



TROUBLES PUBLERTAIRES : Dépistage, diagnostic : quel bilan ?

DOSSIER DOCUMENTAIRE

Groupes Qualité Pays de la Loire : Janvier 2023

Écriture :

Drs Cécile GANRY, Cédric HAMON, Marion LASSALLE GERARD
Animateurs Groupe Qualité PDL

Troubles du développement pubertaire

Bases physiologiques et définitions

La puberté regroupe l'ensemble des processus physiologiques qui conduisent à la capacité de reproduction par la maturation des organes sexuels. Elle débute par le développement des caractères sexuels secondaires et l'accélération de la croissance.

Elle est liée à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et d'un réseau neuroendocrinien complexe, encore incomplètement élucidé.

La puberté débute dans 95 % des cas entre 8 et 13 ans, bornes qui définissent les limites de l'avance et du retard pubertaire. Le diagnostic étiologique des extrêmes pubertaires est une part importante de la prise en charge, en raison des possibles mais rares causes tumorales.

Il s'agit de la dernière phase du processus de développement, qui, depuis la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte, assure la maturation sexuelle

Puberté normale

Période de transition entre l'enfance et l'âge adulte caractérisée par :

- Le développement des caractères sexuels secondaires
- L'accélération de la vitesse de croissance
- La survenue des règles (ménarche)
- L'acquisition de la capacité de reproduction
-

« Adolescence » : terme évoquant, au cours de cette période de la vie, les aspects :

- Psychologiques
- Comportementaux
- Socioculturels
- Relationnels

Facteurs influençant la puberté

- Facteurs nutritionnels
- Facteurs génétiques
- Facteurs endocriniens

Bases physiologiques et hormonales

La puberté est régie par la réactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique qui en contrôle le déroulement puis de développement de la capacité de reproduction.

Ses sécrétions sont finement régulées par un réseau complexe de facteurs inhibiteurs et activateurs.

Cet axe est actif pendant la grossesse et au début de la vie postnatale, il est silencieux pendant l'enfance et se réactive au moment de la puberté.

1-Augmentation progressive de la sécrétion hypothalamique de gonadotropin releasing hormone (GnRH)

Elle est produite dans l'aire préoptique hypothalamique. C'est l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LHRH). Elle stimule la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines luteinizing hormone (LH) et follicule-stimulating hormone (FSH). Elle subit un rétrocontrôle positif et négatif du fait de la présence de récepteurs aux hormones stéroïdes (estrogènes, progestérone, androgènes).

On observe une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de sa sécrétion en début de puberté. Cette sécrétion est d'abord nocturne puis diurne à mesure de la progression pubertaire.

2-Celle-ci induit le développement de la réponse hypophysaire sous forme d'augmentation progressive des sécrétions de LH et FSH

- L'augmentation des taux de LH et FSH assure le développement gonadique Chronologiquement on observe dans un premier temps l'apparition de pulses nocturnes de LH chez les enfants avant le passage en stade Tanner 2. Puis les pulses augmentent en fréquence et amplitude jusqu'à la survenue de pics de libération diurnes.
- L'augmentation de GH (hormone de croissance) stimule la synthèse et la sécrétion du facteur IGF-1 (Insulin-Growth Factor 1). Celui-ci stimule à son tour la maturation (calcification des cartilages de croissance) et la croissance de l'os

3-Augmentation concomitante des sécrétions de stéroïdes sexuels

- Adrénarche : activité corticosurrénale androgénique. Elle débute 4 ans avant la puberté. Elle participe au développement de la pilosité sexuelle par l'intermédiaire de la sécrétions de sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA-S) ayant une faible activité androgénique mais qui est convertie en testostérone dans certains tissus.
- Gonadarche : augmentation des sécrétions d'hormones gonadiques sous l'influence de LH et FSH : œstradiol et progestérone chez la fille et testostérone chez le garçon Stimulation de la sécrétion de GH.
- En retour rétrocontrôle positif et négatif de ces hormones stéroïdes (estrogènes, progestérone, androgènes) sur les sécrétions thalamiques de GnRH

4-Autres sécrétions hormonales en jeu

- Hormones thyroïdiennes
- Insuline, Leptine, somatostatine
- Sécrétions de neurotransmetteurs GABA (inhibiteurs) et Glutamate (inducteurs) influençant les sécrétions hypothalamiques de LH-RH.

Déterminismes de la puberté

Évolution de l'âge des premières règles

Pour 90% des filles elles apparaissent entre 11 et 14 ans (en moyenne 13 ans). On observe une diminution de l'âge moyen des premières règles entre le XIX^e et la première moitié du XX^e siècle en Europe et aux Etats-Unis.

Ce phénomène est attribué à l'amélioration de la santé, de la nutrition et des conditions de vie pendant cette période.

Étude transversale danoise de « Copenhague »

Elle s'est intéressée à la puberté d'une cohorte de 2095 filles dans des écoles, entre 1991–1993 puis 2006–2008.

On note un début de la puberté significativement plus précoce dans la cohorte de 2006 (10 ans) que dans celle de 1991 (11 ans). Cette différence restait significative après ajustement par l'indice de masse corporelle (IMC).

L'âge de la ménarche est peu modifié (13,4 ans et 13,1 ans en 1991 et 2006).

En conclusion l'âge moyen de la puberté des filles a diminué du XIX^e siècle à nos jours, mais L'âge des premières règles est stable depuis 1960 dans les pays développés.

Facteurs génétiques et congénitaux

Variation ethnique : les filles afro-américaines non hispaniques sont réglées plus tôt que les mexico-américaines ainsi que les filles blanches non hispaniques.

Il existe une corrélation de l'âge des premières règles :

- Chez les sœurs et entre mères et filles.
- Il y a une corrélation plus importante chez les jumelles monozygotes que chez les jumelles dizygotes.
- Il y a une corrélation plus importante chez les jumelles dizygotes que chez des sœurs non jumelles (en lien avec des évènements partagés durant la vie fœtale ?)

En 2014, une analyse ADN de 182 416 femmes européennes par technique pangénomique, a permis la mise en évidence de dix loci associés à l'âge de la ménarche : association à des traits pubertaires, à des gènes impliqués dans l'IMC et ses maladies associées, et à des gènes d'anomalies rares du développement de la puberté.

