

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES RETARDS DE MATURATION PUBERTAIRE

C. ERNOULD (1), J. P. BOURGUIGNON (2)

AVANT-PROPOS

Afin de faciliter la lecture et la compréhension du corps du sujet, il nous semble utile de rappeler succinctement la séquence des événements morphologiques qui caractérisent la puberté du garçon et de la fille. A cet effet, le tableau I récapitule sur la base des stades globaux les différentes séquences de la puberté pour les deux sexes dans son déroulement habituel.

LA PUBERTÉ NORMALE

Nous n'aborderons pas ici extensivement les explications relatives à la physiologie de la puberté. Résumons simplement la séquence actuellement connue des divers événements précédant aux manifestations cliniques de la puberté. A l'âge chronologique de 7 ans apparaît dans les deux sexes une augmentation des taux circulants d'androgènes surrénaliens (DHEA et DHEA-sulfate). Ce phénomène dont on ne connaît ni le *primum movens* ni la signification physiologique précise a été appelé « adrénarche ». De plus, il faut plusieurs années avant que l'élévation de ces androgènes ne se révèle cliniquement, notamment par l'apparition d'une pilosité pubienne chez la fille. C'est vers 11-12 ans que la maturation hypothalamo-hypophysaire se traduit par une augmentation de la réserve hypophysaire libérable de gonadotrophines.

Dans les mois qui suivent, apparaît enfin la maturation pubertaire au niveau des gonades qui se manifestent alors par une production accrue d'hormones et notamment de stéroïdes. La séquence des phénomènes de maturation biologique est donc hypothalamo-hypophyso-gonadique.

L'ordonnance fonctionnelle de ces systèmes

hormonaux aboutit généralement, au développement progressif et synchrone des diverses manifestations cliniques de la puberté. C'est la raison pour laquelle la plupart des auteurs présentent en stades globaux les différentes étapes du déroulement de la puberté.

Il faut toutefois savoir qu'il existe des « asynchronismes pubertaires » dont les manifestations cliniques traduisent la prééminence chronologique ou fonctionnelle d'un système glandulaire par rapport à un autre ; ceci peut se traduire par des manifestations cliniques aberrantes (dissociation des fonctions surrénaliennes et ovariennes chez le sujet féminin, par exemple).

Les signes majeurs de la puberté sont ceux propres à la maturation des gonades.

1. Chez le garçon, l'augmentation de volume testiculaire représentera donc le signe le plus important de la puberté ; il sera mesuré à l'aide de l'orchidomètre de Prader (fig. 1) ou sera apprécié en tenant compte de son grand diamètre et accessoirement de son petit diamètre. Les estimations « bucoliques » (les fruits les plus divers) doivent être évitées, elles manquent de précision.

2. Chez la fille, l'inaccessibilité de l'ovaire à l'examen clinique obligera le médecin à se référer à l'organe cible des premières manifestations de la fonction ovarienne ; à savoir, le développement des glandes mammaires. La transformation vulvaire pourrait être également très informative mais elle n'a pas fait l'objet d'études longitudinales ni transversales précises.

3. Les pilosités, tant chez la fille que chez le garçon, ont été souvent considérées comme des éléments majeurs de la maturation pubertaire ; c'est une erreur. En effet, la responsabilité de leur apparition et de leur transformation appartient à des androgènes de diverses origines (corticosurrénalienne, testiculaire, ovarienne).

4. Chez le garçon, la voix commence à muer habituellement au stade IV de la puberté.

L'âge de début, la durée des événements successifs et l'âge d'achèvement de la matu-

(1) Chef de Travaux, (2) Assistant à l'Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques (Pr. F. Geubelle), Secteur d'Endocrinologie-diabétologie pédiatrique.

ration pubertaire ont fait l'objet d'études relativement fouillées. Il existe une large distribution de dates de début et de fin de transformation pubertaire dans une population déterminée ; il existe aussi une large distribution de durée des divers événements de la puberté tant chez la fille que chez le garçon.

On peut se rendre compte de cette distribution et de ces chevauchements en examinant la figure 2 qui reprend, selon Marshall et Tanner, la séquence des événements qui témoignent d'une évolution normale de la maturation

pubertaire chez la fille. Prenons, par exemple, l'événement le mieux connu, la date des premières règles : dans la population étudiée, on s'aperçoit que l'âge moyen de cette manifestation est de 13 ans 6/12 alors que d'autres sujets normaux ont eu leurs premières règles à 11 ans 3/12 et que d'autres ne les auront qu'à près de 16 ans. Ces âges extrêmes constituent les limites de la normalité.

La figure 3 représente, pour le garçon, selon Tanner, les âges de début et de fin ainsi que la durée des principaux événements de la

TABLEAU I. Critères morphologiques de la maturation pubertaire selon Tanner (classements globaux)
Adapté en fonction de Grumbach, Prader et Root

A. GARÇONS

Stades globaux	I Infantile	II	III	IV	V Adulte	Ensuite
Testicules						
— volume	0,5 à 3 ml	4 à 7 ml	8 à 15 ml	16 à 25 ml	Statu quo	
— grand axe	2,1 cm	2,1 à 2,9 cm	2,9 à 3,6 cm	3,6 à 5 cm		
Pénis		Statu quo ou légère ↗ longueur	↗ longueur largeur peu modifiée	Epaississement surtout	Statu quo	
Ejaculation	—	—	± 1 an après la première accélération de croissance pénienne			
Seins	—	Elargissement aréole		Augmentation de la pigmentation et projection aréole + petits nodules palpables (30 %)	Régression	
Pilosité pubienne	Duvet non pigmenté = P ₁	Quelques poils pigmentés à la racine du pénis = P ₂	Poils + nombreux, bouclés, racine du pénis et partie médiane du pubis = P ₃	Poils de densité adulte mais limités à la région médiane du pubis = P ₄	Adulte, en triangle renversé = P ₅	Extension sus-pubienne médiane vers l'ombilic et face interne de la cuisse = P ₆
Pilosité axillaire (pas inclus dans les stades globaux de Tanner)	Elle apparaît en moyenne deux ans après les poils pubiens (+ stade IV) A ₀ = pas de poils A ₁ = rare(s) poil(s) axillaire(s) droit(s) pigmenté(s) A ₂ = plusieurs poils pigmentés droits ou bouclés A ₃ = stade adulte (variations individuelles)					
Pilosité faciale	Débute parallèlement aux poils axillaires					

