinémie, bien que cette dernière soit rarement le mode de découverte. Une insuffisance rénale ou hépatique sévère connue est à rechercher.

Une IRM hypophysaire sera réalisée à la recherche d'une cause tumorale ou infiltrative : adénome à prolactine ou tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire ou infiltration de la

tige pituitaire avec hyperprolactinémie de déconnexion [22].

Les adénomes à prolactine sont rares chez les adolescentes [23]. Il s'agit d'une tumeur bénigne de l'hypophyse. Le micro-adénome est une tumeur de moins de 10 mm, en hypo-T1 à l'IRM avec une prise de contraste homogène après injection de gadolinium. Le macro-adénome à prolactine mesure plus de 10 mm ; il est iso-intense en T1 et hyperintense après injection de gadolinium.

Il faut rechercher un syndrome tumoral à l'interrogatoire (céphalées et troubles visuels) ainsi que des signes d'autres atteintes antéhypophysaires (signes d'acromégalie, syndrome de Cushing, ou signes d'insuffisance antéhypophysaire).

Hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux

Les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux sont des pathologies rares [24]. Ils sont le plus souvent diagnostiqués devant une aménorrhée primaire avec impubérisme [25]. Ils peuvent être dus à une anomalie de la migration des neurones à *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), une anomalie du développement antéhypophysaire ou à des anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamo-hypophysaire. Le déficit gonadotrope peut faire partie d'un tableau clinique syndromique plus ou moins complexe.

De nombreuses anomalies génétiques sont connues et doivent être recherchées. La plus connue est le syndrome de Kallmann (hypogonadisme hypogonadotrope et anosmie) [26, 27].

Un test au progestatif peut être fait ; celui-ci sera négatif.

Une IRM hypophysaire et des bulbes olfactifs sera réalisée.

Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) représente une cause fréquente d'aménorrhée chez l'adolescente. C'est un diagnostic d'élimination et il ne pourra être confirmé qu'après avoir éliminé une pathologie organique par la réalisation d'une IRM hypophysaire. L'AHF est caractérisée pour une inhibition de la sécrétion hypothalamique pulsatile des neurones à GnRH

en lien avec des troubles du comportement alimentaire (alimentation pauvre en lipides, anorexie) et/ou une activité physique excessive [28–30].

L'AHF peut également s'intégrer dans une maladie chronique : insuffisance rénale terminale, maladie de Crohn sévère, maladie cœliaque, pathologies cardiaques congénitales par exemple [31].

Cliniquement, les patientes ont le plus souvent un IMC inférieur à 18,5 kg/m² et l'interrogatoire retrouve un amaigrissement volontaire récent ou ancien avec des restrictions alimentaires. Une activité physique excessive ou une hyperactivité avec une anxiété doivent être recherchées.

Le test au progestatif est le plus souvent négatif, bien qu'il puisse être faiblement positif dans les formes partielles. Le bilan biologique retrouve une LH basse, une FSH basse ou normale et un estradiol bas [32]. On peut également noter des signes d'hypométabolisme, à savoir une T3 basse, une insulnémie basse et une *sex-binding protein* (SBP) augmentée.

Causes ovariennes

Insuffisance ovarienne prématurée

Il s'agit d'un hypogonadisme hypergonadotrope. L'IOP survient chez 1 % à 3 % des femmes avant l'âge de 40 ans.

La FSH est élevée (> 25 UI/l) en regard d'un estradiol effondré, à deux reprises, à 4 semaines d'intervalle.

L'IOP sera détaillée dans le chapitre 16.

Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le SOPK est l'étiologie la plus fréquente d'hyperandrogénie chez les adolescentes et représente une cause majeure de trouble du cycle. Cependant, son diagnostic est difficile à l'adolescence en raison de trouble du cycle fréquent et d'une élévation physiologique des androgènes à la puberté [4].

Le SOPK de l'adolescente sera exposé en détails dans le chapitre 19.

Tumeurs ovariennes

Les tumeurs ovariennes sécrétant des androgènes sont très rares à l'adolescence [33].

Les signes cliniques d'hyperandrogénie sont francs, d'apparition récente et d'évolution rapide. Ils peuvent être accompagnés de signes de virilisation. Le diagnostic repose sur l'élévation des androgènes ovariens avec un taux de testostérémie plasmatique très élevé, le plus souvent supérieur à 1,5 ng/ml (environ supérieur à 3 fois la normale supérieure du laboratoire).

