Retard Pubertaire

et Déficit Gonadotrope

Pr Régis Coutant - Endocrinologie Pédiatrique - CHU Angers

Pr Jacques Young – Endocrinologie – CHU Bicêtre

Plan

- Définition
- Impact
- Etiologies
- Un cas clinique
- Démarche diagnostique
- Place des examens complémentaires
- Traitements à l’adolescence

Définitions

- **La puberté**
  - maturation rapide de la fonction hypothalamo-hypophyso-gonadique, aboutissant
    - au développement complet des caractères sexuels,
    - à l'acquisition de la taille définitive,
    - de la fonction de reproduction, et de la fertilité.

- **Le retard pubertaire du garçon est défini par**
  - l'absence de manifestations physiques de puberté au-delà de l'âge de 14 ans (+ 2 DS>> 2,5%).
  - L'absence de développement complet 4 ans après le début pubertaire est également assimilable à un retard de puberté.

- **Le retard pubertaire de la fille est définie par**
  - l'absence de développement mammaire au-delà de l'âge de 13 ans (+ 2 DS >> 2,5%),
  - ou par l'absence de ménarche 4 ans après le début de la puberté

Les limites de la puberté « normale » sont définies sur des bases statistisques

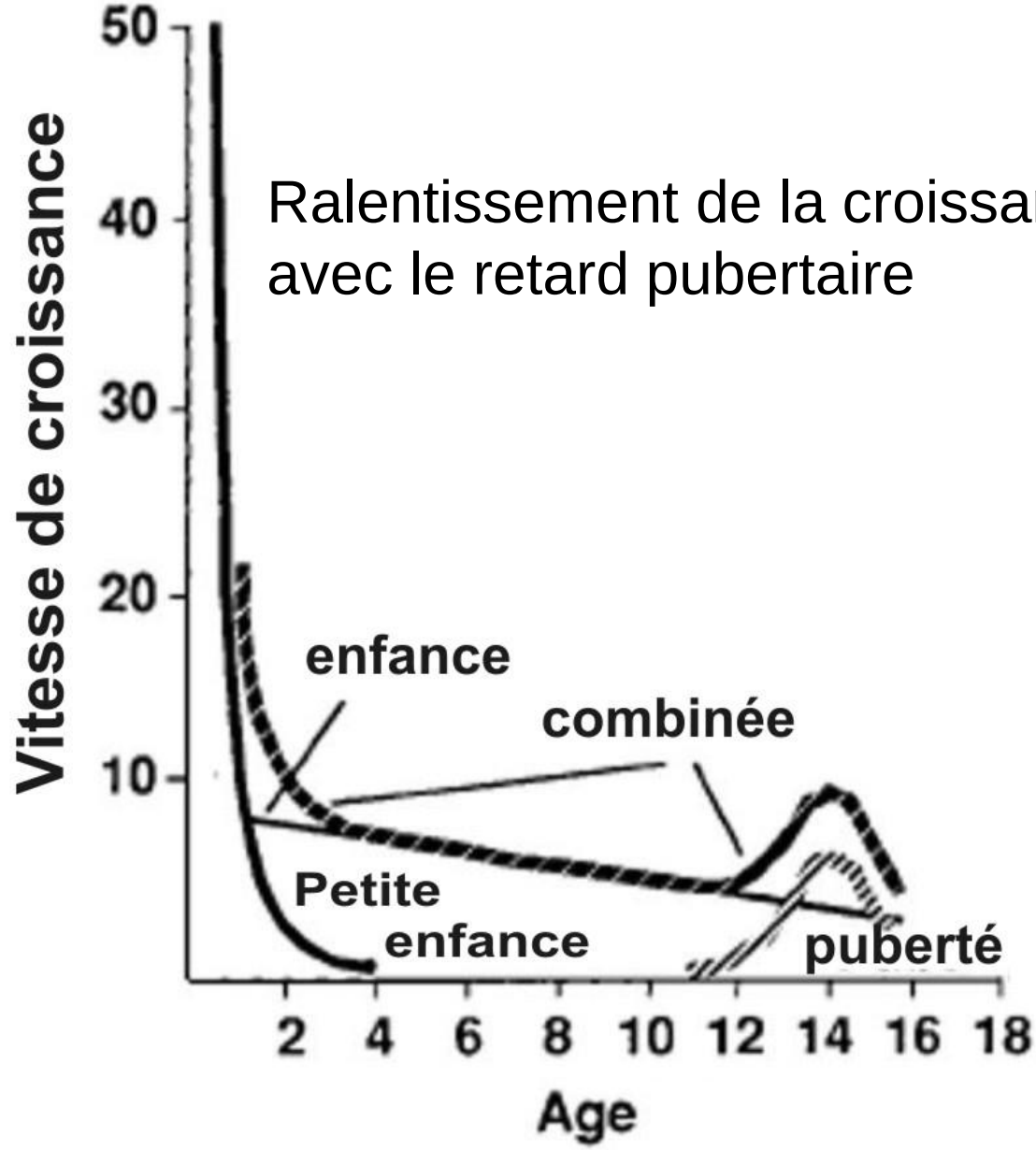
- **Le nombre de filles et de garçons dont la taille ou l'âge pubertaire sort des limites est le même**

- **Et pourtant**

  - Dans 60-70% des cas, ce sont les garçons qui viennent consulter pour petite taille et/ou retard pubertaire

  - Dans 60-70% des cas, ce sont les filles qui viennent consulter pour grande taille et/ou avance pubertaire

Ralentissement de la croissance
avec le retard pubertaire



Impact

Plaintes à l'adolescence

- Persistance d'un aspect infantile
- Petite taille >>> sentiment d'infériorité
  - biais de recrutement pédiatrique : enfants constitutionnellement petits
- 2 types de plainte :
  - petite taille (14 ans – 15 ans et demi)
  - défaut de développement physique (15,5 ans – 18 ans)

- Mauvaise perception psychologique du retard pubertaire

La petite taille associée au retard pubertaire simple a un impact sur la vie

- **Associé à des difficultés sociales, scolaires, une anxiété et une auto-dépréciation (taille/développement physique)**
  - Réussite scolaire peut être moins importante
  - Lorsque les difficultés sont importantes, le retard de puberté et de croissance n'est pas seul en cause
  - Le défaut d'estime personnelle est souvent plus marqué chez les garçons
  - La « cohésion » familiale pourrait être importante

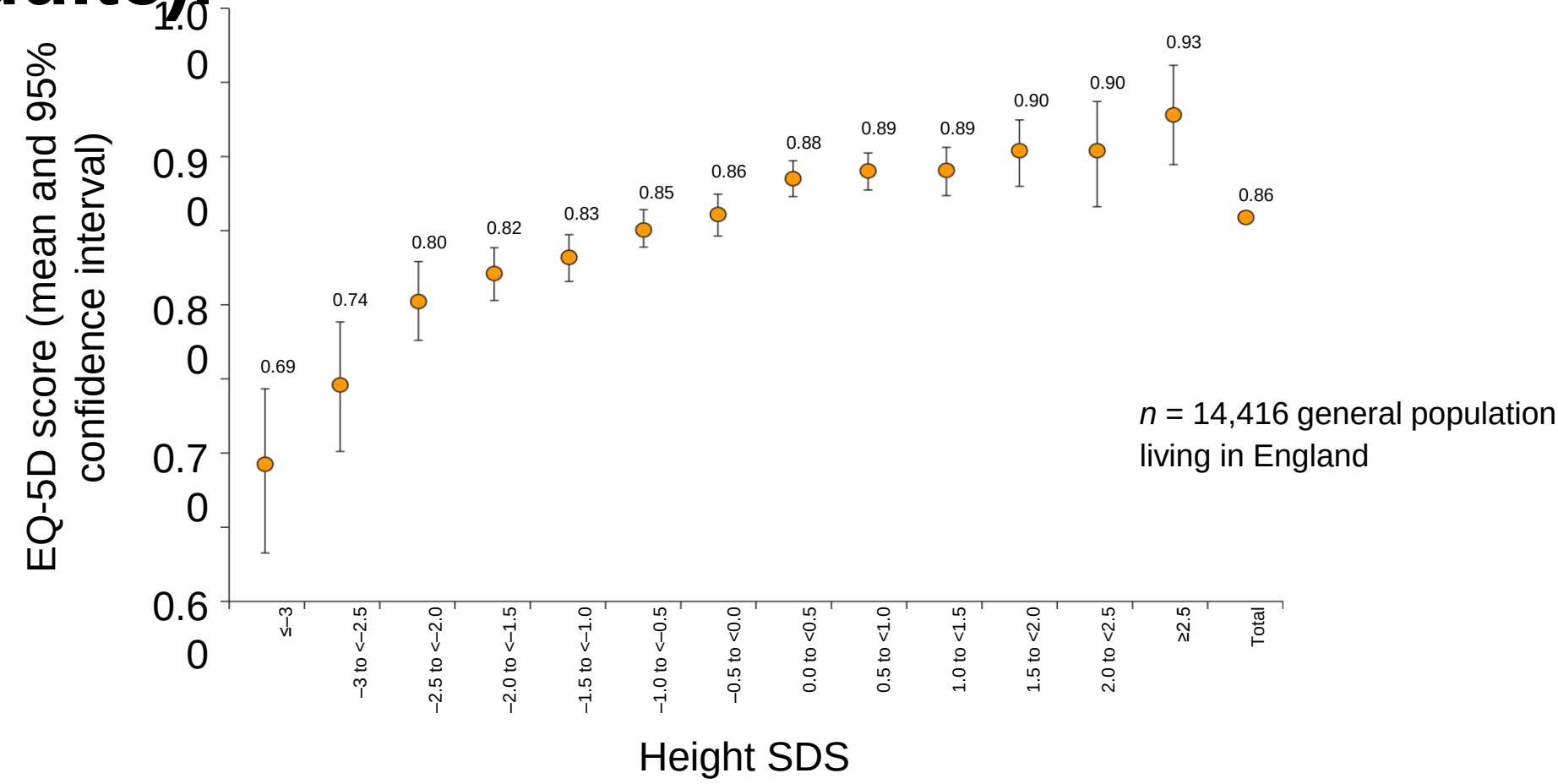
- **A l'âge adulte, il n'y a en général pas de différence dans la dimension personnelle (pas de dépression/anxièté)**
  - **= Ajustement**

Il pourrait y avoir des conséquences sociologiques à l'âge adulte d'une petite taille à 16 ans

- La petite taille à 16 ans, même si elle se normalise ensuite, est associée à « une différence (négative) de rémunération » à 33 ans.
- La grande taille à 16 ans, même si elle se normalise ensuite, est associée à « une différence (positive) de rémunération » à 33 ans.