Facteurs nutritionnels et environnementaux

- L'IMC durant la petite enfance jouerait un rôle important sur l'âge de la puberté. Ainsi l'obésité serait associée à une puberté plus précoce (sans différence significative de taille à l'âge adulte)
- L'anorexie mentale retarde l'âge de la ménarche.
- Les perturbateurs endocriniens ont une action oestrogénique ou antiandrogénique sur le système neuroendocrinien.

A noter les données épidémiologiques sont imprécises concernant le développement pubertaire masculin (il est plus difficile de fixer une chronologie en l'absence de ménarches)

Conséquences du timing pubertaire

Conséquences psychologiques :

Un lien entre précocité de la puberté et survenue de symptômes dépressifs est suggéré par certains travaux.

Puberté, image corporelle et attitudes dysfonctionnelles : différences entre filles et garçons dans les symptômes dépressifs durant le passage primaire-secondaire Marianne Bélanger et Diane Marcotte Volume 36, numéro 1, printemps 2011

<https://www.erudit.org/fr/revues/smq/2011-v36-n1-smq1818128/1005818ar/>

Conséquences psychosociales :

Une étude suédoise portant sur 466 jeunes femmes âgées de 10 à 43 ans s'intéresse à l'impact de la précocité pubertaire sur le comportement social.

- Les jeunes filles ayant leurs règles tôt (avant 11 ans) se sentent plus matures que les autres pendant l'adolescence et développent des relations avec des personnes plus âgées.
- Les premiers rapports sexuels sont plus précoce (moyenne : 14,9 ans) et plus fréquents.
- Le mariage survient plus précocement : à 25 ans, 65 % des jeunes filles ayant eu leurs règles avant 11 ans sont mariées (versus 30 % de celles ayant eu leurs règles après 11 ans).
- La maternité est plus précoce : à 25 ans, le taux moyen d'enfant par femme est de 1,65 contre 1,3.
- L'activité professionnelle est plus précoce, avec un niveau d'étude inférieur à celui des jeunes filles ayant leurs règles tardivement.
- Il n'y a pas de retentissement sur les notions de réussite familiale ou professionnelle. A 43 ans il n'est plus retrouvé de différence liée à l'âge des premières règles en ce qui concerne le pourcentage de femmes mariées, de femmes au foyer et d'enfants par femme.

Conséquences à long terme sur la santé

Un jeune âge à la ménarche est associé à un risque augmenté d'obésité, de cancer du sein, de maladies cardiovasculaires, de dépression, de troubles du comportement et de diabète.

Article trouvé au cours des recherches prolongeant la réflexion sur ce timing de puberté et faisant écho au thème des dysphories de genre : Mesurer la puberté. La médicalisation de l'adolescence, Suisse 1950-1970 Laura Piccand Dans Travail, genre et sociétés 2015/2 (n° 34), pages 57 à 72 <https://www.cairn.info/revue-travail-genre-et-societes-2015-2-page-57.htm>

Croissance pubertaire :

Clinique

Chronologiquement on observe un ralentissement de croissance en phase pré-pubertaire puis une accélération durant 2 premières années de la puberté. La croissance se ralentit finalement jusqu'à s'arrêter. Elle s'étale sur 5 années environ. S'y associe une augmentation de l'IMC.

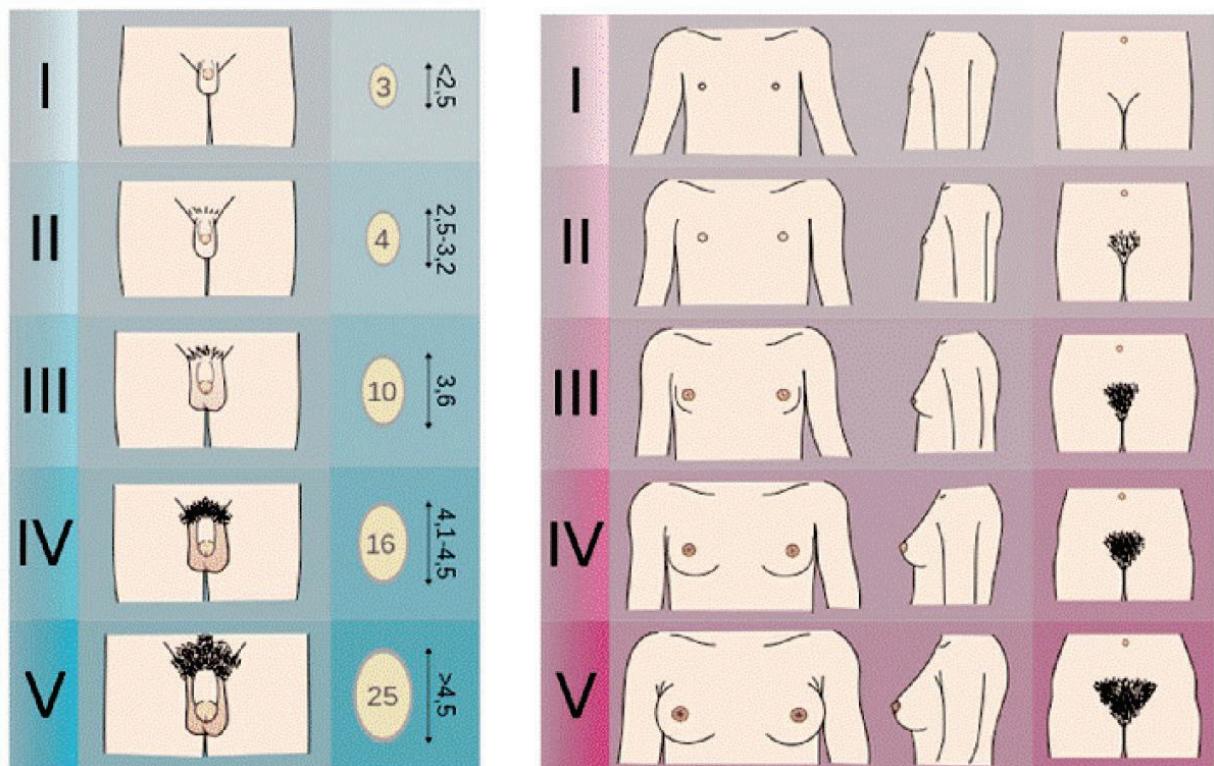
Chez les filles elle débute vers 10.5 à 11 ans. On observe un gain de 8 cm durant la phase initiale pour un gain total de 20 à 23 cm.

