

## RETARD PUBERTAIRE: QUAND S'EN INQUIÉTER?

M. MAES<sup>1</sup>

Mots clefs: retards pubertaires, étiologie, prise en charge

### RÉSUMÉ

*Le retard pubertaire se définit par l'absence de caractères sexuels secondaires après l'âge de 14 ans chez le garçon et de 13 ans chez la fille. Le plus souvent il s'agit d'un retard pubertaire simple, c'est-à-dire qu'il est suivi à retardement d'un développement pubertaire spontané et complet. Il se rencontre le plus souvent chez le garçon et est souvent associé à un ralentissement de la vitesse de croissance. C'est pourquoi, cette condition est appelée également retard de puberté et de croissance d'origine constitutionnelle. Elle est source de difficultés psychologiques qui nécessitent le plus souvent une stimulation des caractères sexuels secondaires et de la croissance par une administration de faibles doses de testostérone durant une période limitée jusqu'à l'amorce de la puberté spontanée.*

*Chez la fille, le retard pubertaire est une plainte rarement rencontrée et doit a priori faire exclure une pathologie organique interférant avec l'axe hypothalamo-hypophysogonadique.*

### 1. INTRODUCTION

Le retard pubertaire se définit par l'absence de caractères sexuels secondaires après l'âge de 14 ans chez le garçon et de 13 ans chez la fille. Cette définition repose sur une notion statistique où 97% des garçons et des filles auront débuté leur puberté respectivement avant l'âge de 14 et 13 ans (1-2). Le plus souvent il s'agit d'un retard pubertaire simple, c'est-à-dire qu'il est suivi à retardement d'un développement pubertaire spontané et complet. Il se rencontre le plus souvent chez le garçon et est associé à un ralentissement, parfois impressionnant, de la vitesse de croissance. Le retard pubertaire et statural est toujours sources de perturbations psychologiques dont certaines aboutissent parfois à des difficultés scolaires importantes

et des comportements asociaux. Dans ces circonstances, un traitement de courte durée par faibles doses de testostérone entraîne un déclenchement de la puberté et une accélération de la croissance avec un bénéfice psychologique certain pour le garçon. Chez la fille, le retard pubertaire est une plainte rarement rencontrée et doit a priori faire exclure une pathologie organique interférant avec l'axe hypothalamo-hypophysogonadique.

Un garçon ou une fille qui consulte pour un retard pubertaire amène à se poser les questions suivantes: 1) s'agit-il d'une absence de puberté ou existe-t-il déjà des signes de démarrage pubertaire? 2) quelle en est l'étiologie? 3) comment se fait l'évolution de la croissance staturale? 4) quelles sont les indi-

<sup>1</sup> Unité d'endocrinologie pédiatrique, Département de Pédiatrie, Cliniques Universitaires St-Luc, 1200 Bruxelles.

cations thérapeutiques? Nous prendrons ce plan pour la rédaction de cet article et nous concluons par la démarche clinique devant un retard pubertaire.

### LA PUBERTÉ NORMALE

Chez le garçon, le premier signe du démarrage pubertaire est l'augmentation du volume testiculaire qui au début de la puberté dépasse 2,5 cm de longueur ou 4 ml de volume (2). L'augmentation de volume indique l'existence d'une stimulation des testicules par les gonadotrophines et donc de la mise en route de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les autres signes tels que l'augmentation du volume de la verge apparaissent plus tardivement. De même l'accélération de la vitesse est plus tardive avec le pic de croissance pubertaire survenant en moyenne deux ans après l'augmentation du volume testiculaire.

Chez la fille, les deux premiers signes du déclenchement pubertaire sont le développement mammaire et l'accélération de la vitesse de croissance staturale qui sont pratiquement concomitants (1). Tant chez le garçon que chez la fille, la présence d'une pilosité pubienne ne peut être interprétée comme un signe d'activation de l'axe gonadotrope et de puberté mais bien comme une mise en route de l'adrénarchie qui peut se faire en l'absence de sécrétion de gonadotrophines. La séquence temporelle ou «tempo» des différents caractères sexuels secondaires est représentée pour rappel dans les figures 1 et 2.