- Source : « le pouvoir des grands » (N Herpin)
  - Persico et al. J of political Economy 2004

L’altération de la qualité de vie à l’âge adulte est décrite en association avec la petite taille (adulte).



Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc. from Christensen TL *et al*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:407–12

La petite taille adulte a un impact sociologique négatif

- **Source : enquête INSEE 2003 (N Herpin)**
- **Les hommes de petite taille**
  - vivent moins souvent en couple,
  - sont moins souvent diplômés,
  - ne sont pas plus souvent au chômage,
  - ont moins souvent des postes à responsabilité,
  - grimpent moins souvent dans l'échelle professionnelle,
  - habitent moins souvent une maison individuelle

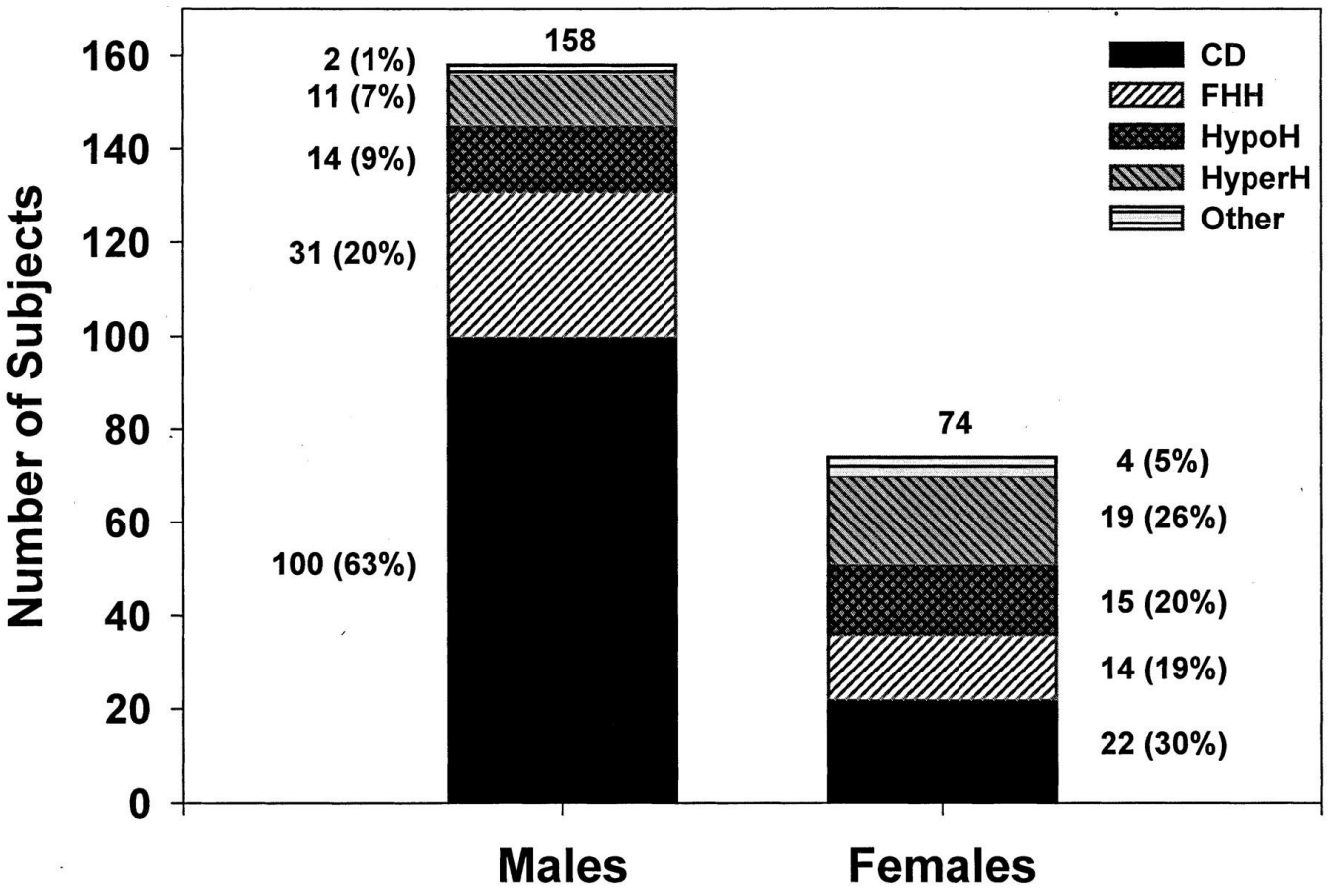
  que les hommes de grande taille
- **Les conséquences ne sont pas du tout les mêmes chez les femmes de petite taille**

Etiologies

Devant un retard pubertaire du garçon

- **Fréquence des pathologies**
  - 2,5% des garçons de plus de14 ans ont un retard pubertaire simple
  - 0,4% des garçons de 15 ans et plus ont un retard pubertaire simple persistant Harlan WR, J Pediatr 1979
  - 0,1% des garçons auraient un déficit GnRH : IHH Bhagavath B, FertilSteril 2006
  - Devant un retard pubertaire entre 14 et 15 ans chez le garçon, on attend environ 4% de déficit gonadotrope idiopathique
  - Devant un retard pubertaire >15 ans, on attend environ 20-25% de déficit gonadotrope idiopathique
  - Explorer si âge > 15 ans (garçon) est « logique »

Etiologies du retard pubertaire



- 2/3 garçons
- 1/3 filles

CD : Constitutional delay
FHH : Functional GnRH deficiency
HypoH : HypoGnRH
HyperH : HyperGnRH

N = 158 garçons
Age 15.1 ± 0.9 ans (< 18 ans)

« 7déficits GnRH isolés
Pour 100 retards simples »

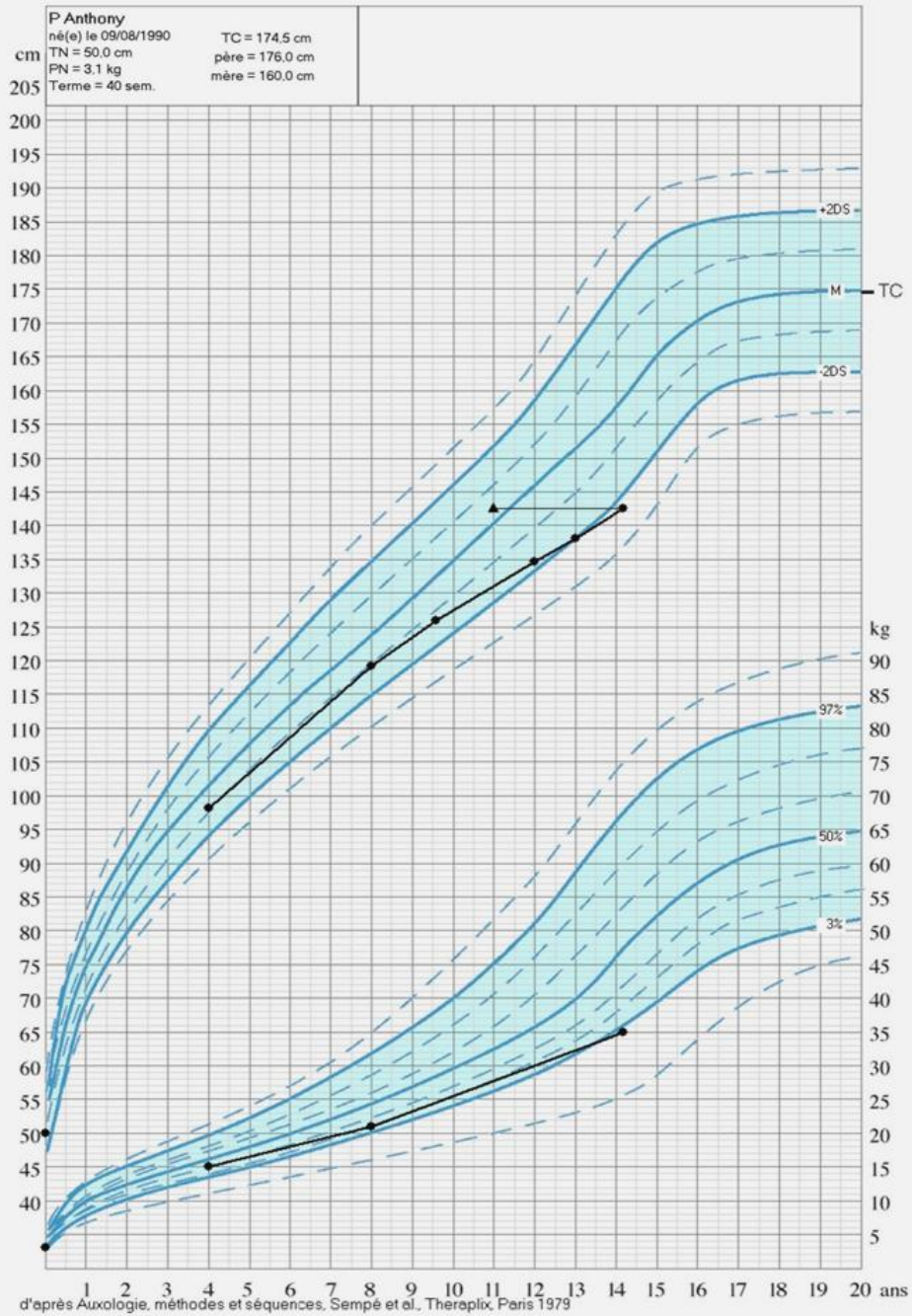
Sedlmeyer IL, Palmert MR 2002 J Clin Endocrinol Metab 87:1613-1620