Chez le garçon elle débute vers 12.5 à 13 ans. On observe un gain de 10 cm durant la phase initiale pour un gain de 25 à 28 cm en tout.

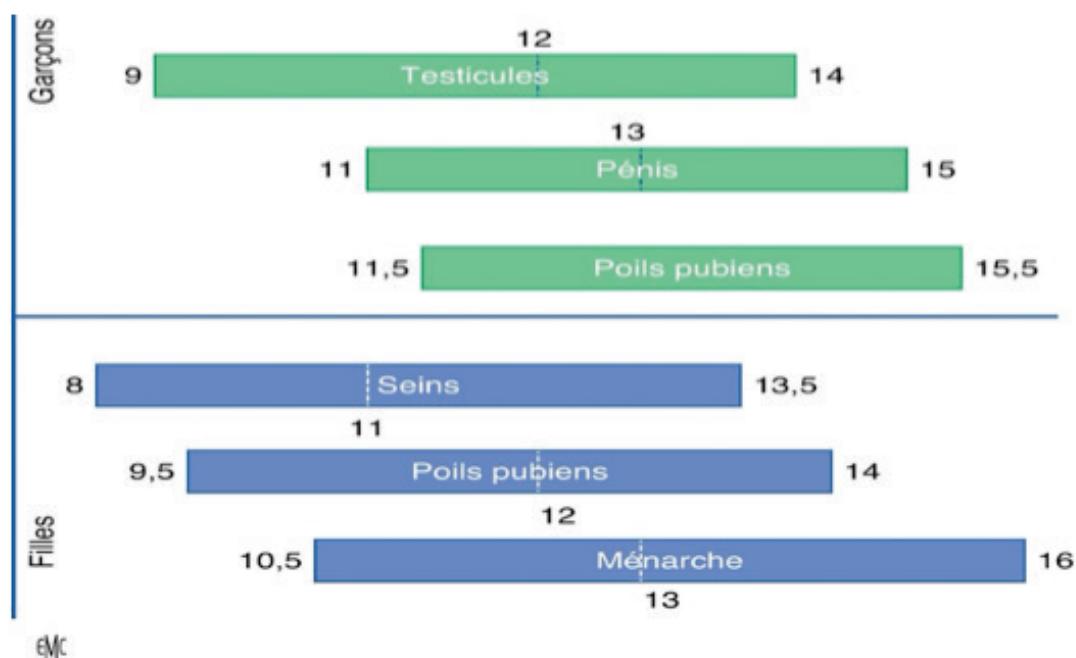
Sur le plan clinique on surveille le maintien dans une zone entre -2 DS (3^e percentile) et +2DS (97^e percentile) et dans le même couloir de croissance. Sur le plan paraclinique le début de la puberté est apprécié par l'apparition du sésamoïde du pouce

Chronologie clinique du développement pubertaire décrite par Marshall et Tanner en 1969

Cinq stades cotés de 1 (absence de développement pubertaire) à 5 (développement complet adulte) de développement des caractères sexuels, par l'inspection (sans palpation).



Développement des organes génitaux externes		développement mammaire		Pilosité Pubienne
G1	Testicules et verge de taille infantile	S1	Absence de développement mammaire	P1 Absence de pilosité
G2	Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L : 25 à 30 mm)	S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole	P2 Quelques poils longs sur le pubis
G3	Poursuite de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L : 30-40 mm)	S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole	P3 Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
G4	Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L : 40-50 mm) et de la verge	S4	Développement maximum du sein (sillon sous-mammaire). Saillie de l'aréole sur la glande	P4 Pilosité pubienne fournie
G5	Morphologie adulte	S5	Aspect adulte. Disparition de la saillie de l'aréole	P5 Pilosité adulte s'étendant à la racine des cuisses



Puberté féminine

Début 10,5- 11 ans (8-13 ans pour 95 % des filles)

T0 : début de la puberté	Développement mammaire	S'étale sur 3-4 ans
T0 + 12-18 mois	Développement de la pilosité pubienne	<ul style="list-style-type: none"> - S'étale sur 3 ans - Dépend de l'augmentation de la production des androgènes surrénaux (adrénarche) : processus physiologique survenant en réalité autour de 6 à 8 ans, mais infraclinique avant l'activation hypothalamohypophysaire pubertaire - Peut parfois précéder le développement mammaire
T0 + 12-18 mois	Développement de la pilosité axillaire	S'étale sur 2 ans
	Modifications vulvaires	<ul style="list-style-type: none"> - Horizontalisation vulvaire - Hypertrophie des petites lèvres - Accentuation des grandes lèvres - Augmentation discrète du clitoris - Apparition leucorrhées
T0+24-30 mois	La ménarche	<ul style="list-style-type: none"> - Marqueur final de la puberté - Anovulatoires dans un premier temps - Cycliques au bout de 18 à 24 mois

Puberté masculine

Débute 11-13 ans (entre 9 et 14 ans pour 95 % des garçons)

En phase pré pubertaire	Modification de la consistance testiculaire	
T0 : début de la puberté	Augmentation du volume testiculaire (G2 soit > 25 mm)	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation de FSH induisant le développement des tubes séminifères - S'étale sur 5 ans
T0 + 6 mois	Développement de la pilosité pubienne	S'étale sur 2 à 3 ans
T0 + 12-18 mois	Augmentation de la verge > 5-6 cm	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation des cellules de Leydig par la LH et les hormones surrénales - Entraîne l'augmentation de la synthèse de
	Développement de la pilosité axillaire	
Plus tardivement	Développement plus tardif de la pilosité faciale, corporelle et modification de la voix	Plus inconstant

PUBERTE PRECOCE

Définition / Généralités :

- La **puberté précoce** se définit par l'apparition des premiers signes pubertaires
 - S2 avant l'âge de **8 ans** chez la fille
 - G2 avant l'âge de **9 ans** chez le garçon

Le ratio est de 10 filles pour un garçon. Elle est la plupart du temps idiopathique chez la fille, alors qu'elle signe souvent la présence d'une pathologie chez le garçon.