### 3. LE RETARD PUBERTAIRE SIMPLE

Il est le plus fréquemment rencontré chez le garçon. Le plus souvent il y a déjà augmentation du volume testiculaire à la pre-

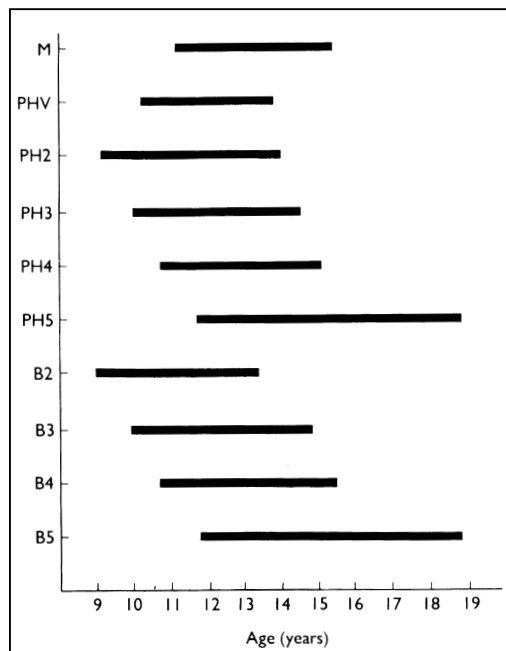


Fig. 1

Chronologie des caractères sexuels secondaires chez la fille (les rectangles représentent 95% de la population de référence, les limites sont les percentiles 3 et 97). PHV: pic de croissance pubertaire; PH2-5: pilosité pubienne; B2-5: développement mammaire (données de Marshall et Tanner).

mière consultation. Les antécédents de retards pubertaires dans la famille sont des arguments pour ce diagnostic. Ce retard s'accompagne d'un ralentissement de la vitesse de croissance qui n'est que la prolongation de la phase de croissance prépubertaire (fig. 3). C'est pourquoi l'appellation retard pubertaire et de croissance d'origine constitutionnelle est également utilisée. Le retard statural est encore plus difficile à supporter s'il survient chez un garçon qui de surplus a une petite taille familiale car elle aggrave le décalage par rapport aux adolescents du même âge. On peut comprendre que dans ces circonstances, le retard pubertaire a pour conséquence des perturbations psychologiques et sociales parfois sévères et qu'un traitement par faibles doses de testostérone s'avère nécessaire.

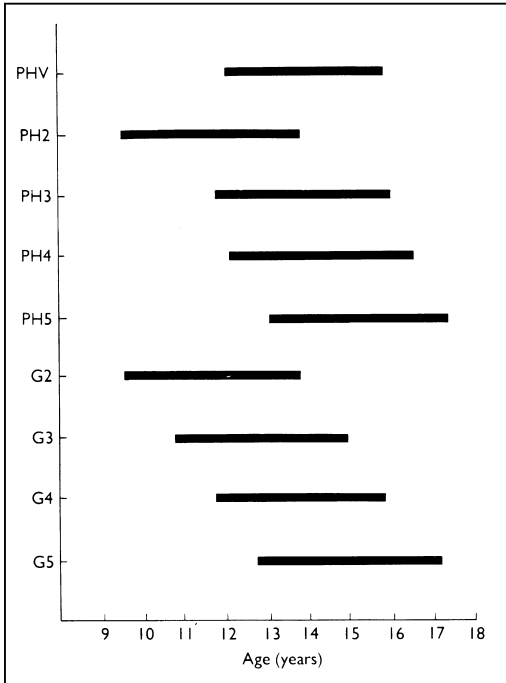


Fig. 2

Chronologie des caractères sexuels secondaires chez le garçon (les rectangles représentent 95% de la population de référence, les limites sont les percentiles 3 et 97). PHV: pic de croissance pubertaire; PH1-5: pilosité pubienne; G2-5: aspects des organes génitaux externes (données de Marshall et Tanner).

Compte tenu du retard pubertaire, il n'est pas étonnant que l'âge osseux qui est le reflet de la maturation soit en retard par rapport à l'âge chronologique et concordant au stade de développement.