B. FILLES

Stades globaux	I Infantile	II	III	IV	V Adulte
Développement mammaire	Simple saillie de la papille du mamelon = M ₁	Bourgeon mammaire : le sein et la papille se soulèvent aréole ↗ de ϕ = M ₂	Glande mammaire apparente, l'aréole ↗ encore, elle est dans le plan du sein = M ₃	Stade parfois inexistant : l'aréole et la papille se projettent hors du volume mammaire (qui s'est accru) = M ₄	Seul le mamelon est en avant du plan du sein ; l'aréole a « reculé » ; le volume du tissu mammaire n'augmente plus (sauf cycle) = M ₅
Pilosité pubienne Pilosité axillaire	Séquence assez comparable à celle du garçon (sauf P ₅ rare)				
Premières règles	—	—	Rare	Fréquent	Rare obligatoire pour donner score V global

puberté. On remarque également un chevauchement important des divers événements dont la durée peut varier considérablement d'un individu à l'autre. Puisque le critère majeur de la puberté masculine est représenté par l'augmentation de volume gonadique, nous constaterons qu'on ne peut parler de retard pubertaire avant l'âge de 13 ans 6/12 selon Tanner. Selon d'autres auteurs (Prader), la limite extrême est à 13 ans 9/10.

Les standards de vie étant analogues dans les différents pays d'Europe occidentale, les critères proposés par les auteurs anglais ou suisses sont d'application pour les autochtones en ce qui concerne les normes pubertaires dans les deux sexes. L'avancement séculaire de la taille et de la puberté a évolué de manière parallèle dans ces pays. Nous avons précédemment étudié comparativement le déroulement de la puberté chez des adolescents autochtones et méditerranéens. En ce qui concerne le testicule et les organes génitaux, aucune différence significative n'est apparue ; seules les pilosités sont en légère précession chez les Méditerranéens, expliquant sans doute le faux con-

cept généralement répandu de « précocité » de ces derniers. Enfin, pour le pédiatre, l'accélération de la vitesse de croissance à la puberté sous l'action des stéroïdes gonadiques représente un élément clinique et physiologique indirect mais important. L'âge osseux évolue d'une manière assez parallèle au développement et à la maturation ; il représente ainsi un indice paraclinique de première valeur. Lorsqu'il est vierge de toute interférence hormonale exogène, il devient le point de référence vis-à-vis duquel le pédiatre situe le développement du sujet et ses potentialités résiduelles.

LE RETARD PUBERTAIRE

Définition

On parlera de retard pubertaire chez la fille si elle n'a pas acquis la première modification mammaire (ou vulvaire) à l'âge de 14 ans. Certains auteurs parleront aussi de retard pubertaire si elle n'est pas réglée vers 16-17 ans ; en réalité, dans cette circonstance, très généralement, il s'agit d'aménorrhée primaire chez des adolescentes dont l'ensemble du développement pubertaire est acquis.

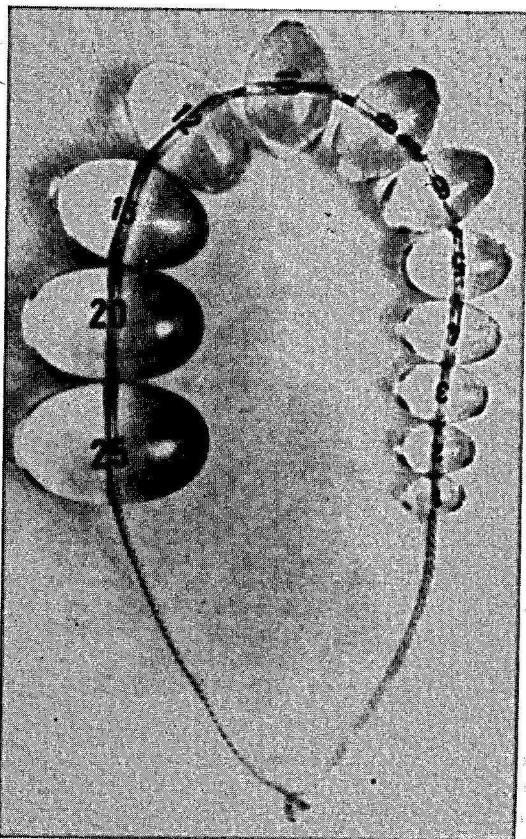


FIG. 1. L'orchidomètre de Prader permet une mesure rapide et précise des dimensions testiculaires. Le volume est exprimé et indiqué en millilitres. Les 3 premiers calibres (1, 2 et 3 ml) représentent des volumes infantiles. Le calibre 4 ml correspond au premier volume témoignant d'un début de maturation pubertaire clinique. (Ce signe — et non la pilosité — est la première manifestation clinique réelle de la puberté masculine; il est trop souvent méconnu par le clinicien.)

Chez le garçon, il y aura retard pubertaire si le volume gonadique est infantile à l'âge de 14 ans et au-delà. Rappelons que le volume gonadique est indépendant des pilosités; il peut donc y avoir retard pubertaire chez un sujet présentant une pilosité pubienne et inversement.