Une organicité doit être suspectée en cas de puberté « très » précoce (avant 6 ans), et chez le garçon.

- La **puberté avancée** se définit par l'apparition des premiers signes pubertaires entre 8 et 10 ans chez la fille, et entre 9 et 11 ans chez le garçon.

Dans la plupart des cas, elle ne nécessite pas de traitement, sauf dans des cas particuliers (pronostic statural menacé, puberté « explosive », ou particulièrement mal vécue).

- La **puberté dissociée, fréquente**, se définit par l'apparition d'un seul signe pubertaire :

- **Prémature thélarche** : développement mammaire isolé avant l'âge de 8 ans. Sa fréquence est plus élevée entre 1 et 3 ans, diminue jusqu'à 5ans, puis augmente légèrement jusqu'à 8 ans. Il n'y a dans ce cas aucun autre signe évoquant une puberté précoce : pas de signes d'oestrogénisation, pas d'accélération de la vitesse de croissance, pas d'avance de la maturation osseuse
- **Prémature pubarche** : apparition d'une pilosité pubienne isolée (ou associée à une pilosité axillaire plus modérée) avant l'âge de 8 ans chez la fille, 9 ans chez le garçon. Elle touche volontiers la fille en surpoids. La croissance et la maturation osseuse ne sont pas ou peu accélérées.
- **Prémature ménarche** : exceptionnellement, la puberté peut démarrer par un saignement vaginal isolé.

Rôle du médecin généraliste :

Le repérage d'une éventuelle puberté précoce fait partie des missions du médecin généraliste.

Anamnèse :

- Antécédents personnels (maladie chronique ? Chimiothérapie ? Radiothérapie)
- Antécédents familiaux (âge de la puberté des parents, notion de petites tailles familiales)

Examen clinique :

- Signes **d'imprégnation hormonale** (stades de Tanner)
- Signes **d'orientation étiologique** : signes évoquant une PP centrale (céphalées, troubles visuels), ou périphérique (tâches café au lait, signes d'hyperandrogénie, masse abdominale ou testiculaire)
- **Courbe de croissance**, pour déterminer s'il y a ou non une accélération de la vitesse de croissance : 7-8 cm par an pour les filles, 9-10 cm par an pour les garçons.
- **Poids, IMC**

Examens complémentaires :

- **Échographie pelvienne chez la fille :**

Recherche de signes d'imprégnation hormonale pour authentifier l'entrée en puberté : longueur de l'utérus, rapport col/corps, ligne de vacuité, aspect des ovaires et structure folliculaire ou non.

- **Détermination de l'âge osseux** sur une radiographie du poignet et de la main gauche : recherche d'une avance de la maturation osseuse.

Il permet d'établir un pronostic de taille finale (tables de Bailey Pineau, peu précis cependant). Il est l'un des éléments du suivi en cas de traitement.

Les autres examens : test au LH-RH, IRM cérébrale, etc... seront demandés par le spécialiste en fonction des premiers résultats, et ne sont donc plus du ressort du médecin généraliste.

Les causes de puberté précoce :

PP CENTRALE	<ul style="list-style-type: none">- IDIOPATHIQUE+++- Lésions du SNC : tumeurs hypothalamiques, hydrocéphalie, radiothérapie cérébrale- Adoption- Adiposité- RCIU- Mutations génétiques rares
PP PERIPHERIQUE	<ul style="list-style-type: none">- Syndrome de Mac Cune Albright (triade clinique comportant une dysplasie fibreuse des os (DFO), des taches cutanées « café au lait » et une puberté précoce (PP), origine génétique)- Tumeurs : granulosa, ovarie, surrénalienne, testicule, tumeur à HCG chez le garçon- Hyperplasie congénitale des surrénales de forme tardive- Syndrome de Cushing- Testotoxicose : PP familiale masculine

Prise en charge :

PP centrale

Traitement freinateur de l'axe gonadotrope : analogues de la LH-RH (triptoréline = Décapeptyl^R, leuproreline = Enantone^R)

Le traitement se justifie si la PP survient avant 6 ans, ou chez le garçon. Chez les filles, entre 6 et 8 ans, l'abstention est parfois de mise, si la croissance n'est pas explosive. Les indications de traitement font l'objet d'un consensus depuis 2008.

Un traitement est parfois indiqué dans les pubertés avancées, chez les filles aux antécédents de RCIU, et qui ont un pronostic de taille finale médiocre (âge osseux).

L'efficacité du traitement se juge sur la régression des signes cliniques pubertaires dans les trois premiers mois, et la stabilisation de la croissance et de la maturation osseuse dans l'année. En cas de doute sur l'efficacité, une réévaluation par un nouveau test LH-RH est nécessaire en fin d'action des analogues. Un rapprochement des injections peut être nécessaire.

La durée du traitement dépend des objectifs de taille fixés, mais il est arrêté en général vers 12 ans d'âge osseux. La puberté reprend alors et se complète dans les deux ans.

PP périphérique :

Traitements étiologiques si possible : traitement d'une HCS, ablation d'une tumeur.

Dans le Syndrome de Mac Cune Albright, le traitement est plus difficile et repose sur les inhibiteurs de l'aromatase.

PP dissociées :

PP thélarche :

Un test au LH-RH peut être nécessaire en cas de doute diagnostique sur une puberté précoce, mais les dosages hormonaux de base ne présentent pas d'intérêt.

Indication d'une **surveillance semestrielle** car **évolution dans 10 à 15% des cas vers une authentique puberté précoce** : examen clinique, courbe de croissance, et, au moindre doute, âge osseux et échographie pelvienne se justifient.

Les autres prématures thélarche régressent dans la première année, ou persistent, voire ont une évolution cyclique.

PP pubarche :

Recherche des signes de virilisation ou d'hyperandrogénie, afin de ne pas méconnaître une tumeur ovarienne ou surrénalienne.

Des dosages hormonaux sont nécessaires (17OH-Progestérone ,SDHEA, Delta4-androstènedione, Testostérone, test au synacthène).

Si le diagnostic de prémature pubarche idiopathique est confirmé, une surveillance semestrielle est recommandée.

PP ménarche :

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination et il faudra avoir recherché les autres causes de saignements vaginaux (tumeurs, corps étrangers) avant de conclure à ce diagnostic. Généralement l'épisode ne se reproduit pas et la puberté s'installe ultérieurement.