Chez certains garçons, le ralentissement statural peut être très important avec une vitesse pouvant diminuer à 2 cm/an. C'est alors que le diagnostic différentiel se pose avec l'insuffisance en hormone de croissance (GH). Ce diagnostic est d'autant plus difficile à poser qu'il n'y a pas de signes d'appel évoquant le diagnostic d'insuffisance tels que des symptômes d'hypertension intracrânienne, un accouchement dystocique, une anomalie de la ligne médiane... De plus, il existe dans le retard pubertaire simple une insuffisance en GH transitoire secondaire à une im-

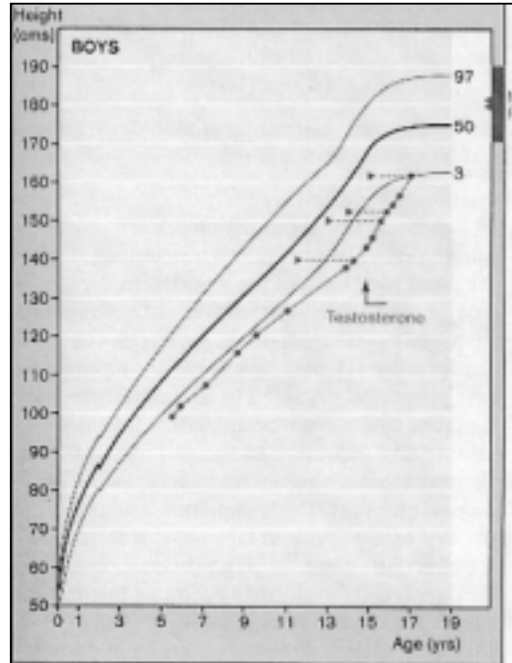


Fig. 3

Courbe de croissance d'un garçon présentant un retard de croissance et de puberté d'origine constitutionnelle. Un traitement par injections mensuelles de testostérone fut instauré à l'âge de 14 ans. Les triangles représentent les âges osseux. M et F: tailles parentales et cible («Growth and Growth disorders» de KabiVitrum).

prégnation insuffisante de l'axe hypothalamo-hypophysaire en stéroïdes sexuels (3). C'est pourquoi il est indispensable de réaliser une imprégnation par testostérone chez le garçon ou en estrogènes chez la fille présentant un retard pubertaire avant d'évaluer la sécrétion de GH. Le diagnostic différentiel est important car les insuffisances permanentes en GH nécessitent un traitement substitutif par hGH et un examen neuroradiologique à la recherche d'une étiologie, en particulier d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire.

L'accélération très souvent spectaculaire de la croissance staturale après le traitement par testostérone ainsi que l'augmentation de l'insulin-like growth factor I (IGF-I) dont la concentration plasmatique dépend de la sé-

création de GH à des valeurs pubertaires confirment le diagnostic de retard pubertaire simple.

Le retard pubertaire simple chez la fille est beaucoup moins fréquent, peut-être en partie parce que cette condition est mieux tolérée que chez les garçons. L'induction pubertaire est assurée par de très faibles doses d'estrogènes synthétiques tels que l'éthinyl-estradiol (25 ng/kg/jour) qui seront ensuite augmenter progressivement ceci afin de stimuler la croissance sans provoquer une accélération inapproprié de la maturation osseuse qui compromettrait la taille finale.

#### 4. HYPOGONADISMES HYPO- ET HYPERGONADOTROPES

Les autres causes de retards pubertaires, reprises dans le tableau I, sont moins fréquentes que le retard pubertaire simple et doivent être recherchées en cas d'absence de

caractères sexuels secondaires ou en cas d'arrêt du développement pubertaire. Suivant que ces retards sont dus à une atteinte gonadique ou à une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire on distingue les hypogonadismes hypergonadotropes et hypogonadotropes (4).

L'hypogonadisme hypogonadotrope par atteinte centrale peut être isolé ou associé à d'autres insuffisances hormonales (GH, hormones thyroïdiennes, cortisol, hormone anti-diurétique). Lorsqu'elle est isolée, la taille est souvent appropriée pour l'âge chronologique et la vitesse de croissance est peu ralentie contrairement à ce qui est observé lorsque le déficit en gonadotrophines est associé à une insuffisance en hormone de croissance. Le déficit isolé peut être associé à une hypo- ou une anosmie, appelé syndrome de Kallman, lié au chromosome X et rencontré cinq fois plus fréquemment chez le garçon que chez la fille. Les insuffisances multiples sont soit congénitales soit acquises. Parmi les causes congénitales on retrouve les hypopituitarismes associés à des anomalies de la ligne médiane ou à une interruption de la tige pituitaire avec post-hypophyse ectopique. Parmi les formes acquises, il faudra songer aux tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire et aux insuffisances secondaires à la radiothérapie cérébrale.