Etiologie

1. *Les maladies systémiques.* — Les cardiopathies congénitales (ou acquises), les maladies rénales et digestives chroniques, les infections répétées, la malnutrition, l'anorexie mentale,

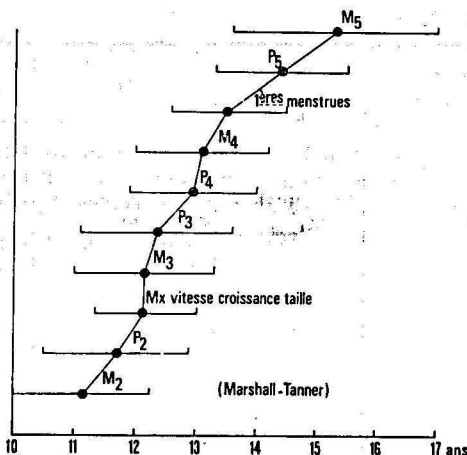


FIG. 2. Les stades globaux de Tanner (voir tableau I) reflètent l'évolution, au cours de la puberté chez la fille, de la pilosité pubienne (P2 à P5) et des seins (M2 à M5). Ces paramètres sont figurés en fonction de l'âge chronologique par leur moyenne et une déviation standard de part et d'autre. De plus, les âges de la ménarche et du pic d'accélération de la croissance staturale sont indiqués; il faut noter que ce dernier paramètre apparaît en début de puberté chez la fille, ce qui n'est pas le cas du garçon (voir fig. 3).

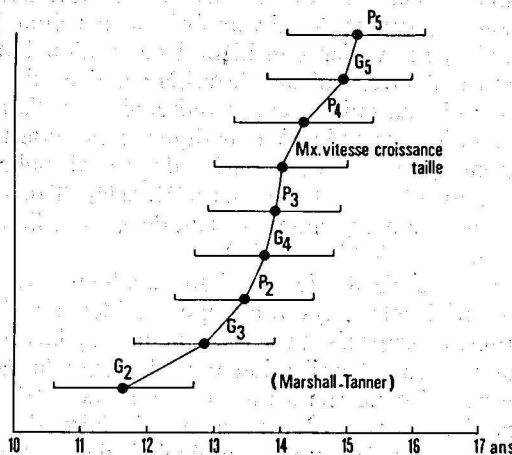


FIG. 3. Evolution en fonction de l'âge chronologique des signes cliniques de la puberté masculine exprimés en stades globaux selon Tanner : P = pilosité pubienne, G = l'ensemble des organes génitaux (pénis, scrotum, testicules). Chaque valeur indique l'âge moyen ± une déviation standard. La correspondance entre les calibres testiculaires et les différentes étapes du G sont les suivantes : G1 = de 0,5 à 3 ml, G2 = de 4 à 7 ml, G3 = de 8 à 15 ml, G4 = de 16 à 20 ml, G5 = de 21 à 25 ml.

etc... peuvent être à l'origine de retards pubertaires tant chez la fille que chez le garçon. Il conviendra dès lors d'exclure ces causes avant d'envisager une responsabilité plus directement endocrinienne.

2. *Les atteintes du système nerveux central* relèvent de deux localisations.

a) *Non hypothalamiques* : on a décrit des retards pubertaires à la suite d'encéphalites, de tumeurs, voire de traumatismes.

b) *Hypothalamiques (ou attribuées)* :

— le craniopharyngiome (et d'autres tumeurs hypothalamiques de cette région) aboutit souvent comme tel ou après correction chirurgicale à des déficiences plus ou moins multiples des stimulines hypophysaires ; le déficit en gonadotrophines est loin d'être rare dans cette circonstance, associé ou non à l'insuffisance en STH, ACTH, TSH ;

— le syndrome de Laurence-Moon-Biedl associe l'obésité, l'infantilisme sexuel, un ralentissement de croissance, un diabète insipide, un retard mental, une rétinite pigmentaire et une syndactylie avec polydactylie ;

— le syndrome de Babinski-Fröhlich, encore appelé syndrome adiposo-génital, associe aussi une obésité à un infantilisme sexuel avec croissance ralentie et souvent diabète insipide ; précisons à cette occasion que ce syndrome ne peut être attribué à un garçon avant l'âge de 14 ans (avant cet âge-là, il n'y a pas retard pubertaire) et que — comme Wilkins le précise — il nécessite la mise en évidence, souvent par des moyens de radiodiagnostic, d'une anomalie hypothalamique ; il existe en effet de nombreux enfants de sexe masculin qui présentent une obésité et un apparent infantilisme sexuel ; très généralement, la verge est enfouie pour moitié dans le pannicule adipeux de la région pubienne ; un examen clinique permet de constater que cette verge est de dimensions normales compte tenu de l'âge ; chez ces enfants obèses, l'augmentation de volume gonadique apparaît généralement en temps utile ; par ailleurs, les obèses n'ont pas habituellement de ralentissement de croissance ; leur taille est même souvent supérieure à la moyenne ;

— le syndrome de Kallmann associe à l'hypogonadisme et au retard pubertaire vrai une anosmie, qui peut se rencontrer aussi bien chez

la fille que chez le garçon, et quelquefois un daltonisme.

3. *L'hypophyse* peut être la cause d'un retard pubertaire. Cette glande peut être le siège d'une tumeur ou d'une lésion suite à un traumatisme ; elle peut être congénitalement hypoplasique, voire absente.

Indépendamment des anomalies quelquefois objectivées, on décrit de nombreux syndromes de déficit hypophysaire (ils sont d'ailleurs parfois d'origine hypothalamique) en une ou plusieurs stimulines. Le cas le plus évident est le nanisme hypophysaire par déficience en hormone de croissance associant ou non un déficit en TSH, en ACTH, en LH, en FSH.

4. *La gonade* peut être par elle-même à l'origine du retard pubertaire. Elle peut être aplasique ou dysgénésique ; c'est le cas du syndrome de Turner complet ou en mosaïque qui associe à l'absence de puberté le retard de croissance (sans déficience en hormone de croissance) ainsi que de nombreux signes cliniques tels que le faciès figé, l'enfouissement profond des ongles, la tendance au lymphœdème des pieds et des mains (davantage en période néonatale), le cubitus valgus, le cou palmé, le pectus excavatum, l'écartement mamelonnaire accru, etc...

Dans la maladie de Klinefelter, il y a retard pubertaire authentique puisque le volume gonadique reste petit ; il n'y a pas de spermatogénèse. Dans ce syndrome, il y a une activité assez normale des cellules de Leydig avec production de testostérone, ce qui déterminera une pilosité pubienne et axillaire très satisfaisante ainsi qu'un développement de la verge et du scrotum dans les limites de la population de référence. Ces cas, lors d'examen non approfondis, sont rarement découverts comme étant des retards pubertaires ; le diagnostic de syndrome de Klinefelter est parfois tardif ou est suggéré lorsqu'il y a association avec une gynécomastie.