Retards pubertaires

Le retard pubertaire est défini :

- Chez le garçon par l'absence d'augmentation de volume testiculaire ($< 4 \text{ ml}$ ou longueur $< 25 \text{ mm}$) au-delà de 14 ans,
- Et chez la fille par l'absence de développement des seins à 13 ans ou l'absence de règles (aménorrhée primaire) à 15 ans.

Dans les deux sexes, l'arrêt de la progression de la puberté pendant plus de 2 ans doit faire évoquer une pathologie pubertaire.

Quelle est l'origine du retard pubertaire ?

Origine centrale ou hypothalamo-hypophysaire

L'hypogonadisme hypo gonadotrope peut être :

- congénital : il ne s'accompagne pas en général de cassure de la croissance. Un micropénis (verge $< 25 \text{ mm}$) et une cryptorchidie peuvent s'observer chez le garçon, témoignant de la sévérité et de la précocité (période prénatale) du déficit en gonadotrophines
- acquis : lié à une tumeur hypophysaire, qui doit être éliminée par la réalisation d'une IRM hypophysaire de principe, surtout si le retard pubertaire s'accompagne d'une cassure de la croissance, des signes visuels ou d'insuffisance hypophysaire

2. Origine périphérique, gonadique

L'hypogonadisme hypergonadotrope est le plus souvent en rapport avec :

- un syndrome de Turner (45, X) chez la fille
- un syndrome de Klinefelter (caryotype 47, XXY) chez le garçon. Celui-ci ne s'accompagne en général pas d'un retard pubertaire ($< 10\%$) mais d'une puberté plus ou moins achevée, voire apparemment normale mais sans augmentation du volume testiculaire.

3. Retard pubertaire simple (RPS)

C'est la cause la plus fréquente de retard pubertaire surtout avant 15 ans et la prédominance masculine est très nette. Le RPS est considéré par de nombreux auteurs comme un cas extrême du développement pubertaire « normal ».

Ce type de retard correspond aux 2,5 % des sujets qui déclencheront spontanément leur puberté après 14 ans (entre 14 et 17 ans) chez le garçon, ou après 13 ans, chez la fille.

C'est un diagnostic d'élimination qui suppose d'avoir écarté les autres causes d'hypogonadisme hypogonadotrophique (causes génétiques, tumorales et fonctionnelles, etc...).

A l'interrogatoire et l'examen clinique :

Il faut rechercher :

- La taille et l'âge de la puberté chez les parents et la fratrie, l'historique de la grossesse et de l'accouchement
- L'analyse de la courbe de croissance staturo-pondérale est indispensable pour déceler des profils évoquant certaines causes (exemple cassure de la courbe de croissance suggérant un déficit en hormone de croissance et donc une cause lésionnelle ou un amaigrissement pathologique évoquant une anorexie ou une malabsorption).
- Les antécédents pathologiques et les traitements reçus (corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie, etc...).
- Des troubles digestifs (malabsorption par maladie cœliaque ...)
- Une polyuro-polydipsie, des céphalées ou une anomalie du champ visuel .Ces signes évoquant une tumeur hypothalamique ou hypophysaire.
- Signes cliniques évoquant une pathologie acquise (syndrome de Cushing), une dysmorphie.
- L'examen des organes génitaux externes, des seins et de la pilosité pubienne permettra de quantifier soit l'absence totale, soit un début passé inaperçu, ou encore l'arrêt de la puberté.
- Le volume et la position des deux testicules sont précisés (en place, ectopiques, ou non palpables de façon uni ou bilatérale, cryptorchidie).
- Une anosmie permet d'évoquer, le diagnostic rare d'hypogonadisme hypogonadotrope par syndrome de Kallmann de Morsier

C. Âge osseux

La détermination de l'âge osseux est un repère quantifiable de la maturation du squelette par les stéroïdes sexuels.

Il est lu à l'aide d'un atlas radiologique (Greulich et Pyle), à partir d'une radiographie du poignet et de la main gauche.

Le début de la puberté correspond habituellement à un âge osseux de 13 ans chez le garçon et de 11 ans chez la fille.

Cet âge osseux correspond grossièrement à l'apparition du sésamoïde du pouce

D. Examens biologiques

En première intention, les dosages plasmatiques des stéroïdes sexuels, couplés à ceux de la FSH et de la LH de base (+++) et éventuellement sous GnRH, sont indispensables :

- Des valeurs de base élevées de FSH et LH témoignent de l'origine primitivement gonadique du retard pubertaire (hypogonadisme hypergonadotrope) ;
- Des valeurs « normales » ou basses sont en faveur d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire (hypogonadisme hypogonadotrope).

Chez le garçon, le dosage de la testostérone totale (TT) affirme l'hypogonadisme et peut permettre de préciser la profondeur du déficit. Une TT > 0,5 ng/ml (ou 0,75 nmol/L) est en faveur d'un début pubertaire.

Les dosages de l'estradiol chez la fille sont en rapport avec le degré de retard pubertaire, à condition que le dosage utilisé (radio immunologique ou chromatographie couplée à un spectromètre de masse) soit suffisamment sensible.

Sinon, une échographie pelvienne sera réalisée : une hauteur utérine > 35 mm est en faveur d'un début de la puberté.

E. Imagerie

Elle est indispensable devant tout déficit gonadotrope afin d'éliminer une pathologie organique hypophysaire ou hypothalamique (craniopharyngiome, adénome hypophysaire, etc.). C'est l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) qui est l'examen le plus performant.

F. Caryotype

Il est réalisé dans le cadre de tout un hypogonadisme hypergonadotrope (FSH élevée +++), en l'absence d'antécédents pouvant expliquer une pathologie gonadique, qu'il existe ou non une dysmorphie évocatrice des syndromes de Turner ou de Klinefelter.

Toute fille, même sans dysmorphie, dont la taille est < - 2 DS, et à fortiori présentant un retard pubertaire ou des gonadotrophines élevées, doit avoir un caryotype.