Toute pathologie chronique et systémique telle qu'une cardiopathie, l'insuffisance rénale chronique,... peut s'associer à un retard pubertaire. Le retard pubertaire et statural sera parfois la manifestation initiale d'une maladie inflammatoire chronique du tube digestif telle qu'une maladie de Crohn. La prise de fortes doses de glucocorticoïdes pour des périodes prolongées s'accompagne également d'un retard pubertaire et de maturation osseuse. Le retard pubertaire ou l'arrêt de la puberté accompagne toute perturbation nutritionnelle telle que par exemple l'anorexie mentale. De même la puberté peut être re-

TABLEAU I

##### Principales étiologies des retards pubertaires

###### *Conditions transitoires*

Retard simple de puberté ou retard constitutionnel de croissance et de puberté  
Maladies chroniques et systémiques  
Administration prolongée de glucocorticoïdes  
Anorexie mentale

###### *Conditions permanentes*

###### *Hypogonadismes hypogonadotropes*

Isolé ± troubles de l'olfaction  
Panhypopituitarisme congénital ou acquis  
Syndromes dysmorphiques: Noonan, Prader-Willi

###### *Hypogonadismes hypergonadotropes*

###### Aberrations chromosomiques:

Syndrome de Turner  
Syndrome de Klinefelter

###### Secondaires:

Traumatisme  
Chirurgie  
Radiothérapie

tardée en cas de pratique sportive intensive telle que chez les gymnastes ou les danseuses de ballet.

En cas d'atteinte gonadique, les concentrations basales des gonadotrophines sont élevées à condition toutefois que l'âge osseux ait atteint au moins 11 à 12 ans. Chez la fille il faut exclure parmi les causes d'hypogonadismes hypergonadotropes le syndrome de Turner d'autant plus si la taille est relativement petite par rapport à la taille cible ou s'il existe des signes dysmorphiques évoquant ce diagnostic. Toutefois, l'absence de tels signes ne doit pas empêcher le médecin de demander un caryotype chez toute fille présentant un retard pubertaire et un retard statural relatif afin d'exclure ce syndrome. Chez le garçon, un retard de développement pubertaire associé à des proportions eunuchoïdes (grande envergure et rapport segment supérieur/inférieur < 0,8) évoque le diagnostic de syndrome de Klinefelter qui devra être exclu sur base du caryotype (47, XXY). Le plus souvent l'atteinte gonadique sera secondaire à une irradiation pelvienne ou testiculaire, et beaucoup plus rarement à un traumatisme ou à une infection.

## 5. LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Une anamnèse détaillée, un examen clinique avec mesure du poids, de la taille, du rapport des segments et détermination des stades pubertaires de Tanner ainsi que la détermination de l'âge osseux sont les premières étapes devant tout retard pubertaire. Reconstruire l'itinéraire de croissance est une étape essentielle du diagnostic de l'étiologie du retard pubertaire. La présence d'une crytorchidie bilatérale associée à un micropénis devra faire songer à un hypogonadisme hypogonadotrope. Toute maladie chronique sera recherchée et exclue en tenant compte que certaines maladies sont parfois peu

symptomatiques telles qu'une maladie de Crohn ou maladie cœliaque. Toute dysmorphie associée au retard pubertaire fera penser à une maladie génétique telle que le syndrome de Turner chez la fille surtout si la taille est relativement petite par rapport à la taille cible.