Retenons encore le syndrome de Del Castillo (aplasie des cellules germinales), le syndrome des testicules rudimentaires, et enfin, l'anorchie.

Les gonades peuvent avoir été l'objet d'une agression de type inflammatoire, c'est l'orchite, la tuberculose ovarienne ou testiculaire, l'atteinte des gonades par le gonocoque.

Les gonades ont pu être l'objet d'un trauma-

tisme, c'est la torsion testiculaire bilatérale, c'est l'atrophie testiculaire bilatérale après orchidopexie, c'est également la torsion bilatérale du pédicule ovarien. Ces trois circonstances, par leur caractère bilatéral, détermineront un retard pubertaire authentique.

Enfin, les tumeurs gonadiques qui ont subi l'exérèse et/ou l'irradiation peuvent évidemment aboutir à une absence de manifestation pubertaire.

5. *Les organes génitaux eux-mêmes* peuvent être à l'origine d'anomalies pubertaires : c'est ainsi que l'absence congénitale d'utérus rend impossible toute menstruation ; c'est un des diagnostics différentiels dans l'aménorrhée primaire. Chez le garçon, il peut exister, en association avec le testicule rudimentaire, un micropénis qui ne se développe pas à la puberté.

6. *Le retard pubertaire constitutionnel* ou idiopathique est assez fréquemment mais non toujours familial. C'est la cause la plus fréquente de retard pubertaire masculin : il s'agit de sujets âgés de plus de 14 ans dont le volume gonadique est inférieur à 4 ml (grand axe inférieur à 2,5 cm) et qui, cliniquement, ne sont pas à ce moment-là dissociables de certains autres cas de retard pubertaire. C'est habituellement par l'évolution clinique que la différence se marquera : les retards constitutionnels évoluent spontanément vers une puberté complète sans traitement mais avec retard par rapport à la population de référence.

Les hypogonadismes hypogonadotropes par déficience isolée en gonadotrophines se présentent au premier examen avec les mêmes signes cliniques ; ils n'évolueront pas spontanément et devront bénéficier d'un traitement spécifique. Nous reviendrons, plus loin, sur les moyens d'investigation qui permettent de distinguer ces deux populations fondamentalement différentes mais cliniquement identiques à l'âge de 14 ans.

Exploration diagnostique

1. *L'anamnèse* permet de connaître les antécédents héréditaires (croissance et âge pubertaire des parents), l'histoire de la gestation (notion de dysmaturité) ; on se renseignera sur la naissance, on s'enquerra des prises éventuelles de médicaments. Il conviendra d'apporter au dossier médical de l'enfant un itinéraire de crois-

sance staturale et pondérale aussi complet que possible. On précisera le mode alimentaire et les caractéristiques du transit digestif.

Les différents points qui viennent d'être énoncés contribuent généralement à documenter le retard de croissance que connaissent la plupart des retards pubertaires. Il s'agit d'éléments complémentaires au diagnostic de la plus grande importance. Il ne faut pas en effet s'émouvoir outre mesure d'un retard statural dans le cas d'un retard pubertaire, car ces filles et ces garçons n'ont pas encore bénéficié de l'augmentation de la vitesse de croissance staturale qui découle des productions hormonales de la puberté. Un phénomène de rattrapage aura lieu ultérieurement et le sujet réintègrera le canal percentilé qui lui était propre avant la puberté, dans la plupart des cas (fig. 4).

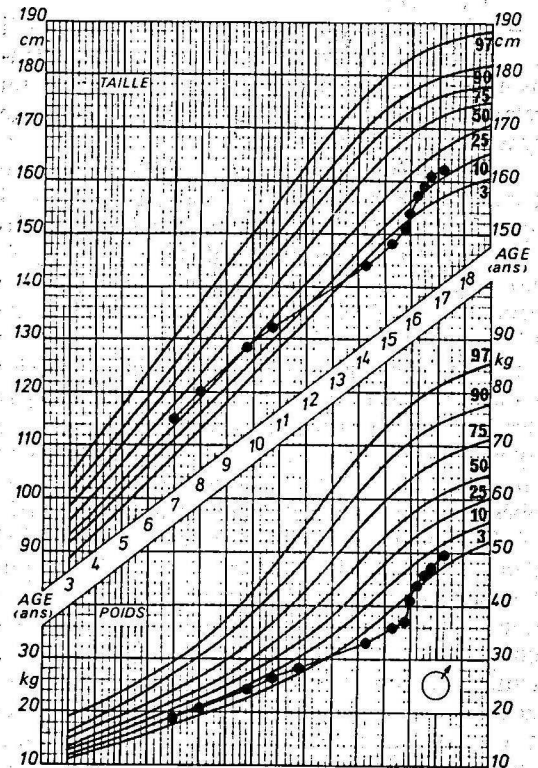


FIG. 4. Itinéraire de croissance staturale-pondérale chez un garçon présentant un retard constitutionnel de puberté. L'apparition de la puberté à l'âge de 15 ans et 6 mois a donné lieu à une accélération différée de la vitesse de croissance.

2. *L'examen clinique* doit porter sur l'ensemble de l'individu. On prendra connaissance de la taille, du poids, du périmètre crânien, de la mesure du segment inférieur; le sujet bénéficiera d'une propédeutique cardiaque, pulmonaire, abdominale aussi complète que possible et d'une appréciation de la fonction des nerfs crâniens, en particulier pour ce qui concerne l'odorat. Une documentation rigoureuse sera établie à propos de la morphologie pubertaire du sujet. Chez les filles, l'attention sera en outre attirée par des signes éventuels du syndrome de Turner que nous avons évoqués plus haut. En outre, les filles bénéficieront utilement d'un examen gynécologique approprié à leur âge grâce à la collaboration d'un ou d'une gynécologue particulièrement entraîné(e) à l'examen d'adolescentes.