G. Étiologie

Hypogonadismes hypogonadotrope (HH) (FSH et LH basses)

Congénitaux

- Déficits gonadotropes isolés (familiaux ou sporadiques) et syndrome de Kallmann (avec anosmie)
- Panhypopituitarismes (autres déficits hypophysaires associés, en particulier hormone de croissance qui entraîne un retard statural associé)
- Syndromes polymalformatifs ou complexes

Acquis

- Tumeurs supra-sellaires (craniopharyngiome) ou hypophysaires (adénomes) +++ plus rarement
- maladies inflammatoires du SNC (sarcoïdose, histiocytose...)
- Post-radiothérapie encéphalique

Hypogonadismes hypogonadotropes fonctionnels

- Maladies chroniques digestives (cœliaque +++), cardiaques, respiratoires
- Activité sportive intense (anorexie mentale, athlétisme, danse) non compensée par des apports caloriques suffisants.
- Maladies endocriniennes (hypercorticisme= Cushing)

Hypogonadismes hypergonadotropes (FSH élevée) ou atteintes gonadiques primitives

Congénitaux

- Dysgénésies gonadiques : syndrome de Turner, dysgénésies gonadiques pures (46, XX ou 46, XY),
- Syndrome de Klinefelter (XXY)
- Autres atteintes gonadiques primitives plus rares : pseudohypoparathyroïdie, galactosémie,
- Mutations des récepteurs des gonadotrophines, polyendocrinopathies auto-immunes

Acquis

- Castration, traumatisme gonadique
- Post-infectieux (oreillons)
- – Chimiothérapie, radiothérapie pour cancer

Retard pubertaire simple (FSH et LH basses)

Il représente 60 à 80 % des étiologies chez le garçon, il est difficile de distinguer des autres hypogonadismes hypogonadotropes (HH) congénitaux ou acquis.

C'est un diagnostic d'exclusion qui implique avoir écarté toutes les causes d'HH et qui ne se confirmera définitivement que lorsque la puberté se déclenchera spontanément.

En faveur du diagnostic on note :

- Un infléchissement de la croissance vers 10 ans,
- La notion de retards pubertaires spontanément réversibles dans la famille.

Devant l'absence de critères de certitude et la gravité des autres pathologies suspectées, il est légitime d'exercer une surveillance clinique attentive et de faire une IRM hypothalamo-hypophysaire à tout adolescent porteur d'un retard pubertaire lié à un déficit gonadotrope (Testostérone et FSH + LH basses).

H. Principes du traitement

On traitera la cause chaque fois que c'est possible. Ainsi, en cas de maladie chronique, le développement pubertaire reprendra un cours normal avec le traitement étiologique de la maladie.

Le traitement d'une tumeur hypophysaire est habituellement réalisé en première intention, avant la substitution hormonale visant à corriger le retard pubertaire. D'une façon générale, le but du traitement est d'assurer un développement pubertaire complet et une activité sexuelle normale.

Un traitement substitutif à doses progressivement croissantes (particulièrement chez les adolescents de moins de 15 ans) par les stéroïdes sexuels (testostérone chez le garçon, estrogènes puis oestroprogestatifs chez la fille) est habituellement prescrit. Pour éviter les conséquences psychologiques du retard pubertaire, il est conseillé de l'entreprendre dès l'âge normal du début de la puberté.

Le traitement par les gonadotrophines (injections sous-cutanées pluri-hebdomadaires de LH, ou hCG, et de FSH recombinantes) ou par pompe à GnRH) est parfois discuté. Il est le plus souvent prescrit plus tard pour le traitement spécifique de l'infertilité, dans les hypogonadismes hypogonadotropes complets.

Annexes

Tableau 5. Signes dysmorphiques orientant le diagnostic clinique

Syndrome de Turner	Pterygium colli (cou bref et large), thorax large, écartement mamelonnaire accru, implantation basse des cheveux, oreilles basses implantées et proéminentes, palais ogival, naevi nombreux, cubitus valgus, brachymétacarpie III, IV et V
Syndrome de Noonan	Ptosis, oreilles basses implantées, implantation basse des cheveux, pectus excavatum
Syndrome de Silver Russell	Sclérotiques bleutées, clinodactylie des Vèmes doigts, faciès triangulaire, micrognathie, bosses frontales saillantes, tâches cutanées café au lait, asymétrie corporelle...
Dyschondrostéose	Taille assise/taille > 55,5%, envergure/ taille < 96,5%, IMC > 50ème percentile, cubitus valgus, mésomélie, déformation de Madelung
Hypochondroplasie	Brièveté des membres, lordose lombaire accentuée
Pseudohypoparathyroïdie	Faciès lunaire, obésité, brachymétacarpie IV et V

Tableau 6. Bilan effectué en première intention à la recherche de l'étiologie d'un retard statural

NFS, VS
Ionogramme sanguin, urée et créatinine sanguine, bandelette urinaire
Dosage pondéral des Ig G, A, M et Ac antitransglutaminases
IGF1
TSH, FT4
FSH, LH, Oestradiol ou testostérone, inhibine B et AMH, PRL
Caryotype standard chez la fille
Radiographies de squelette : rachis lombaire face et profil, avant bras gauche face, genou gauche face, bassin face
NFS: numération formule sanguine, VS : vitesse de sédimentation, IGF1 : Insuline-like Growth Factor 1, TSH : Thyroid Stimulating Hormone, FT4: Free thyroxine, FSH : Follicle Stimulating Hormone, LH : Luteinizing Hormone, AMH : Antimüllerian Hormone, PRL, prolactine

Tableau 7. Arguments en faveur du diagnostic présomptif de retard simple de puberté

Retard simple de puberté	Déficit gonadotrope
Antécédents familiaux de puberté tardive	Antécédents familiaux d'infertilité ou d'anosmie
Infléchissement statural progressif < 1 DS	Cassure de la taille
Age osseux retardé < 13 ans (11 ans chez la fille)	Age osseux > 13 ans (11 ans chez la fille)
Pas d'obésité	Obésité
Pas d'anosmie	Anosmie
Examen clinique normal	Antécédent de cryptorchidie ou micropénis
Puberté débutante	Signes d'hypertension intracrânienne et/ou déficit visuel
	Signes d'autres déficits hypophysaires