L'échographie pelvienne retrouve une image hétérogène, para-utérine.

Chez les adolescentes, ces tumeurs peuvent être des tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig, des tumeurs à cellules granulothécales et des dysgerminomes [34, 35].

Causes surrénaliennes

Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive (bloc en 21-hydroxylase de forme non classique)

Le déficit en 21-hydroxylase de forme non classique représente 4 % des hyperandrogénies de l'enfant et environ 15 % des hyperandrogénies de l'adolescente [36]. Il représente 95 % des enzymopathies surrénaliennes responsables d'une hyperandrogénie à l'adolescence [4].

C'est une maladie génétique autosomique récessive (gène codant pour le cytochrome P450 C21). Il s'agit d'un déficit enzymatique partiel de la 21-hydroxylase (réduction de 20 % à 50 % de son activité) aboutissant à un excès de précurseurs : la progestérone et la 17-OH progestérone [36, 37]. L'excès de précurseurs est en partie converti en androgènes responsables de l'hyperandrogénie surrénalienne sans anomalies gluco- ou minéralocorticoïdes.

Les signes cliniques se révèlent en période péri-pubertaire et peuvent être variés : asymptomatique, accélération de la vitesse de croissance staturale, prématurité pubarche, puberté précoce, spanioménorrhée primaire ou secondaire, aménorrhée primaire ou secondaire et hyperandrogénie clinique.

Le diagnostic repose sur le dosage de la 17-OH progestérone : une valeur supérieure à 10 ng/ml confirme le diagnostic hormonal. Un taux de base supérieur à 2 ng/ml est évocateur et devra faire réaliser un test au Synacthène®.

La testostérone, la delta 4 androstènedione et le SDHEA sont modérément augmentés, avec des valeurs similaires à celles observées dans le SOPK.

Le diagnostic sera confirmé par la recherche des mutations génétiques du gène *CYP21* [38]. Un conseil génétique sera proposé, en fonction des mutations retrouvées, en cas de désir de grossesse.

Déficit en 11 β -hydroxylase

Le déficit en 11 β -hydroxylase est rarissime. Il représente la deuxième cause d'hyperplasie congénitale des surrénales avec une fréquence globale estimée à 1 pour 100 000 naissances. Il est lié à des mutations du gène *CYP11B1* [39]. Il se caractérise par un déficit en glucocorticoïdes, une hypertension artérielle, une hyperandrogénie avec virilisation et des troubles du cycle [40].

Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing est rare chez l'adolescente. Cependant, devant un trouble du cycle et un hirsutisme, il faut toujours rechercher des signes orientant vers un syndrome de Cushing : fragilité cutanée, érythrose faciale, répartition faciotronculaire des graisses, vergetures horizontales pourpres et large de l'abdomen, obésité, amyotrophie. D'autres signes cliniques peuvent également être associés tels que l'hypertension artérielle, une ostéopénie, un syndrome dépressif, une hypokaliémie, des complications thrombo-emboliques, une intolérance aux hydrates de carbone voire un diabète.

Le diagnostic est confirmé par deux tests : une élévation du cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures et une absence de freinage au test de freinage minute à la dexaméthasone (dosage du cortisol à 8 heures après prise de 1 mg de dexaméthasone la veille au soir à minuit). Si ces examens sont pathologiques de façon répétée, le syndrome de Cushing est confirmé. En cas de doute, des examens complémentaires seront réalisés en milieu hospitalier (cycle nyctéméral du cortisol et de l'hormone adrénocorticotrope [ACTH], test de freinage standard, test à la *corticotropin-releasing hormone* [CRH] et test au Minirin®).

Une fois le diagnostic de syndrome de Cushing affirmé, il faut réaliser le diagnostic étiologique : syndrome de Cushing ACTH-dépendant (maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH)

ou syndrome de Cushing ACTH-indépendant (tumeur ou hyperplasie autonome primitive des surrénales). Une IRM hypophysaire ou un scanner abdominopelvien seront réalisés pour compléter le bilan [41–43].