3. *Les examens complémentaires* peuvent apporter les éléments suivants.

a) Le frottis buccal et le caryotype seront requis devant tout retard pubertaire chez un sujet d'apparence féminine. Ceci afin de documenter une suspicion de syndrome de Turner.

b) La radiographie d'âge osseux réalisée en limitant l'irradiation à la radiographie de face du poignet et de la main permettra, selon les scores de Greulich et Pyle ou mieux encore selon ceux de Tanner et Waterhouse, d'obtenir un résultat précis à mettre en relation avec l'âge statural du sujet. Cet âge osseux est très souvent retardé dans toutes les causes de retard pubertaire, ces sujets n'ayant pas encore connu l'accélération de croissance staturale due à la puberté. Il ne faut dès lors pas considérer un retard d'âge osseux comme étant nécessairement un verdict péjoratif, mais au contraire, comme le témoin d'une potentialité de croissance résiduelle augurant d'une taille définitive pouvant être normale.

c) Sans être partisan des examens systématiques, un sang dit « complet », une cutiréaction à la tuberculine, une radiographie du thorax, une approche de la fonction rénale (clearance, dilution-concentration, néphrogramme isotopique), un examen biochimique des selles seront requis dans tout cas de retard pubertaire masculin ou féminin.

d) Une radiographie du crâne, un électro-encéphalogramme, divers examens de neurora-

diologie à choisir avec discernement, un examen ophtalmologique comprenant un champ visuel et un fond d'œil seront habituellement réalisés dans les cas de retard pubertaire.

e) Devant un retard statural, qui ne peut être totalement imputable au retard pubertaire, l'évocation de l'hormone de croissance par l'insuline ou par le glucagon sera réalisée sous surveillance médicale; ce test sera précédé d'un bilan thyroïdien périphérique qui est indispensable à la validité du test d'évocation de l'hormone de croissance. En effet, un hypothyrôidien n'est pas en mesure de libérer des taux normaux d'hormone de croissance au cours d'un test de stimulation. L'opothérapie substitutive à dose adéquate normalise la réponse de l'hormone de croissance sauf lorsque celle-ci est réellement déficitaire.

En cas de suspicion de panhypopituitarisme, le dosage direct (plasmatique) ou indirect (test à la Métopirone®) de l'ACTH sera réalisé, de même que la libération de TSH après stimulation par TRH; dans les urines de 24 heures, seront dosés les métabolites des stéroïdes d'origine surrénalienne et gonadique.

Mieux encore, le dosage plasmatique de la DHEA libre et sulfate permettra de savoir si le sujet présente une adrénarchie biologique qui semble bien être une étape préalable à la maturation pubertaire de la majorité des individus. Le dosage de la testostérone ou de l'œstradiol plasmatiques ne sera souvent informatif que lorsque la puberté est cliniquement manifeste.

f) Chez la fille, la réalisation de frottis vaginaux complétera utilement la documentation du cas. Ce n'est que dans de très rares situations que la biopsie gonadique sera nécessaire.

g) Le dosage plasmatique des gonadotrophines par un ou deux prélèvements sanguins instantanés n'apporte pas grand-chose dans le diagnostic, il est tout à fait imprudent de tenter de tirer de ces renseignements la moindre information diagnostique. Par contre, le test à la gonadolibérine (LHRH) (25 µg par m² en iv directe) permettra d'apprécier l'existence d'une maturation hypothalamo-hypophysaire au seuil de la puberté. Suite à cette stimulation par LHRH, l'hypophyse répond par une libération de LH et de FSH. Dans l'enfance, c'est

la libération de FSH qui est préférentielle, alors qu'à la puberté et à l'âge adulte, la libération de LH s'accroît très significativement et est toujours supérieure à celle de FSH. La libération des gonadotrophines est calculée par l'accroissement au-dessus du taux de base mesuré avant l'injection de LHRH (fig. 5).

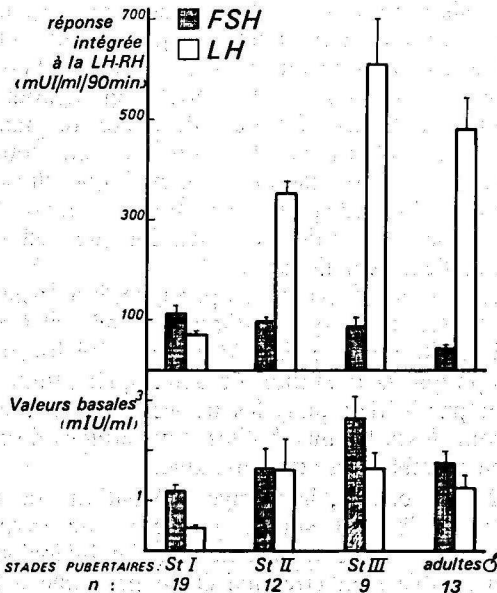


FIG. 5. Valeurs basales et réponses moyennes (+ SEM) des gonadotrophines à l'injection intraveineuse de 25 µg/m² de LHRH chez des garçons impubères, en début de puberté et chez des hommes adultes. La réponse intégrée correspond à la surface d'accroissement des taux sanguins au-dessus du niveau moyen de sécrétion basale déterminé avant l'injection de LHRH. La réponse est calculée au cours des 90 minutes suivant l'injection.

Dans une étude précédente, en collaboration avec P. Franchimont, nous avons montré comment ce test permettait — avant toute évolution clinique spontanée, c'est-à-dire sans traitement — de ventiler, parmi les sujets masculins impubères de 14 ans et au-delà, ceux présentant la forme la plus fréquente, en l'occurrence les retards pubertaires constitutionnels, et par ailleurs ceux souffrant d'hypogonadisme hypogonadotrope, situation beaucoup plus rare. Ces derniers montrent une riposte à la LHRH de type prépubertaire alors que les enfants atteints d'un retard pubertaire constitutionnel ont, dans

la quasi-totalité, une réponse de type pubertaire (fig. 6). L'intérêt de ce test est donc d'évoquer les signes biologiques de maturation hypothalamo-hypophysaire chez des sujets qui ne présentent encore aucun signe clinique de puberté.