DS: déviation standard

Retard pubertaire garçon

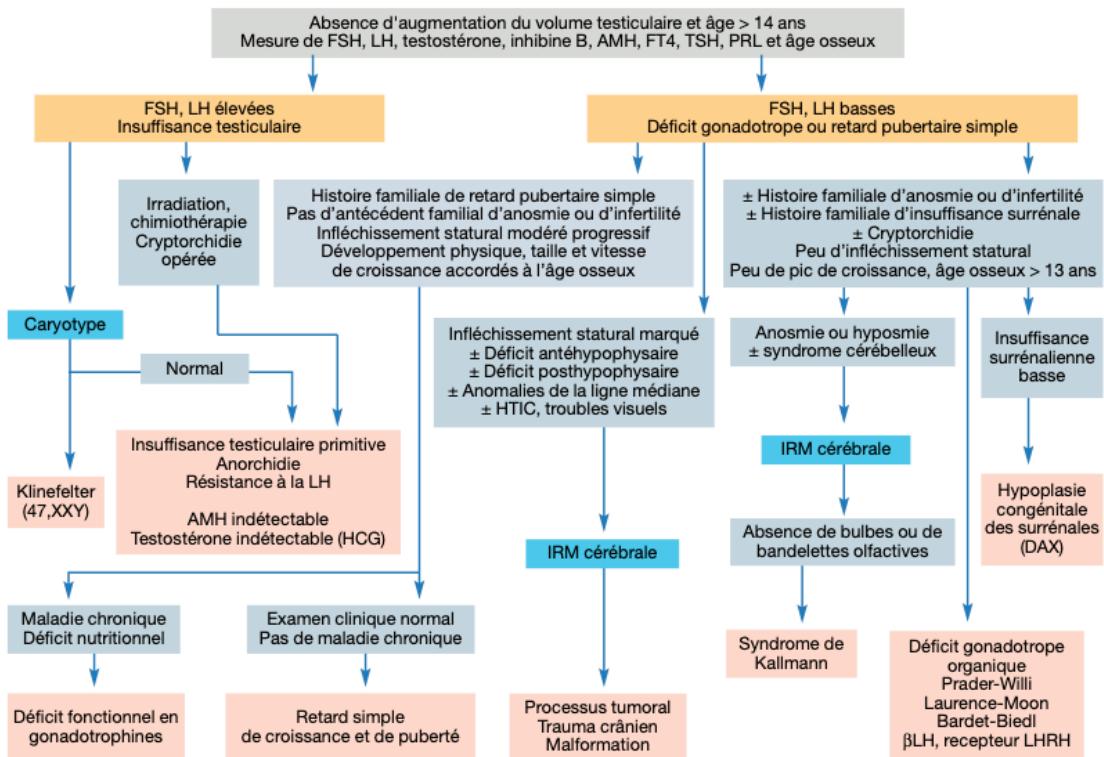


Figure 4. Diagnostic d'un retard pubertaire du garçon.

FSH: Follicle Stimulating Hormone, LH: Luteinizing Hormone, AMH : Antimüllerian Hormone, FT4: Free Throxine, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, PRL: prolactine, HCG : Hormone Chorionic Gonadotropin, IRM: imagerie par résonance magnétique.