Tumeurs surrénaliennes virilisantes

Ces tumeurs, souvent malignes, sont suspectées devant des signes d'hyperandrogénie francs, des signes de virilisation avec parfois des signes d'hypercorticisme. Le dosage de la SDHEA est très élevé. Ces tumeurs sont rarissimes, ce pourquoi le dosage de la SDHEA ne doit pas être systématique chez les adolescentes en cas d'hyperandrogénie modérée; il sera fait en cas de virilisation et/ou de testostérone totale élevée ($> 1,5$ ng/ml). Le scanner surrénalien est l'examen de première intention; il peut être complété par une IRM surrénalienne [4].

Causes utérines

L'aménorrhée secondaire peut être due à des synéchies utérines post-traumatiques (curetage, interruption volontaire de grossesse, chirurgie pour fibromes utérins) ou infectieuses (tuberculose génitale, endométrite). Le diagnostic sera évoqué à l'interrogatoire et confirmé par un bilan hormonal normal ainsi qu'une absence de menstruation avec traitement œstroprogestatif. Le diagnostic sera confirmé par hystéroscopie diagnostique [44]. Les causes utérines sont exceptionnelles chez l'adolescente.

Principes de prise en charge

La prise en charge dépend du diagnostic étiologique du trouble du cycle.

En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, le traitement repose sur :

- une prise en charge étiologique spécifique si nécessaire :
 - chirurgie, radiothérapie ou traitement spécifique en cas de tumeur;
 - en cas de micro-adénome à prolactine, un traitement médical par agoniste dopami-

nergique peut être proposé en cas de désir de grossesse, de trouble cycle, de galactorrhée invalidante ou de baisse de la libido. Les macro-adénomes à prolactine doivent être traités par agoniste dopaminergique en première intention également. La cabergoline est le traitement de première intention; on débute par un comprimé de 0,5 mg par semaine; la posologie peut être augmentée après 4 semaines en fonction du taux de prolactine et des symptômes cliniques [45].

- une prise en charge nutritionnelle et psychologique en cas d'AHF;
- un traitement hormonal substitutif avec une induction de la puberté en cas de retard pubertaire. Le traitement hormonal repose sur une association de 17β -estradiol sous forme orale ou transdermique et d'un progestatif, le plus souvent dans un schéma séquentiel. La dose d'œstrogène recommandée est de 2 mg/jour par voie orale en association avec un progestatif au moins 10 à 14 jours par cycle. L'œstradiol par voie percutanée est recommandée en cas d'antécédent ou de facteur de risque thrombo-embolique ou cardiovasculaire, de pathologies hépatiques, d'anomalie du bilan glucidolipidique ou de malabsorption. Il est également possible d'utiliser une contraception œstroprogestative en l'absence de contre-indication.

En cas d'hypogonadisme hypergonadotrope, le traitement repose également sur un traitement hormonal substitutif ou une contraception œstroprogestative en l'absence de contre-indication.

La prise en charge du SOPK dépend des symptômes de chaque patiente : régularisation des cycles, prise en charge de l'hyperandrogénie, prise en charge du syndrome métabolique. Elle est détaillée dans le chapitre 19.

Le traitement du bloc en 21-hydroxylase de forme non classique consiste à traiter les signes d'hyperandrogénie. Le même schéma de traitement de l'hyperandrogénie du SOPK sera utilisé.

Le traitement des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes est toujours chirurgical, par cœlioscopie ou laparotomie. Un traitement complémentaire peut s'imposer en cas de tumeurs surrénaliennes (corticosurrénalome), en fonction des critères de malignité peropératoires et anatomopathologiques.

Conclusion

Les troubles du cycle sont un motif fréquent de consultation chez l'adolescente. Un bilan étiologique doit être réalisé avant l'instauration de tout traitement afin de ne pas méconnaître une pathologie organique. La prise en charge dépend de l'étiologie retrouvée.

Le SOPK est l'étiologie la plus fréquente des troubles du cycle à l'adolescence, bien que son diagnostic soit plus délicat qu'à l'âge adulte.

Points essentiels

- En dehors de la grossesse, tout trouble du cycle chez une adolescente doit être exploré pour ne pas méconnaître une pathologie organique. Un traitement œstroprogestatif ne doit pas être prescrit sans enquête étiologique.
- Devant une aménorrhée secondaire ou une spanioménorrhée secondaire, un interrogatoire minutieux doit être fait.
- Les examens complémentaires de première intention sont les dosages des FSH, LH, estradiol, testostérone totale, prolactine, TSH, hCG plasmatique et une échographie pelvienne.
- L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle est une cause fréquente d'aménorrhée chez l'adolescente. C'est un diagnostic d'élimination et il ne peut être confirmé qu'après avoir éliminé une pathologie organique par la réalisation d'une IRM hypophysaire.
- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'étiologie la plus fréquente des troubles du cycle à l'adolescence, bien que son diagnostic soit plus délicat qu'à l'âge adulte. Il faut écarter les autres cause d'hyperandrogénie avant de pouvoir poser ce diagnostic.