Un cas clinique

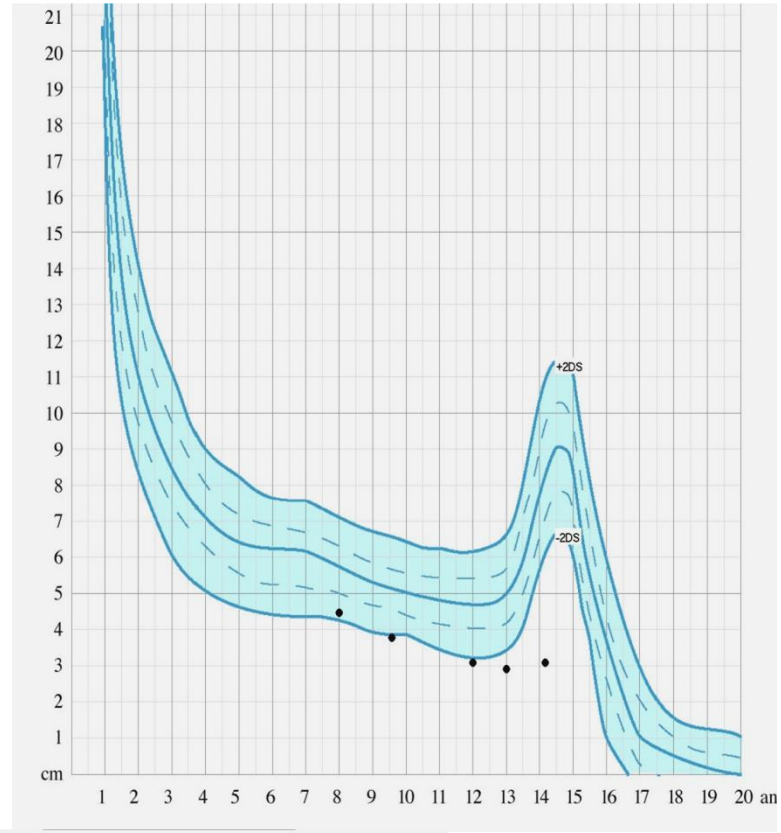
Anthony

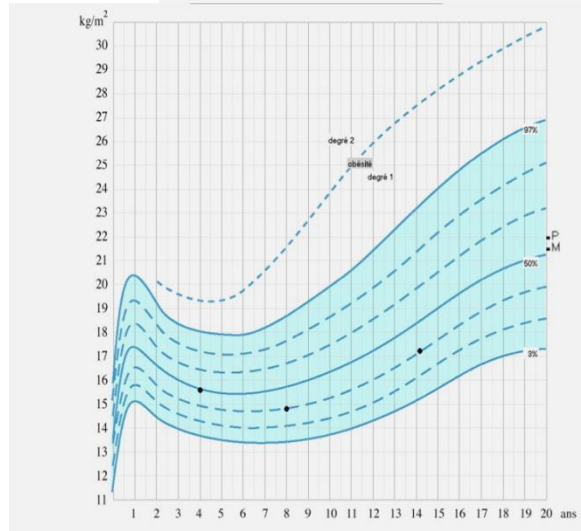
- Né le 9/08/90
- Consulte à 14 ans et 3 mois car « petit + impubère »
  142 cm (-2,6 DS) 35 kg
- Père 176 cm Mère 160 cm
- A1P1 Testis 20 x 10 mm

- Eléments d'interrogatoire ? Examens cliniques ?
- Examens complémentaires ?



d'après Auxologie, méthodes et séquences, Sempé et al., Theraplix, Paris 1979





Eléments cliniques ? Examens complémentaires ?

Parents	Enfant	Enfant	Enfant	Enfant

Hypothèses diagnostiques

+++

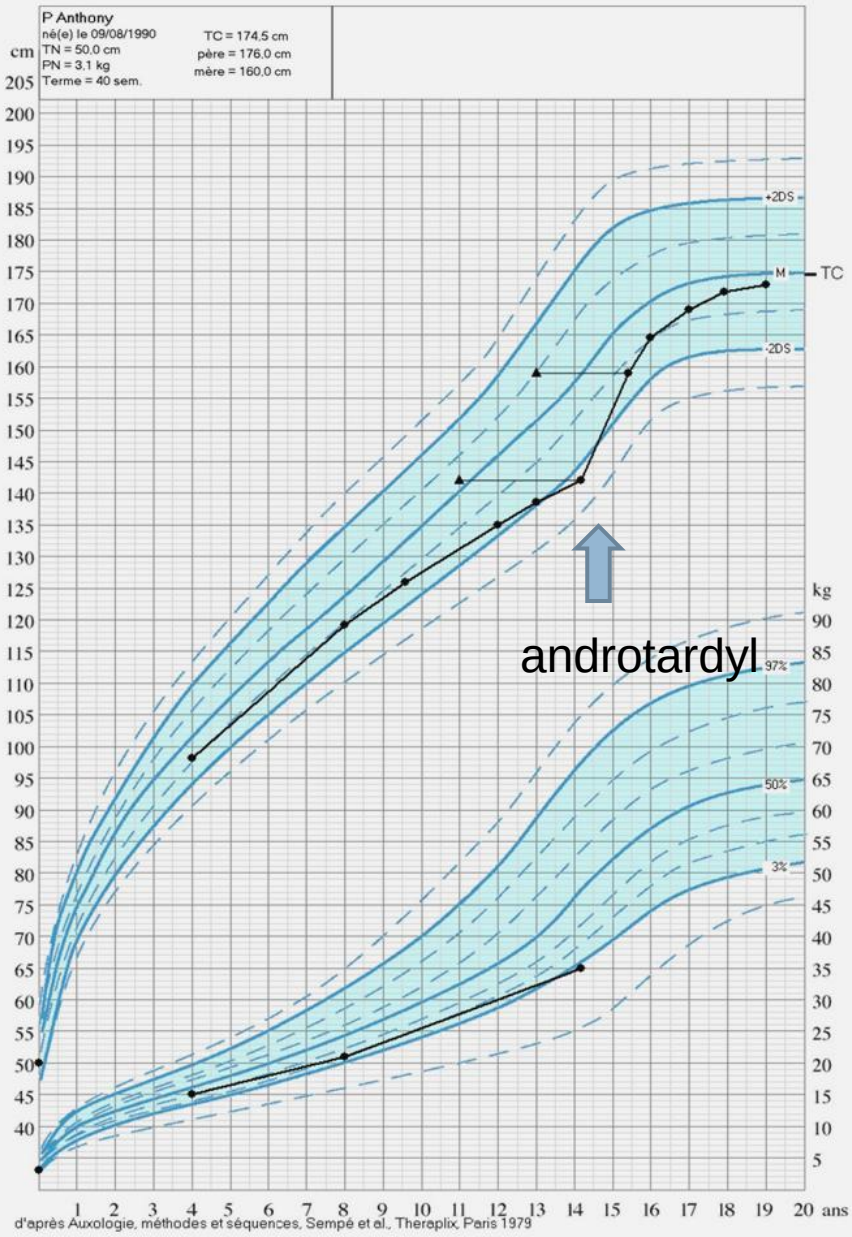
Maturation squelettique pubertaire
L'âge osseux

- Radiographie de la main et du poignet G
- Comparaison en référence à un atlas (Greulich et Pyle)



- Début de la puberté mieux corrélé à l'AO qu'à l'âge civil
  - Fille : début de puberté pour AO 11 ans
  - Garçon : début puberté pour AO 13 ans
  - Marqueur osseux de la puberté : sésamoïde du pouce





Evolution

- Surveillance simple
  - Si la puberté ne démarre pas au-delà de 15 ans : investiguer
- Si souffrance +++
  - 1 cure d'androtardyl
    - 100 mg en IM toutes les 3 semaines pendant 3 à 6 mois
  - Si ne fonctionne pas : référer

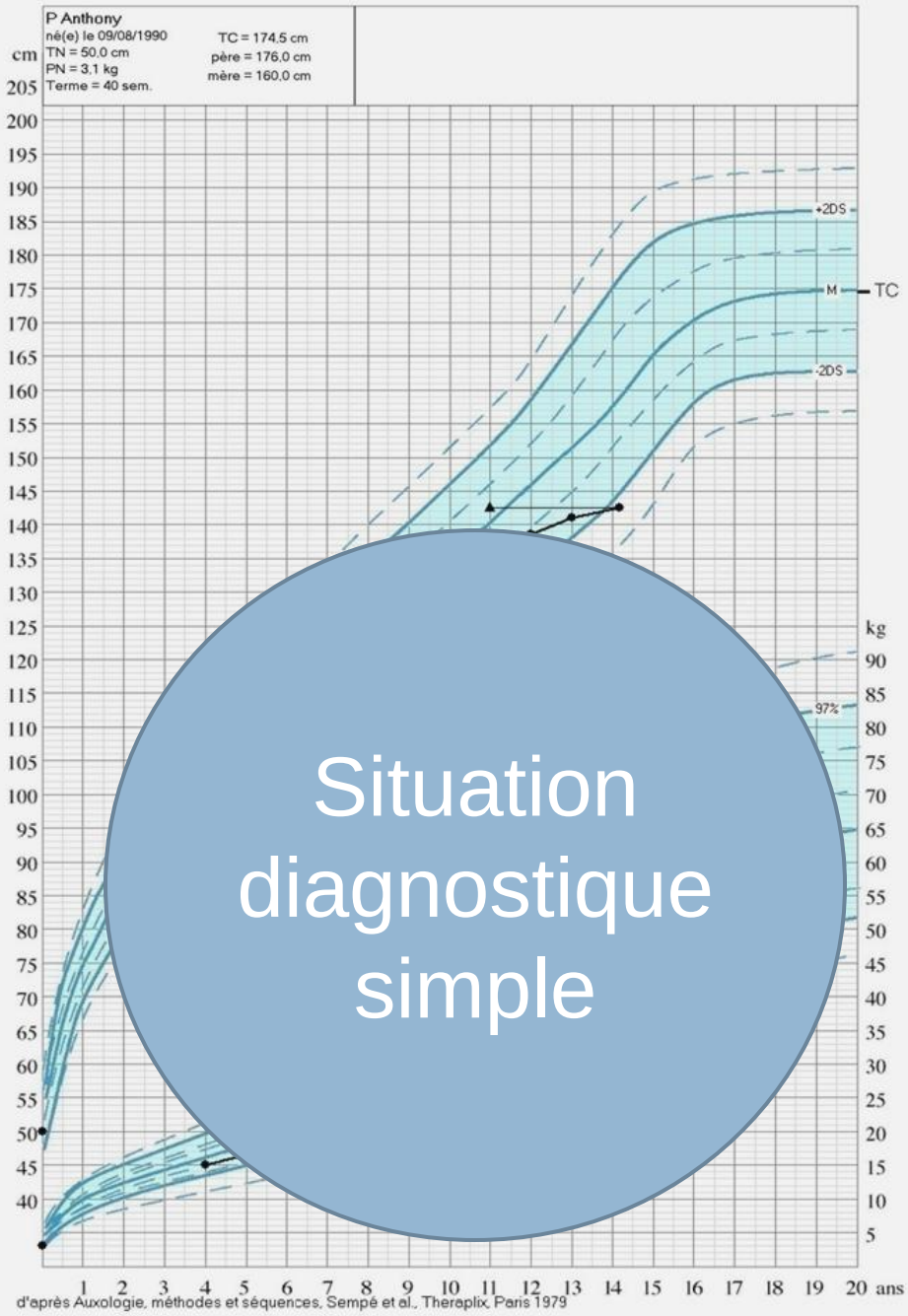
Retard pubertaire simple : Diagnostic présomptif sur éléments cliniques et âge osseux