Retard pubertaire fille

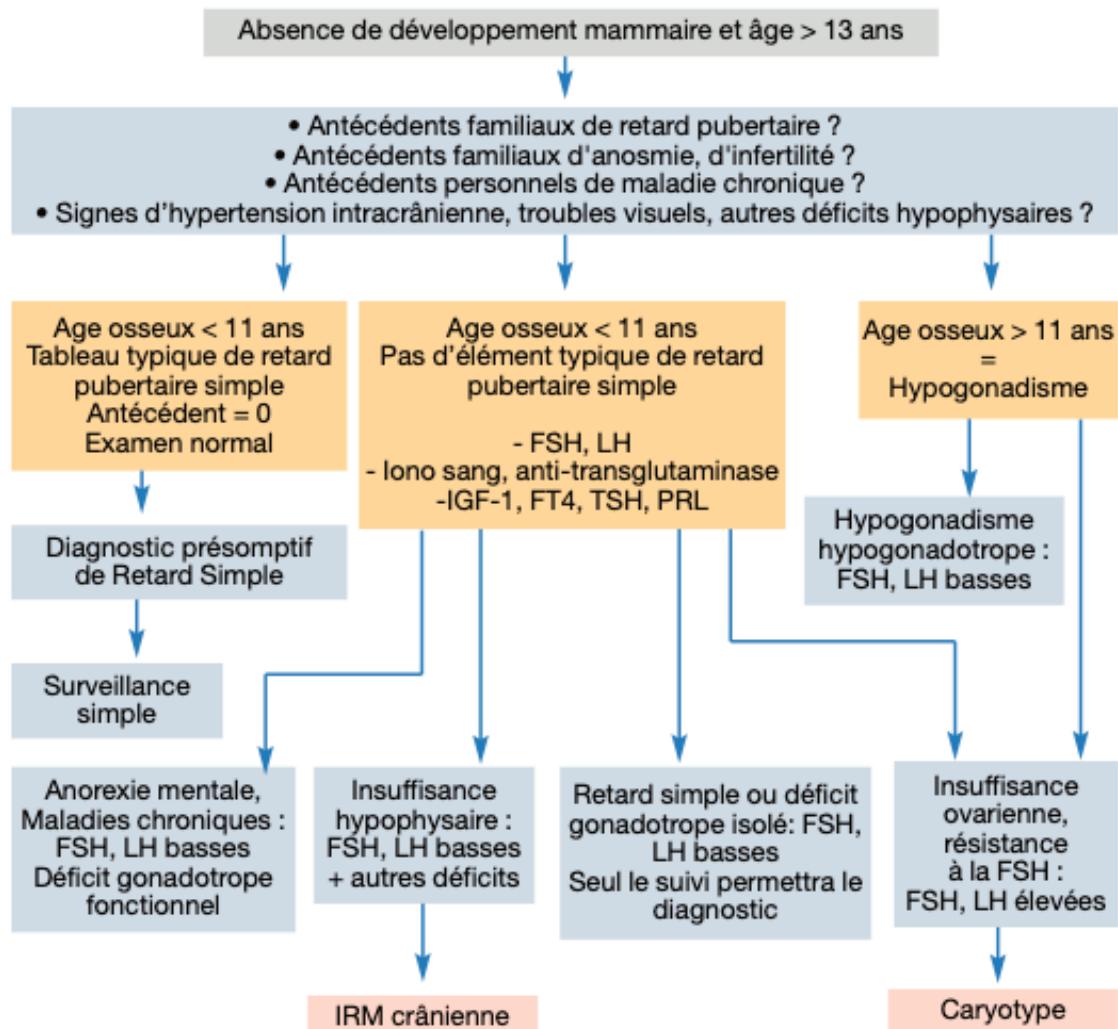
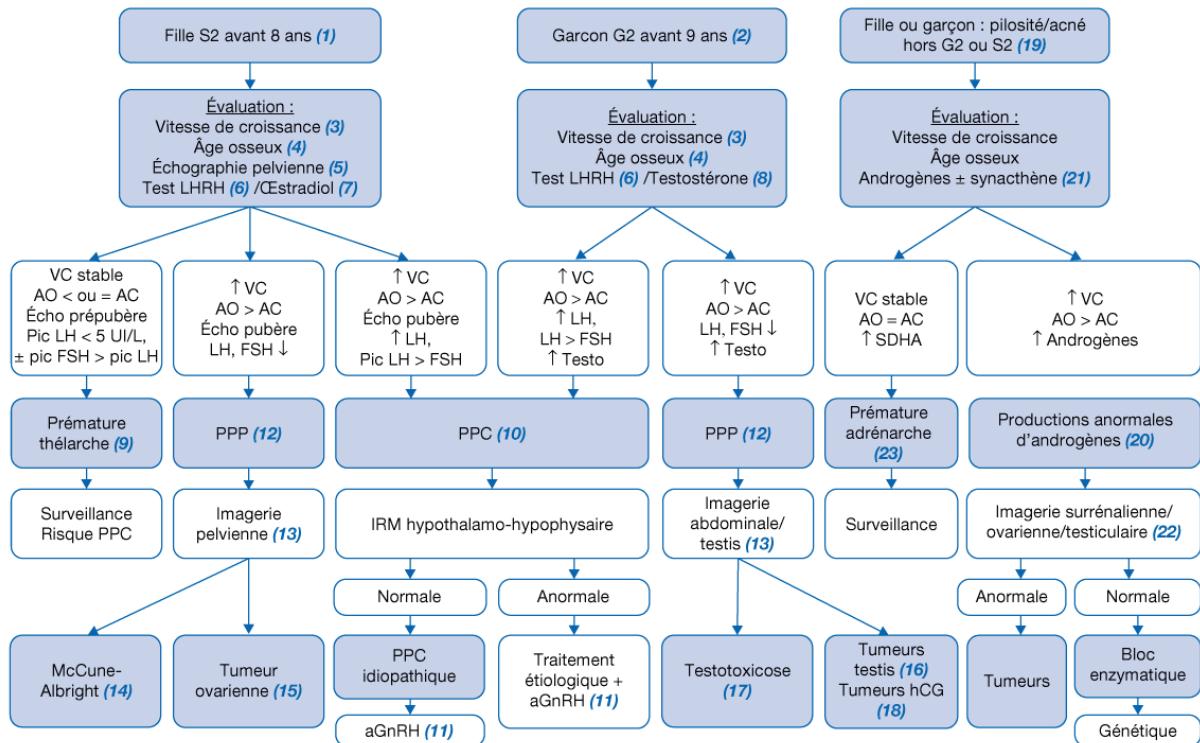


Figure 5: Diagnostic d'un retard pubertaire chez la fille

FSH: Follicle Stimulating Hormone, LH: Luteinizing Hormone, IGF1: Insulin-like Growth Factor 1, FT4: Free Throxine, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, PRL: prolactine, IRM: imagerie par résonance magnétique.

Puberté précoce



Bibliographie

Conduite pratique devant une anomalie de la croissance Bouhours-Nouet, N.; Donzeau, A.; Coutant, R.; Pédiatrie - Maladies infectieuses, 2015-07-01, Volume 35, Issue 3, 1-22, Copyright © 2015 Elsevier Masson SAS

Pubertés précoces Linglart, Agnès; Carel, Jean-Claude; Lahliou, Najiba; Roger, Marc; Adamsbaum, Catherine; Endocrinologie - Nutrition, 2004-01-01, Volume 1, Issue 1, 1-23, Copyright © 2003 Elsevier Masson SAS

Puberté normale – Pubertés précoces et retards pubertaires, Bouvattier, C.; Gynécologie, 2017-01-01, Volume 32, Issue 1, 1-10, Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS

Conduite pratique devant une anomalie de la croissance Bouhours-Nouet, N.; Donzeau, A.; Coutant, R.; Pédiatrie - Maladies infectieuses, 2015-07-01, Volume 35, Issue 3, 1-22, Copyright © 2015 Elsevier Masson SAS

Retard pubertaire Amsellem-Jager, J.; Coutant, R., PhD; Endocrinologie - Nutrition, 2021-04-01, Volume 32, Issue 2, 1-7, Copyright © 2020 Elsevier Masson SAS

Gynécomastie : techniques chirurgicales et indications Bonte, A.; Calibre, C.; Guerreschi, P.; Duquennoy-Martinot, V.; Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, 2019-07-01, Volume 32, Issue 3, 1-13, Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS

Imagerie du sein chez l'homme Wdowiak, S.; Bridault, J.-P.; Ceugnart, L.; Radiologie et imagerie médicale - génito-urinaire - gynéco-obstétricale - mammaire, 2021-05-01, Volume 34, Issue 2, 1-7, Copyright © 2021 Elsevier Masson SAS

<https://formathon.fr/Formathon/240/la-puberte-precoce>

<https://pap-pediatrie.fr/endocrinologie/puberte-precoce>

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/depistages_individuels_7-18_ans_-_propositions.pdf

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=562

<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/pathologies-endocriniennes-p%C3%A9diatriques/pubert%C3%A9-pr%C3%A9coce>

https://pap-pediatrie.fr/files/08_pilosite_pubienne_precoce_chez_lefant.pdf

<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/pathologies-endocriniennes-p%C3%A9diatriques/retard-pubertaire>

<https://pap-pediatrie.fr/endocrinologie/retard-pubertaire-chez-le-garcon>

<https://pap-pediatrie.fr/endocrinologie/retard-pubertaire-chez-la-fille>