Références

- [1] Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, et al. Âge à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2010; 38(6) : 385-7.
- [2] Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends : panel findings. *Pediatrics* 2008;121(Suppl 3):S172-91.
- [3] Deligeoroglou E, Tsimaris P, Deliveliotou A, et al. Menstrual disorders during adolescence. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3(Suppl 1):150-9.
- [4] Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie chez l'adolescente. *Encycl Med Chir Gynécologie* (Elsevier Masson, Paris), [802-A-36]; 2023.
- [5] van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod* 2004;19(2):383-92.
- [6] Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1021-5.
- [7] Item 42 - Aménorrhée. Société Française d'Endocrinologie. 2022; disponible sur : <https://www.sfendo-crino.org/item-42-amenorrhée/>.
- [8] Young J. Aménorrhées. *Gynécologie* 2017;32(4):1-14.
- [9] Young J. Aménorrhée. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007. p. 740-7.
- [10] Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21(11):1440-7.
- [11] Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism : implications, etiology, and management. *Am J Obstetr Gynecol* 1981;140(7):815-30.
- [12] Rosenfield RL. Hirsutism. *New Engla J Med* 2005;353(24):2578-88.
- [13] Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism : a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18(2):146-70.
- [14] Bouvattier C. Aménorrhées chez l'adolescente. *Gynécologie* 2012;27(3):1-8.
- [15] Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev* 2009;15:1-24.
- [16] Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(4):342.
- [17] Muller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm Res* 2008;69(4):193-202.
- [18] Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, et al. Craniopharyngiomas. *Endocrine Rev* 2006;27(4):371-97.
- [19] Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstetr Gynecol* 2012;206(3). 213.e1-e5.
- [20] Young J, Chanson P. Hyperprolactinémies. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-018-L-10; 2015.
- [21] Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80(8):1050-7.
- [22] Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol* 2007;68(2):98-105.

- [23] Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res* 2009;72(4):197–205.
- [24] Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty : analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4). 1613–2.
- [25] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(9):547–64.
- [26] Roze C, Touraine P, Leger J, De Roux N. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. *Ann Endocrinol* 2009;70(1):2–13.
- [27] Dodé C, Hardelin JP. Clinical genetics of Kallmann syndrome. *Ann Endocrinol* 2010;71(3):149–57.
- [28] Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. *New Engl J Med* 2010;363(4):365–71.
- [29] Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea—An update. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):812–24.
- [30] Couzinet B, Young J, Brailly S, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea : a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol* 1999;50(2):229–35.
- [31] Zacharin M. Disorders of ovarian function in childhood and adolescence : evolving needs of the growing child. An endocrine perspective *BJOG* 2010;117(2):156–62.
- [32] Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SSC. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):25–32.
- [33] Macut D, Ilić D, Mitrović Jovanović A, Bjekić-Macut J. Androgen-secreting ovarian tumors. *Front Horm Res* 2019;53:100–7.
- [34] Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20(4):773–805.
- [35] Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9(8):543–69.
- [36] Sumińska M, Bogusz-Górna K, Wegner D, Fichna M. Non-classic disorder of adrenal steroidogenesis and clinical dilemmas in 21-hydroxylase deficiency combined with backdoor androgen pathway. Mini-review and case report. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4622.
- [37] Robin G, Decanter C, Baffet H, et al. Déficits en 21-hydroxylase et infertilité féminine : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2014;42(6):422–8.
- [38] Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited : an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017;23(5):580–99.
- [39] Khattab A, Haider S, Kumar A, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(10):E1933–40.
- [40] Baş F, Toksoy G, Ergun-Longmire B, et al. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 β -hydroxylase deficiency (11BOHD) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;181:88–97.
- [41] Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics* 2007;120(3):e575–86.
- [42] Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526–40.
- [43] Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease : a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(12):847–75.
- [44] March CM. Asherman's syndrome. *Semin Reprod Med* 2011;29:83–94.
- [45] dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia : a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011;14(3):259–65.