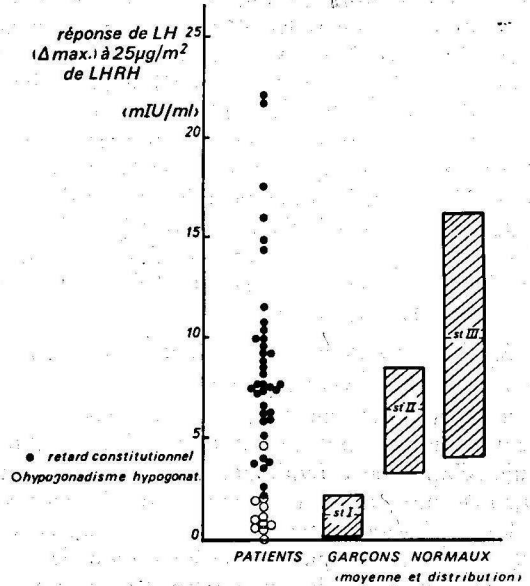


FIG. 6. La réponse de LH (accroissement maximal) à la LHRH est représentée par la distribution des valeurs normales chez des garçons impubères (stade I) et au début de la puberté (stades II et III). Les valeurs individuelles de patients présentant un retard constitutionnel ou un hypogonadisme hypogonadotrope sont figurées comparativement.

Cette étude repose à présent sur plus de 40 cas et permet de qualifier le test de « pronostique ». Pour les retards constitutionnels de puberté, ce test autorise l'abstention thérapeutique et l'encouragement à la patience auprès de l'enfant et de ses parents.

Le tableau II précise ce que l'on peut attendre d'un test à la LHRH dans ses trois modalités de réponse ; il indique les hypothèses diagnostiques, leur confirmation éventuelle et l'attitude thérapeutique adaptée à chaque cas.

L'expérience nous a appris que la plupart des situations de retard pubertaire concernent les garçons. De temps en temps, nous sommes consultés pour un retard pubertaire féminin et nous avons été confrontés avec des situations qui correspondaient bien à la définition : c'était

TABLEAU II. *Retard de maturation sexuelle du garçon - Hypogonadisme*

Réponse de LH à la LHRH	Hypothèses diagnostiques	La confirmation du diagnostic	Attitude
Supérieure aux valeurs pubertaires	Hypogonadisme hypergonadotrope	<i>Est certaine</i> , si l'on met en évidence des signes anatomiques ou fonctionnels de déficience gonadique par le caryotype, le spermogramme, le test à l'HCG, la biopsie, etc... Exemple : Klinefelter	Thérapeutique androgénique si elle, est requise (par exemple : taux de testostérone prouvés être bas)
		<i>Peut être douteuse</i> , si la puberté hypothalamique n'a pas encore eu lieu	
Analogue aux valeurs pubertaires	Retard pubertaire constitutionnel	<i>Est certaine</i> , grâce — à l'histoire familiale — au retard de croissance (provisoire) associé — à l'évolution favorable sans traitement (délai de l'ordre de trois mois)	Sécuriser le patient Pas de traitement hormonal
		<i>Peut être douteuse</i> : possibilité de rares cas de déficit isolé en gonadotrophines	Traitement après confirmation ultérieure du diagnostic (cfr 3 ^e hypothèse)
Inférieure aux valeurs pubertaires	Hypogonadisme hypogonadotrope	<i>Est certaine</i> , grâce — aux signes anatomiques ou fonctionnels de lésion hypothalamique ou hypophysaire (radiodiagnostic, anosmie, etc...) — aux autres déficiences hormonales d'origine hypophysaire (STH, TSH, ACTH) — à l'évolution : pas de puberté spontanée	Traitement LHRH ou gonadotrophines (HCG-HMG) et/ou androgènes
		<i>Peut être douteuse</i> : possibilité (rare) de retard constitutionnel de puberté	Attendre avant traitement Refaire test à la LHRH, après 6 mois Androgènes provisoirement pour des raisons psychologiques ? A réserver à de rares cas

des filles qui, âgées de 14 ans, ne présentaient aucune manifestation de développement mammaire ni de transformation vulvaire. Dans cette hypothèse, le schéma d'exploration correspond à celui que nous venons d'évoquer.

Nous avons été également consultés à propos de filles dont le développement pubertaire apparent était achevé mais qui présentaient une aménorrhée primaire relativement isolée. Ce type de situation doit être exploré conjointement par le pédiatre et le gynécologue ; celui-ci vérifiera s'il s'agit bien d'une aménorrhée primaire et non d'une aménorrhée primosecondaire et mettra en application les schémas classiques d'investigation de cette pathologie. Ces cas nous paraissent ressortir davantage de la

compétence du gynécologue ; très généralement d'ailleurs, c'est à lui que sont directement adressées ces patientes.

Nous avons été quelquefois confrontés avec des retards pubertaires dont la cause n'était pas directement endocrinienne, et nous songeons en particulier à plusieurs cas de troubles digestifs parmi lesquels deux maladies cœliaques (une fille et un garçon) qui étaient à l'origine de la sidération des mécanismes centraux prédisant à la maturation pubertaire. Dans ces circonstances, une mise au point fine du diagnostic de maladie cœliaque et un traitement approprié par régime dépourvu de gluten ont permis non seulement le retour à un transit digestif normal chez le garçon mais aussi au déclenchement des

phénomènes somatiques complets de sa puberté sans aucune adjonction hormonale. Quant à la fille (16 ans), elle est actuellement en stagnation pondérale et la puberté n'est pas encore apparue.

La situation la plus habituelle consiste à départager les retards pubertaires masculins entre l'appartenance aux retards constitutionnels de puberté et à l'hypogonadisme hypogonadotrope. Nous renvoyons le lecteur au tableau II pour lui indiquer la démarche diagnostique. On s'aperçoit que, grâce au test à la LHRH, l'appartenance du sujet à l'une de ces catégories devient rapidement claire et nous avons pu formuler, dans la plupart des cas, non seulement un diagnostic mais aussi un pronostic.