RETARD SIMPLE DE PUBERTE	DEFICIT GONADOTROPE
• ATCD familiaux de puberté tardive : 80 % • Pas d'ATCD familial d'infertilité ou d'anosmie • Infléchissement statural progressif < 1 DS • Pas de cassure de la courbe de taille • AO retardé < 13 ans • Pas d'anosmie • Pas d'obésité • Pas de cryptorchidie ni de micropénis • Pas d'élément évocateur d'un « syndrome » • Pas de signes d'HTIC , de déficit visuel, ou de déficits hypophysaires combinés	• ATCD familiaux d'infertilité ou d'anosmie • Impubérisme avec AO > 13 ans • Anosmie ou autres éléments cliniques du syndrome de Kallmann • ATCD de cryptorchidie ou micropénis (33% des hypohypo du G) • Cassure de la taille, Signes d'HTIC, déficit visuel, ou Signes d'autres déficits hypophysaires

Fille AO < 11 ans

Fille AO > 11 ans

Et devant cette courbe ?



IGF-1 70 µg/

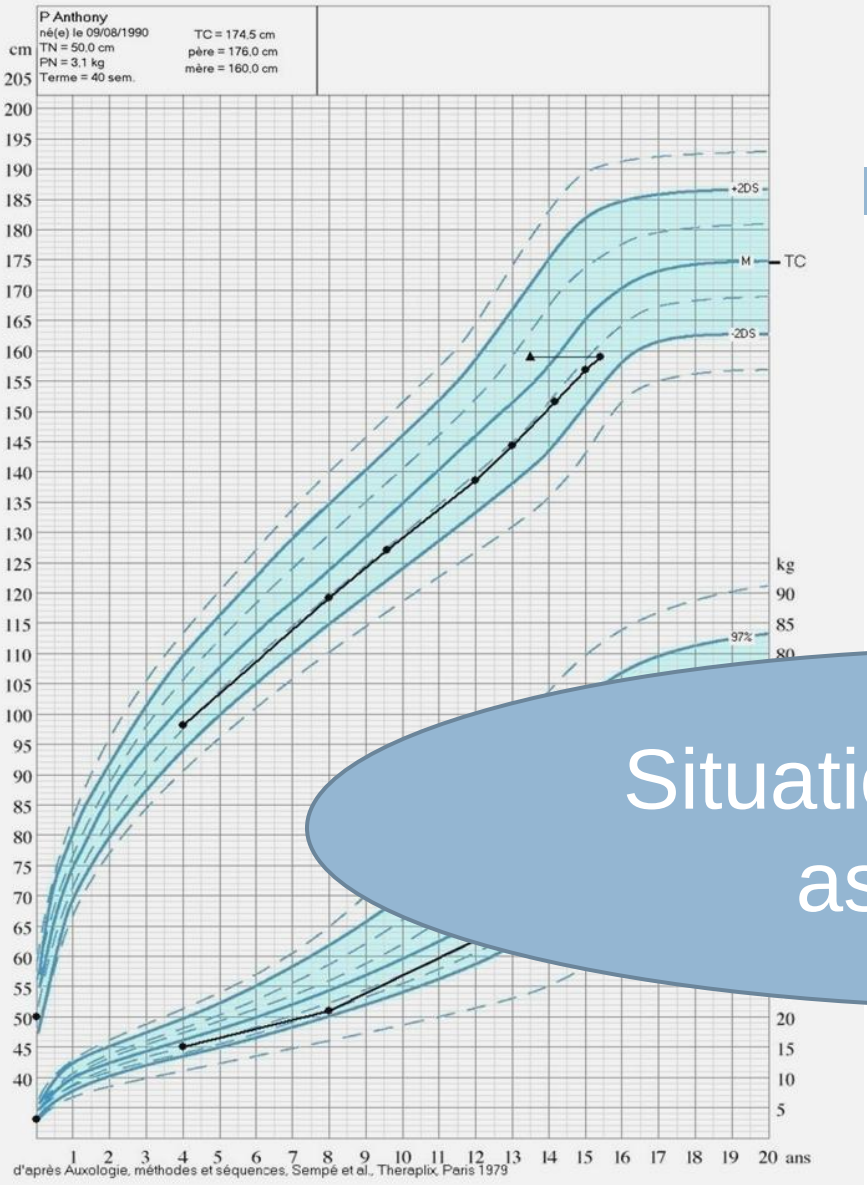
T4L 8 pmol/L
TSH 2UI/L
PRL 27 ng/mL

FSH 0,5 UI/L
LH 0,2 UI/L
Testo 0,2 ng/mL

craniopharyngiome



Et dans cette situation ?

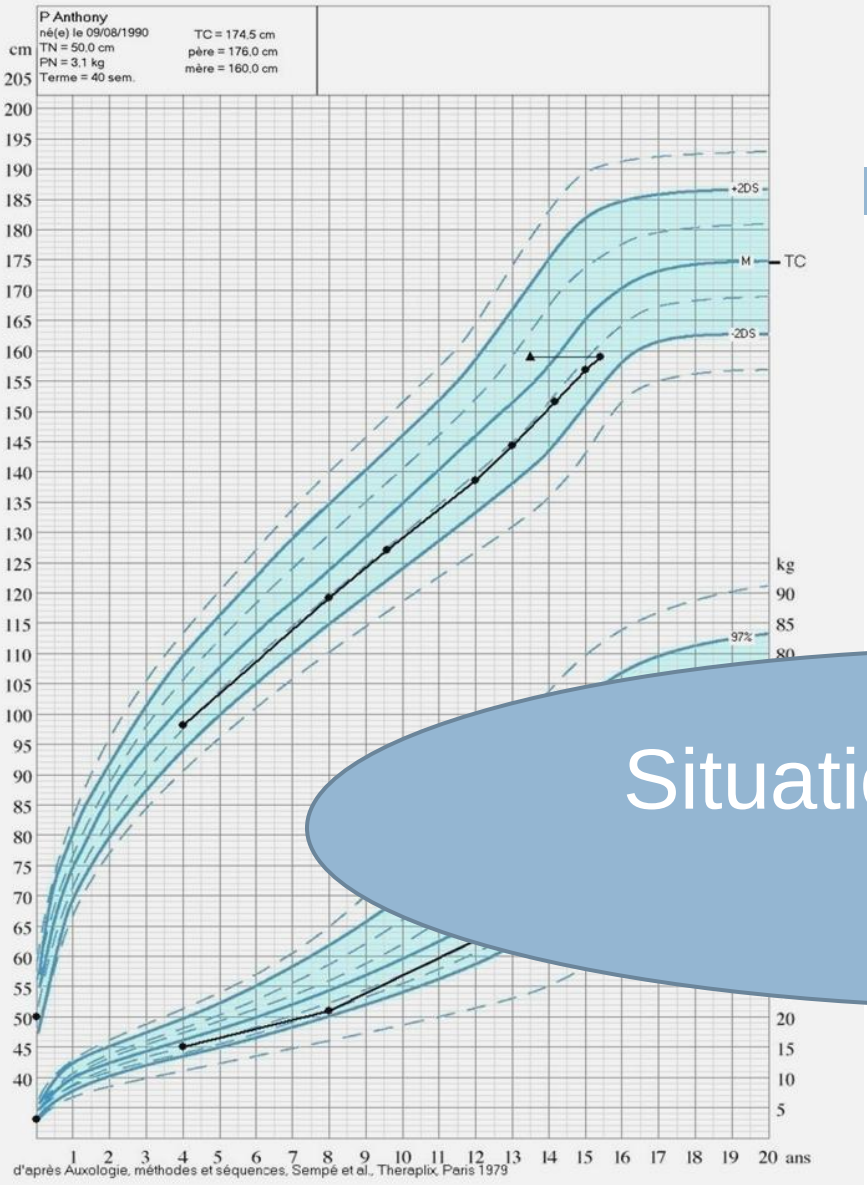


ATCD
Cryptorchidie



Situation diagnostique assez simple

Et dans cette situation ?