## 6. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Dans le retard pubertaire simple, les concentrations des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines sont appropriées pour le stade de développement. C'est pourquoi le diagnostic différentiel avec l'hypogonadisme hypogonadotrope est parfois difficile à établir sur base des examens biologiques. Seule l'évolution au cours du temps vers une puberté spontanée dans le cas d'un retard pubertaire simple permettra de distinguer cette condition d'un hypogonadisme hypogonadotrope. Une concentration plasmatique matinale de testostérone plasmatique  $\geq 20$  ng % ou 0.7 nM précède de plusieurs mois l'apparition du premier signe pubertaire, mais est souvent difficile à mettre en pratique (5). Le test de stimulation par LHRH ou GnRH des gonadotrophines est peu utile car l'absence de réponse en LH et FSH ne permet pas de différencier le retard pubertaire simple d'un hypogonadisme hypogonadotrope. C'est pourquoi nous pensons que le suivi clinique et en particulier celui du volume testiculaire après induction pubertaire permet de distinguer ces deux étiologies. Le test au GnRH sera utile dans le suivi pour confirmer le diagnostic 'hypogonadisme hypogonadotrope'.

## 7. ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement du retard pubertaire simple a pour but avant tout de soulager les difficul-

tés psychologiques du garçon en stimulant l'apparition des caractères sexuels secondaires tout en accélérant la vitesse de croissance pubertaire. Ce traitement pourrait peut-être corriger la densité osseuse qui est diminuée à l'âge adulte (6). Le traitement sera proposé au garçon qui prendra la décision de le suivre ou non. Celui-ci sera de courte durée: trois à six mois maximum à raison d'une injection intra-musculaire de 50 mg d'énanthate de testostérone par mois et mis en route vers l'âge de 13 à 14 ans. Exceptionnellement, il sera nécessaire de poursuivre le traitement au-delà de six mois lorsque la puberté ne sera pas apparue spontanément. Chez la fille de petites doses d'éthinyl-œstradiol (1 à 2 µg/jour) sont prescrites. De telles doses de stéroïdes sexuels ne compromettent pas la taille finale car elles ne stimulent pas de manière inappropriée la maturation osseuse (7). Dans les hypogonadismes hypogonadotropes la puberté sera également induite par de faibles doses de stéroïdes sexuels qui seront progressivement augmentées (l'homme adulte: 250 mg/3 semaines et la femme adulte: une préparation estroprogestative). En cas de demande de fertilité, un traitement consistant en injections IM hebdomadaires de Pregnyl® (LH et FSH) et de Humegon® (FSH) seront administrées pendant plusieurs mois. L'autre alternative mais plus difficile à

réaliser pratiquement est l'administration pulsatile par pompe en sous-cutané de GnRH.

## SUMMARY

### When to Worry about Pubertal Delay?

Delayed puberty is defined on the basis of statistical consideration, when no signs of puberty have occurred at 2 SD above the mean chronological age for the onset of puberty: 13 years in girls and 14 years in boys. The vast majority of these patients have no endocrine abnormality and their pubertal development and growth spurt are simply the consequences of primary delay (also known as constitutional delay of growth and puberty). Short stature and lack of sexual development may lead to emotional and social difficulties and requires therapeutic intervention consisting of a short course of monthly IM injections of 50 mg of testosterone enanthate of 3 to 6 months. However a small proportion may have pathological causes of delayed puberty which must be carefully identified as specific management is required.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MARSHALL W.A., TANNER J.M. - Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44: 291-303, 1969.
2. MARSHALL W.A., TANNER J.M. - Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45: 13-23, 1970.
3. ADAN L., SOUBERBIELLE J.C., BRAUNER R. - Management of the short stature due to pubertal delay in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 478-484, 1994.
4. BRIDGES N.A., BROOK C.G.D. - Disorders of Puberty. In BROOK C.G.D. (ed.) - *Clinical Paediatric Endocrinology*. Chapter 15: 253-273. Blackwell Science, Oxford, 1995.
5. WU F.C.W., BUTLER G.E., BROWN D.C., STIRLING H.F., KELNAR C.J.H. - Early morning testosterone is a useful predictor of the imminence of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 26-31, 1993.
6. FINKELSTEIN J.S., NEER R.M., BILLER B.M.K., CRAWFORD J.D., KLIBANSKI A. - Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 326: 600-604, 1992.
7. URENA M., PANSIOTOU S., PREECE M.A., STANHOPE R. - Is testosterone therapy for boys with constitutional delay of growth and puberty associated with impaired final height and suppression of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis? *Eur J Pediatr* 151: 15-18, 1992.