Traitement

Le traitement dépendra de l'étiologie et, comme nous l'avons indiqué plus haut, une responsabilité digestive sera sanctionnée par un traitement causal. Dans les cas les plus habituels, où l'on a affaire à une puberté différée et dont le test à la LHRH permet de prédire une évolution spontanée sans traitement, l'attitude consistera en l'abstention thérapeutique ; on expliquera clairement au patient et à ses parents que l'évolution spontanée va se faire à court ou à moyen terme et qu'il convient de ne pas perturber cette évolution naturelle par une thérapie exogène. On précisera aussi l'intérêt du retard d'âge osseux habituellement associé, et grâce aux tables de prédiction de taille, on pourra, à partir d'un âge osseux précis en Greulich et Pyle et mieux encore en Tanner-Waterhouse, établir une « fourchette » de taille définitive dans laquelle on peut raisonnablement espérer voir ce patient se situer à l'âge adulte. Les contrôles semestriels de la taille et de l'âge osseux permettront au fil du temps de mieux préciser l'espérance de taille définitive.

Dans notre expérience, environ 10 % des retards constitutionnels de puberté présentent, à la première investigation, une réponse toujours infantile au test à la LHRH, réponse que l'on trouve habituellement dans les cas d'hypogonadisme hypogonadotrope (voir tableau II). Devant ce modèle de réponse et si l'évolution spontanée ne se manifeste pas dans un délai raisonnable, il est nécessaire de réaliser à nouveau un test à la LHRH tous les trois mois si

possible, au maximum tous les six mois, et de voir si le patient ne confirme pas cliniquement et/ou biologiquement son appartenance aux retards pubertaires de type constitutionnel. Une thérapie provisoire par androgènes est recommandée par certains auteurs en présence d'indications psychologiques affirmées. Personnellement, nous n'avons pas été amenés à traiter de la sorte les 4 patients/40 dont la cause du retard est restée momentanément incertaine.

Pour ce qui concerne les hypogonadismes hypogonadotropes, le traitement le plus physiologique devrait consister en l'administration soit de LHRH, soit de gonadotrophines.

Il convient, en effet, d'avoir comme objectif :

- 1) la virilisation du patient,
- 2) l'optimalisation de sa poussée de croissance pubertaire,
- 3) sa fertilité ultérieure.

Compte tenu de ces objectifs, il apparaît actuellement que les thérapeutiques par androgènes assurent la meilleure virilisation et le meilleur bénéfice sur la croissance, mais ces sujets gardant des testicules de petit volume, leur fertilité n'est pas assurée par ce mode de traitement.

Lorsqu'on envisage d'assurer au sujet une fertilité, les traitements pourraient être réalisés à l'aide de LHRH ou d'analogues, en administration prolongée par injections quotidiennes. Ce traitement est loin d'être accessible à tous pour le moment ; dès lors, la plupart des auteurs recommandent un traitement par HCG suivi, après quelques mois, d'une association alternée d'HCG et de HMG. Ces thérapeutiques ont été à l'origine de fertilités prouvées ; quoiqu'elles apportent une virilisation satisfaisante, l'effet de ce traitement sur la croissance n'a malheureusement pas fait l'objet d'études systématiques.

Le traitement qui, théoriquement, serait le plus efficace, consisterait en l'administration d'androgènes durant une période d'un à deux ans pour optimaliser la croissance et la virilisation, suivie d'un traitement par gonadotrophines pour favoriser la fertilité. Des études sont contradictoires et indiqueraient la compromission de la fonction testiculaire par un traitement testostéronique prolongé ; généralement

cependant, cette compromission est due à des doses élevées de testostérone.

Les posologies varient selon les auteurs et, sur la base de ce qui est actuellement pratiqué dans les cas d'hypogonadisme hypogonadotrope associé à des déficiences en hormone de croissance (nanisme hypophysaire) (1), le traitement par testostérone consiste en l'administration intramusculaire de 100 mg d'énanthate ou de propionate de testostérone tous les mois. Cette thérapeutique a déterminé chez tous les sujets une augmentation de l'efficacité, sur la taille, du traitement par hormone de croissance, et par ailleurs, une virilisation très satisfaisante du patient au cours de la première année de traitement. Il semble donc bien qu'il n'y ait pas lieu de recourir à des doses élevées, comme certains l'ont proposé, de l'ordre de 500 mg par mois, d'autant plus que l'on risque d'induire ainsi une accélération trop importante de la maturation squelettique par rapport à la vitesse de croissance staturale, ce qui réduira la taille définitive.

Le traitement par gonadotrophines consiste en l'administration, la première année, d'HCG à raison de 500 UI im 2 fois par semaine, et pour les années suivantes, d'une combinaison HCG-HMG. Les posologies adéquates pour l'enfant ne sont pas actuellement déterminées.

L'administration de testostérone, de gonadotrophines ou d'anabolisants ne doit pas être entreprise sans une justification étiologique préalable, ni sans une surveillance attentive de la taille et de l'âge osseux. Trop souvent, ces traitements sont entrepris intempestivement pour les raisons les plus diverses telles que obésité, maigreur, perte d'appétit, polyphagie, retard scolaire, cryptorchidie, gynécomastie, faux retards pubertaires (moins de 14 ans), etc... L'impact sur la croissance d'un tel traitement abusif est illustré sur la figure 7.