Pas d'ATCD

Pas

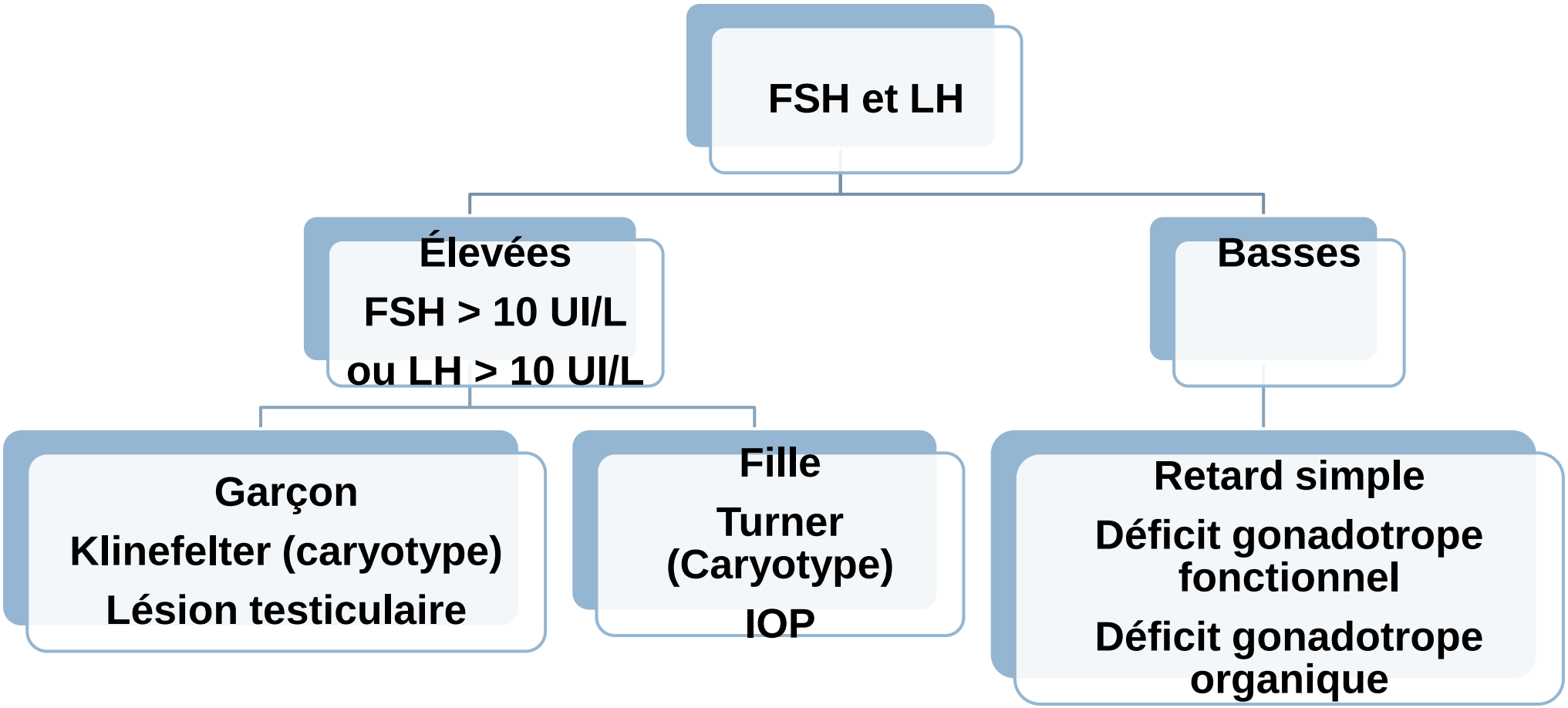
Situation diagnostique difficile



Les examens complémentaires

Place des examens complémentaires

- Age osseux : utile
- Autres examens inutiles si tableau typique et AC < 15 A (G)
  - Suivre
    - Jusqu'au déclenchement de la puberté ++++
    - Jusqu'à l'accélération staturale
    - En théorie jusqu'à l'achèvement de la puberté
- Si tableau atypique ou AC > 15 A (G) ou Fille : explorer
  - Garçon :
    - FSH, LH, testostérone, ± inhibine B, ± AMH
    - ± test HCG, ± Test LH-RH ± IRM
  - Fille :
    - FSH, LH, échographie pelvienne, inhibine B ?, AMH ?
    - ± Test LH-RH ± IRM


FSH et LH
Élevées
FSH > 10 UI/L
ou LH > 10 UI/L
Basses
Garçon
Klinefelter (caryotype)
Lésion testiculaire
Fille
Turner
(Caryotype)
IOP
Retard simple
Déficit gonadotrope fonctionnel
Déficit gonadotrope organique

Quels outils biologiques

pour différencier retard simple de déficit gonadotrope ?

Rappel

Sensibilité =
Pourcentage de valeurs inférieures au seuil chez les sujets avec déficit gonadotrope

Spécificité =
Pourcentage de valeurs supérieures au seuil chez les sujets avec retard simple de puberté

Les mesures de base

Testostérone

LH et FSH

Testostérone de base

	Hypo Hypo	Retard simple	P
Age moyen 13 ans	N = 14	N = 39	
Testosterone (nmol/L)	1.0 ± 0.6	1.5 ± 1.1	0.08
Seuil 0,5 nmol/l		Sp 100%	