Pour ce qui concerne les très rares cas féminins prouvés être hypogonadiques hypogonadotropes, la thérapeutique recommandée par tous est l'œstrogénothérapie dans un premier temps. Nous préconiserons l'éthinylœstradiol à raison de 10 gamma/jour en continu pendant trois

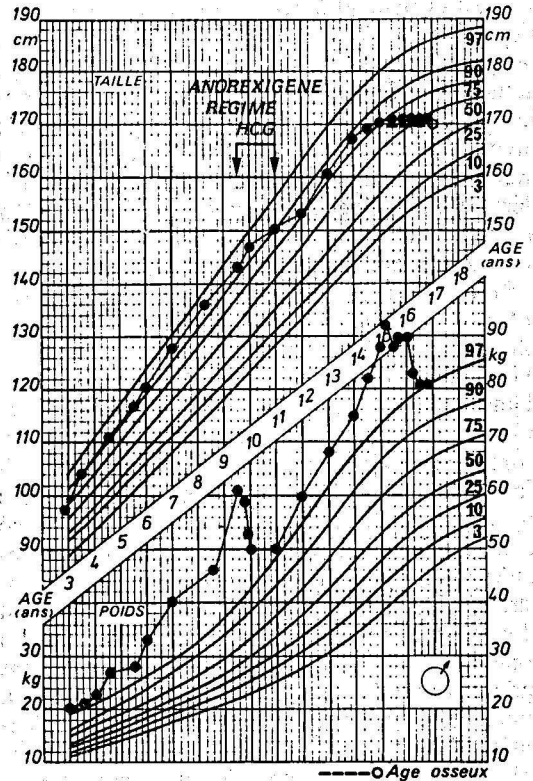


FIG. 7. A la suite d'une obésité, ce garçon a été traité par divers moyens dont des injections d'HCG entre 9 ans 1/2 et 11 ans. Ce traitement a déterminé une accélération artificielle de l'âge osseux. Lorsque ce garçon nous a consulté à l'âge de 15 ans, sa puberté était achevée et son âge osseux (figuré par le cercle clair peu visible sur la figure) était de 17 ans. L'accélération malencontreuse de la maturation osseuse a déterminé un arrêt prématuré de la croissance staturale et une taille définitive de 171 cm chez un sujet destiné vraisemblablement à connaître une taille adulte de l'ordre de 182 cm (percentile 90).

mois ; ensuite, ce traitement est appliqué trois semaines sur quatre. Au cours de la 2^e année, ce traitement est associé aux progestatifs (exemple : Duphaston®) à partir du 10^e jusqu'au 25^e jour. Ce schéma thérapeutique a comme objectif de simuler, autant que faire se peut, l'évolution des productions ovariennes de la fillette à la puberté ; on sait, en effet, que l'ovaire produit d'abord essentiellement des œstrogènes et que, par la suite, cette sécrétion devient continue, rythmée et associée à la production de progestérone.

(1) Proposition de la Commission « Nanisme hypophysaire » au Ministère de la Santé publique.

C'est également à propos des cas de nanismes hypophysaires que ces schémas thérapeutiques ont été proposés pour les filles ; à l'heure actuelle, le recul n'est pas suffisant pour formuler un avis sur un nombre de cas important ; précisons toutefois que le développement mammaire de ces sujets est rapide à des doses considérées par la plupart comme insuffisantes. Par ailleurs, ces mêmes doses déterminent une accélération notable de la maturation osseuse.

Nous sommes — jusqu'à plus ample informé — opposés au traitement par gonadotrophines chorioniques chez la fille car l'apparition d'ovaire kystique à la suite d'HCG a été bien démontrée. Ce point reste encore à débattre et une thérapeutique de ce type doit toujours faire l'objet d'une longue réflexion. C'est évidemment dans les cas d'infertilité que l'on songe à ce type de traitement qui doit être envisagé à la lumière des études rigoureuses que les endocrinologues-gynécologues devraient proposer. Enfin, il faut mentionner l'utilisation du clomifène dans certaines situations où les fonctions hypothalamo-hypophysaires sont quiescentes et lorsqu'un test par clomifène a préalablement montré son efficacité sur la libération des gonadotrophines (par exemple : certains cas d'anorexie mentale ayant entraîné un retard pubertaire).

CONCLUSIONS

En guise de conclusions, nous dirons que :

— le retard pubertaire concerne davantage le garçon que la fille ;

— trop souvent, on attribue à des garçons le diagnostic de retard pubertaire alors qu'ils ne sont pas âgés de 14 ans ; l'évolution habituelle se fera vers une puberté spontanée différée mais chaque cas devra faire l'objet d'une investigation hormonale précise à partir de l'âge de 14 ans ;

— le syndrome de Babinski-Fröhlich, appelé également adiposo-génital, est d'une très grande

rareté ; très généralement, il s'agit d'enfants obèses dont les organes génitaux enfouis dans la graisse laissent croire à un infantilisme sexuel dont ils ne sont pas en réalité affligés ; trop souvent d'ailleurs, ces cas sont étiquetés de la sorte avant l'âge de 14 ans, ce qui, par définition, n'est pas possible ;

— enfin, rappelons que les traitements ne doivent être entrepris qu'après une exploration approfondie ayant éclairé l'étiologie, et en surveillant précisément l'évolution staturale, osseuse et pubertaire de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

- ERNOULD, C., BOURGUIGNON, J. P., FRANCHIMONT, P. — Prognostic value of LHRH test in boys with delayed puberty (abstract). *Pediat. Res.*, 1978, 12, 157.
- FRANCHIMONT, P., BECKER, H., ERNOULD, C., THYS, C., DEMOULIN, A., BOURGUIGNON, J. P., LEGROS, J. J., VALCKE, J. C. — The effect of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) on plasma gonadotrophin levels in normal subjects. *Clin. Endocr.*, 1974, 3, 27-39.
- GRUMBACH, M. M., ROTH, J. C., KAPLAN, S. L., KELCH, R. P. — Hypothalamic pituitary regulation of puberty in man. Evidence and concepts derived from clinical research, in *The control of the onset of puberty*, GRUMBACH, M. M., GRAVE, G. D., MAYER, F. E., Ed. Wiley, New York, 1974, 115-184.
- JOB, J. C., CHAUSSIN, J. L., GARNIER, P. E. — The use of luteinizing hormone - releasing hormone in pediatric patients. *Hormone Res.*, 1977, 8, 171-187.
- PRADER, A. — Delayed adolescence. *Clin. Endocr. Metab.*, 1975, 4, 143-155.
- ROOT, A. W., REITER, E. O. — Evaluation and management of the child with delayed pubertal development. *Fertil. and steril.*, 1976, 27, 745-755.
- TANNER, J. M. — *Growth at adolescence*. 2nd ed. Blackwell, Oxford, 1962.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Ernould, Clinique et Policlinique pédiatriques, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.