Le seuil est trop proche de la limite de sensibilité de l'essai

Segal TY, et al. 2009 J Clin Endocrinol Metab 94:780-785

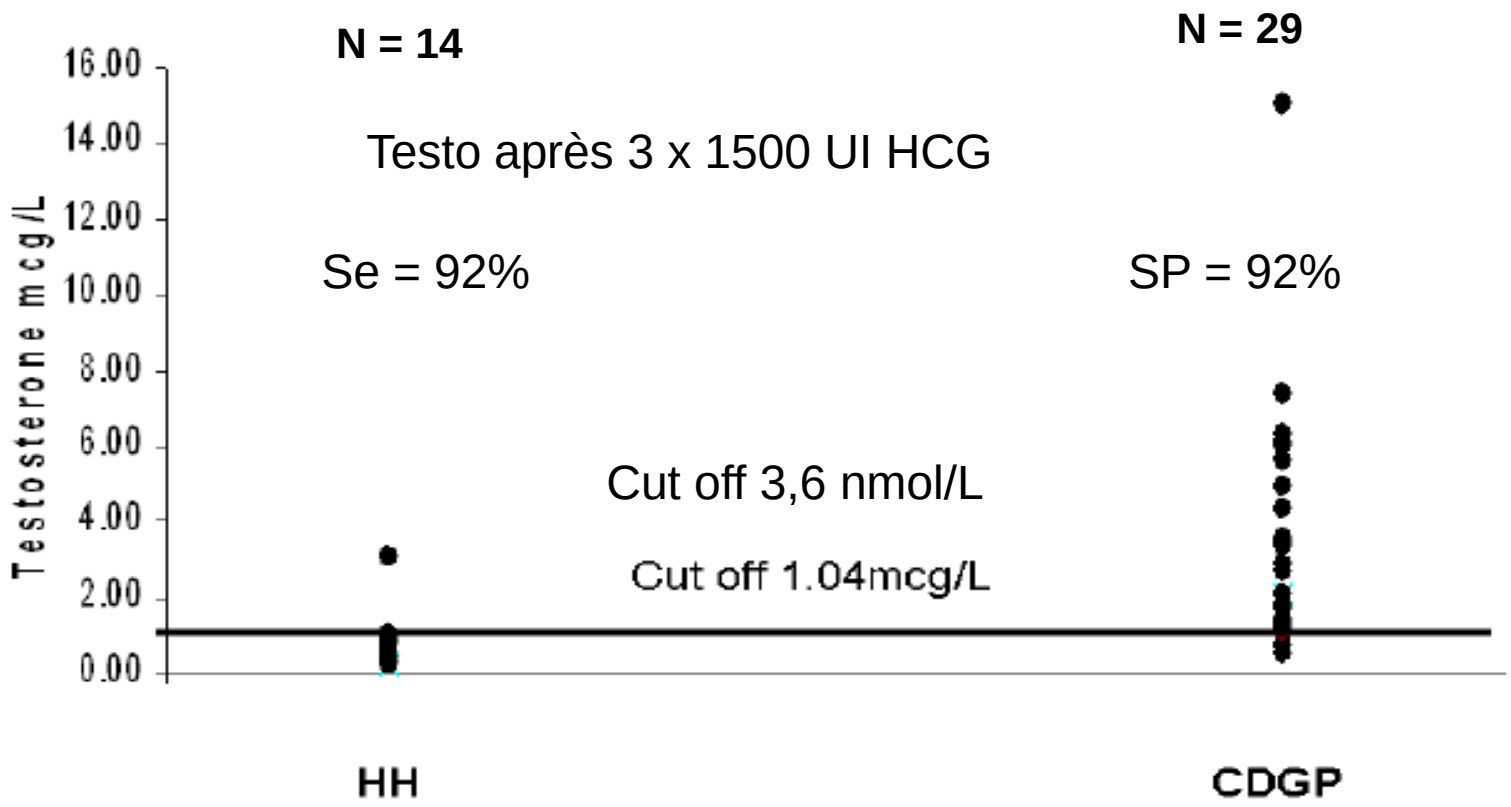
LH et FSH de base

	Se	Sp
LH de base = pas de seuil		
FSH de base au seuil de 0,9UI/L	88%	55%

Segal TY, et al. 2009 J Clin Endocrinol Metab 94:780-785

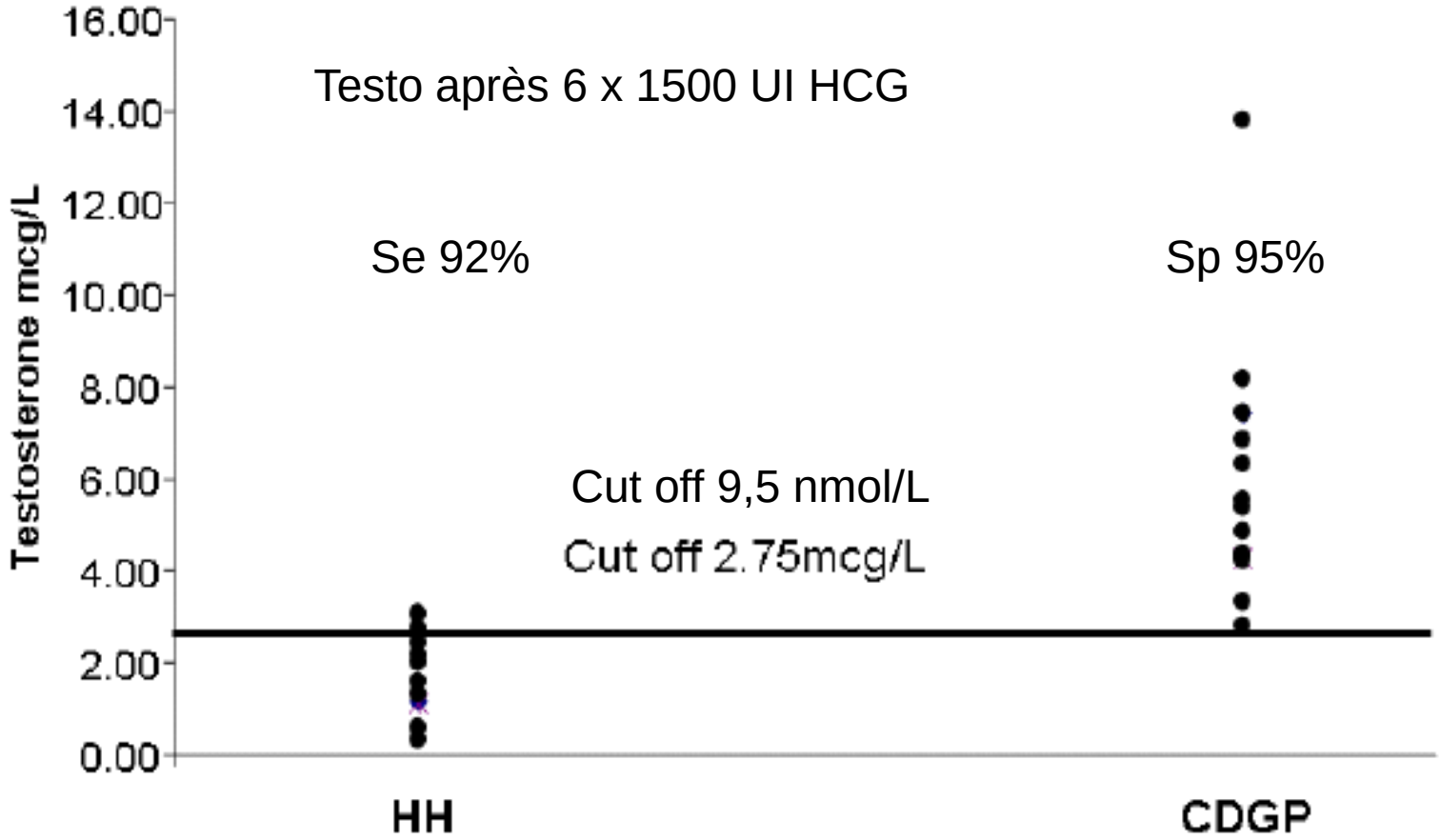
Les tests dynamiques

Testostérone après 3 x 1500 UI HCG



Segal TY, et al. 2009 J Clin Endocrinol Metab 94:780-785

Testostérone après 6 x 1500 UI HCG



Segal TY, et al. 2009 J Clin Endocrinol Metab 94:780-785

LH et FSH après GnRH

	Se	Sp
Pic LH au seuil de 2,8 UI/l	90%	84%
Pic FSH au seuil de 3,7 UI/L	90%	52%

Pas dévaluation en fonction de l'âge osseux

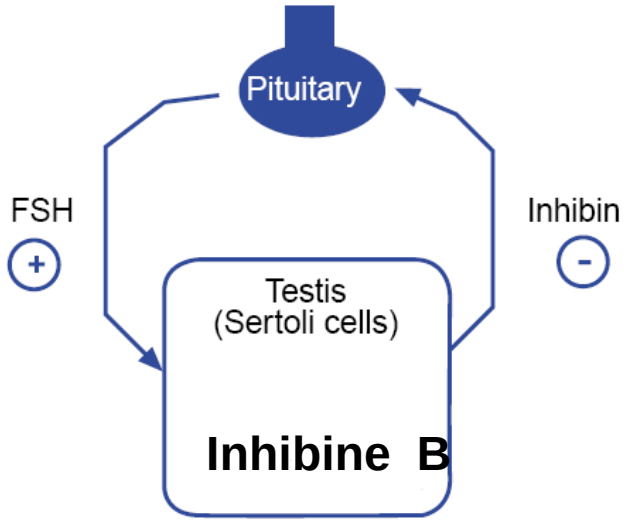
Segal TY, et al. 2009 J Clin Endocrinol Metab 94:780-785

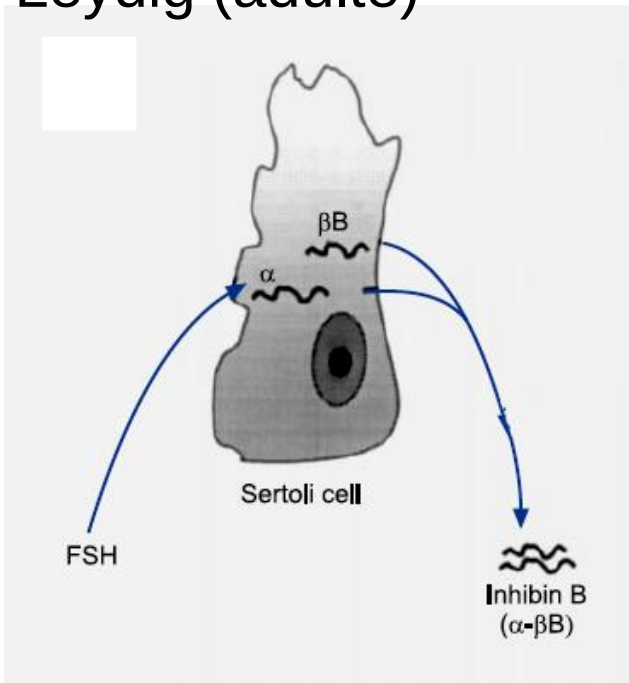
Une mesure de base peut être utile

Inhibine B

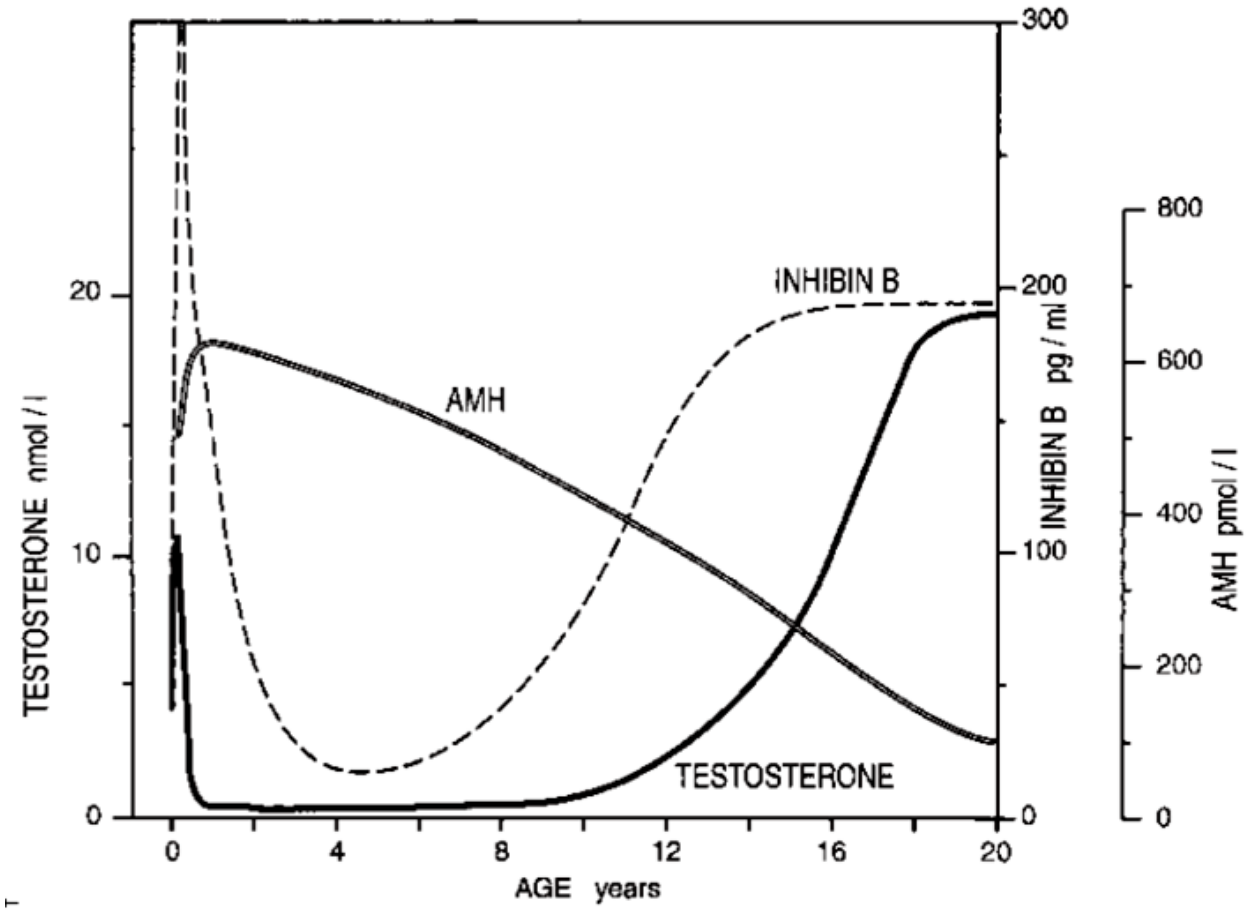
Inhibine B chez l'homme

- Inhibines
  - Inhibine B = origine testiculaire
    - par les cellules de Sertoli (avant la puberté)
    - Par les cellules de Sertoli, Germinales, ± Leydig (adulte)





Concentrations d'Inhibine B (homme)



Lahlou N, Roger M 2004 Inhibin B in pubertal development and pubertal disorders. Seminars in reproductive medicine 22:165-175

Inhibine B discriminante ?

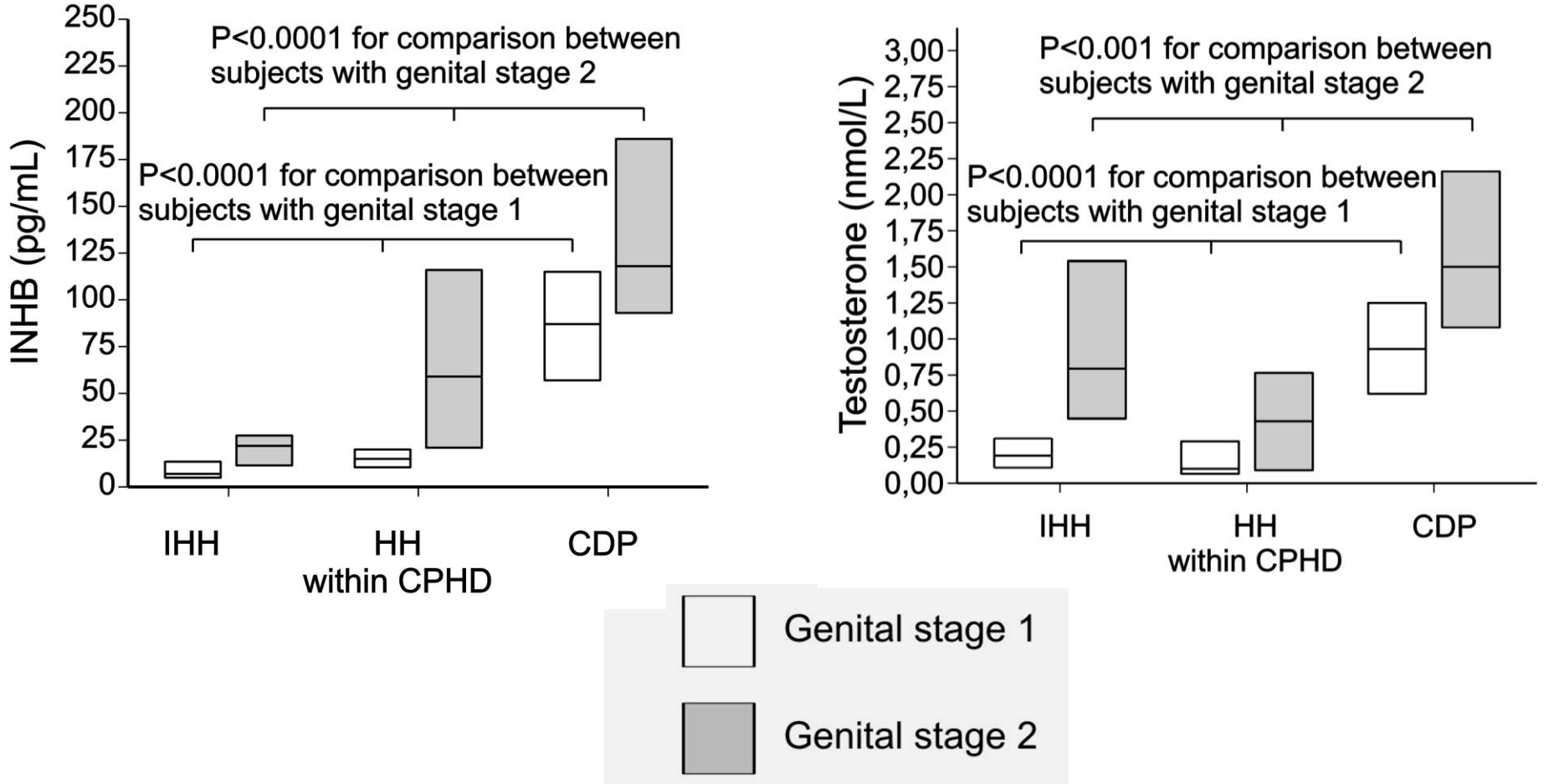
- Age médian 15.4 années (15.0; 16.0)
- (Angers, Saint Vincent de Paul)

51 retards pubertaires simples		**16 déficits gonadotropes idiopathiques**	
Vol Testis < 3 ml	Vol Testis 3-6 ml	Vol Testis < 3 ml	Vol Testis 3-6 ml
23	28	9	7

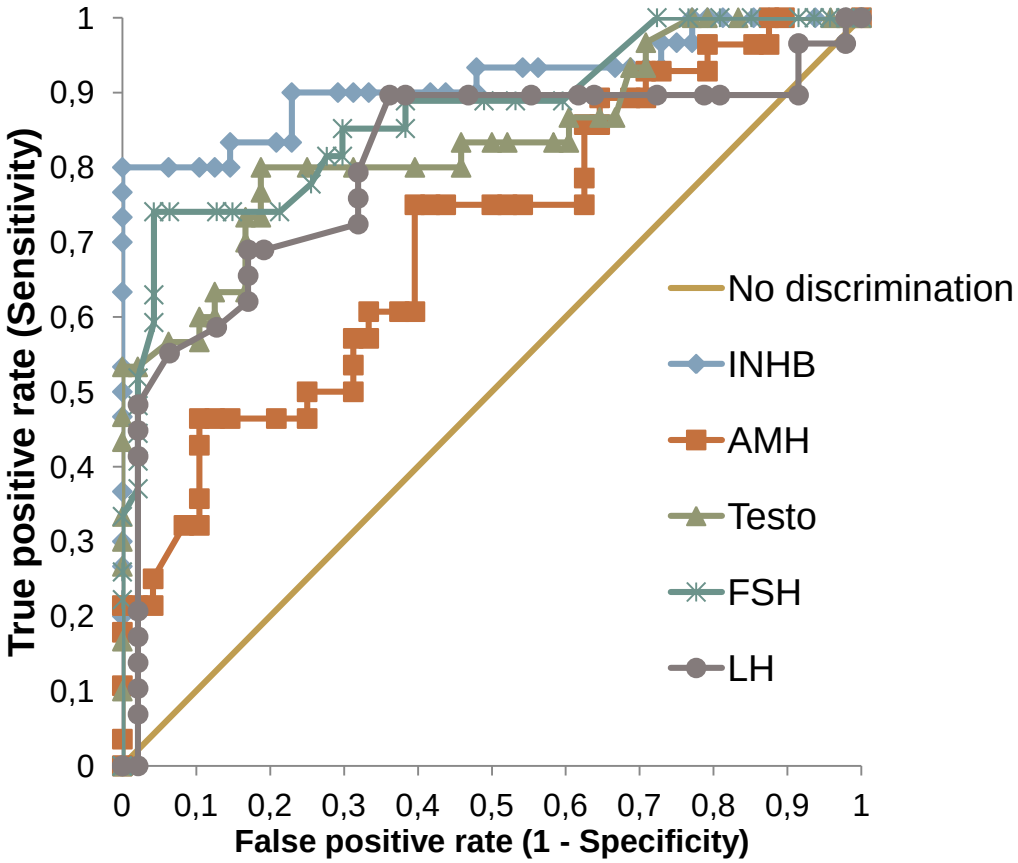
métabolisme, Dr Najiba Lahlou, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris.

- Inhibine B essai sandwich en phase solide (Oxford Bio-Innovation)
- Testostérone RIA (CIS Biointernational, Gif sur Yvette, France)

INHB et T de base : médiane, 25eP, 75eP

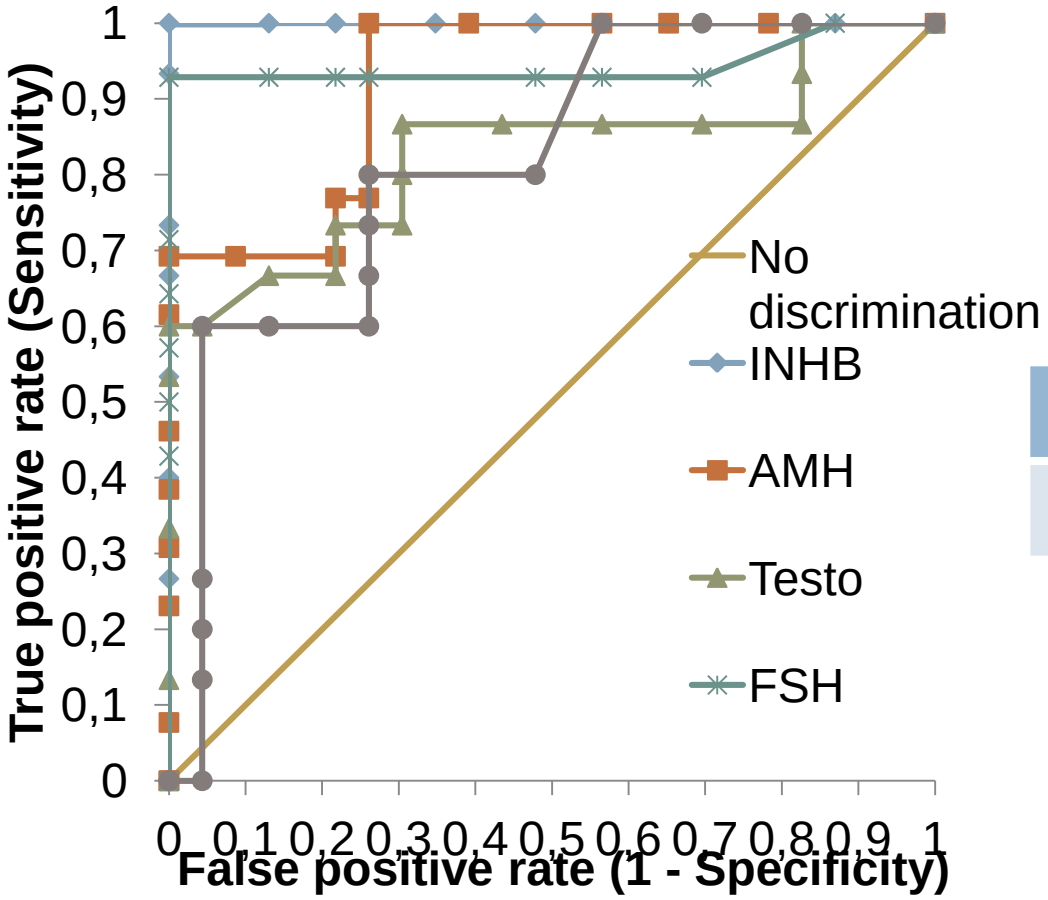


Courbes de ROC et seuils? Cohorte IHH



	Se	Sp
Inh B < 55 pg/mL	83%	86%

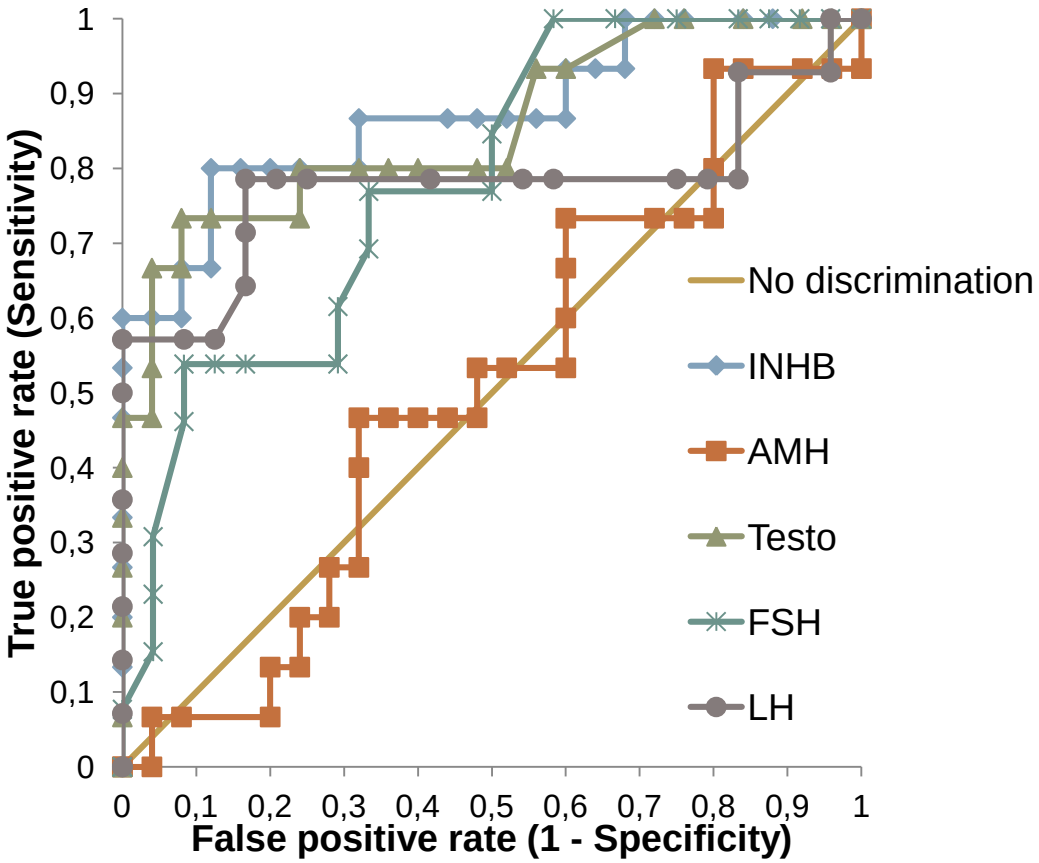
Courbes de ROC et seuils



	Se	Sp
Inh B < 35 pg/mL	100%	100%

Si Volume testiculaire < 3 ml

Courbes de ROC et seuils



	Se	Sp
Inh B < 65 pg/mL	80%	88%

Si Volume testiculaire 3-6 ml

Se et Sp chutent

Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010 95:5225-5232

Les traitements du déficit gonadotrope

Enjeu du Diagnostic de déficit gonadotrope à l'adolescence ? ⇒ Traiter de manière appropriée

- **Enjeux du traitement:**
  - **Limiter les conséquences psychologiques du retard**
  - **Déficit GnRH**
    - **Optimiser la minéralisation osseuse**
    - **Optimiser les chances de fertilité ? TT HCG/HMG ?**

- **Testostérone**
  - Simplicité
  - Pas d'augmentation de volume des testicules

- **HCG-HMG ?**
  - Plus contraignant
  - Augmentation de volume des testiculesFertilité à l'âge adulte?

Le TT précoce améliore la Fertilité ?

- Induction par HCG/rhFSH

N	11	5
Age	13-23 ans	25-30 ans
Vol Testis	8-30 ml après 6 mois	8-14 ml après 2 ans
spermatogenèse	9 mois	24 mois

Zacharin M. ESPE/LWPES New York 2009

Le TT précoce améliore la Fertilité ?

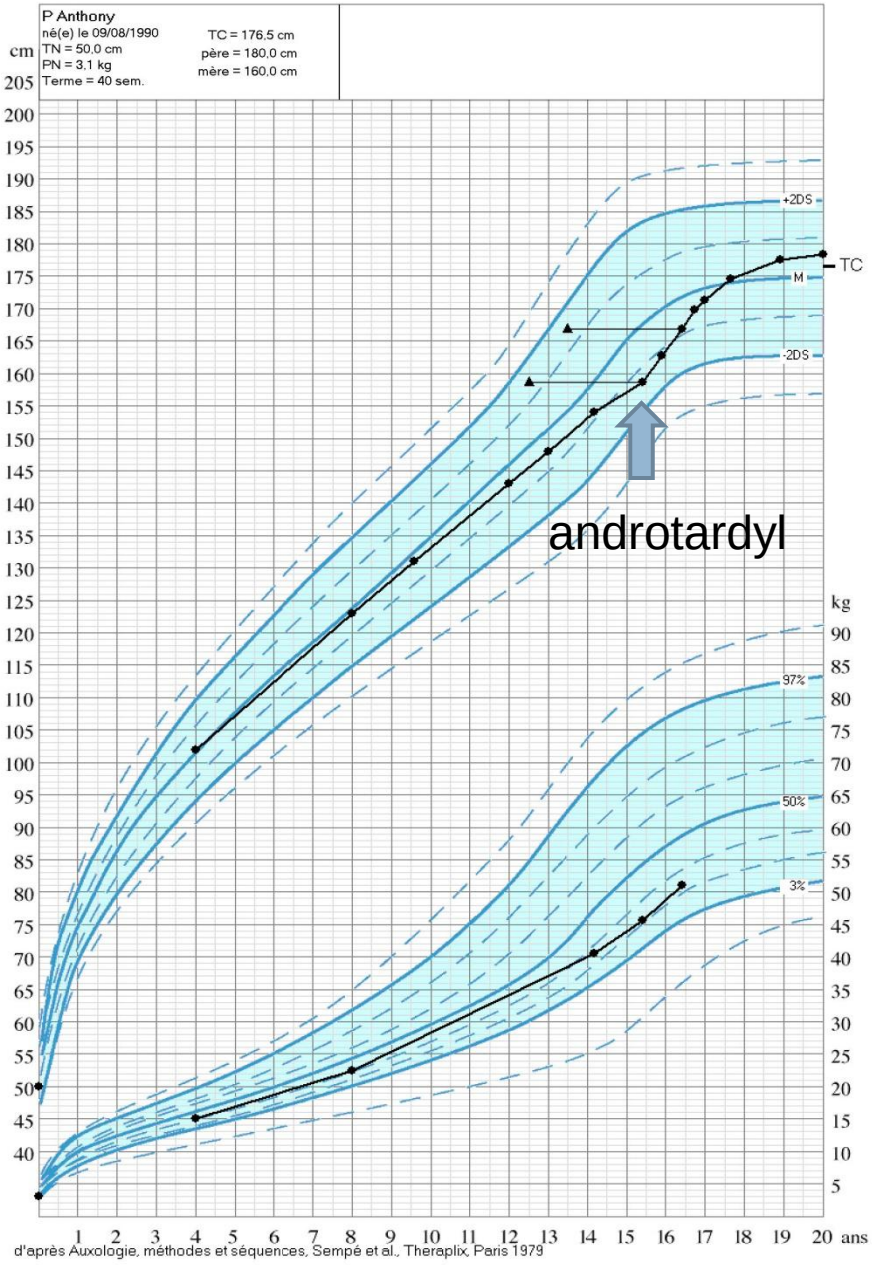
Facteurs prédictifs de fertilité chez l'homme adulte
Volume testiculaire
Cures antérieurs d'HCG-HMG
Absence de TT antérieur par testostérone

Induction of Spermatogenesis and Fertility during Gonadotropin Treatment of Gonadotropin-Deficient Infertile Men: Predictors of Fertility Outcome

Peter Y. Liu, H. W. Gordon Baker, Veena Jayadev, Margaret Zacharin, Ann J. Conway, and David J. Handelsman

J Clin Endocrinol Metab 2009;94 801-808

Les traitements du retard simple



Androtardyl

- 1 cure d'androtardyl
  - 100-200 mg en IM toutes les 3 semaines pendant 3 à 6 mois
- Test diagnostic
  - Si échec : évoque un déficit gonadotrope
- Enjeux du TT si retard simple
  - **Limiter les**

Le traitement par testostérone

- Etudes randomisées

Rosenfeld RG.Pediatrics 1982 **Evaluation à 1 an**	**TT Testosterone** **200 mg IM 4 fois à 3 semaines**	**Observation**
Vitesse de croissance	⇗⇗	
Image de soi	⇗	⇗
Activités « socialisées »	⇗⇗	
Susman EJ. J Pediatr 1998 **Evaluation à 3 mois**	**TT Testosterone** **25 ou 50 mg ou 100 mg/15j IM 3 mois**	Observation
Humeur /Comportement	Id	Id

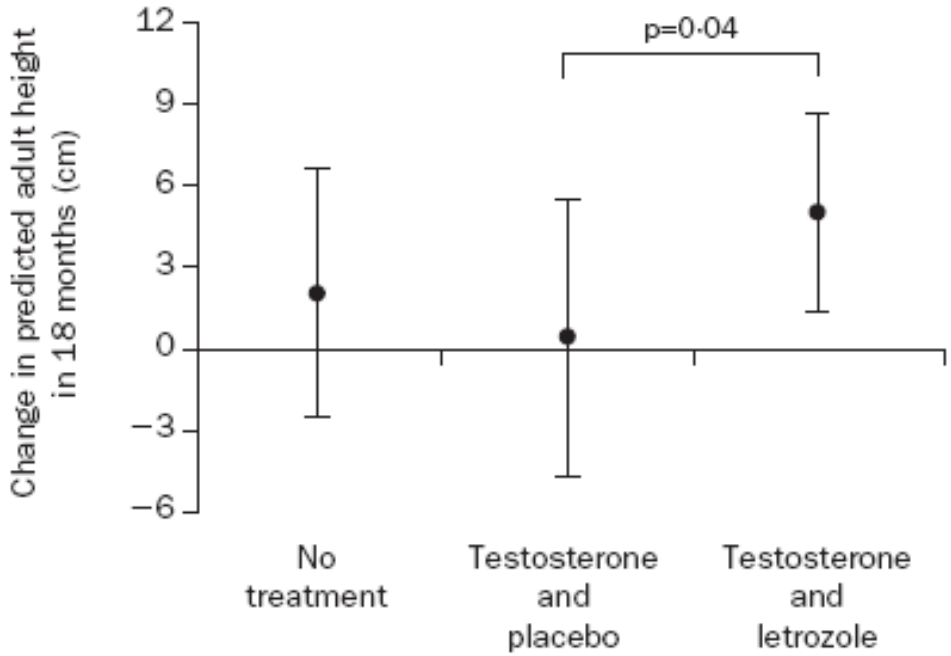
Perception empirique en consultation souvent favorable à condition de donner des doses entraînant un changement physique franc

Le traitement par testostérone

- **Pas d'effet négatif sur la taille**
  - Abstention
  - Androtardyl 50 mg/4 sem
  - Inhibiteur de l'aromatase
    - Pas d'AMM. Utillisation non courante

  en dehors de protocoles

Wickman S, Lancet 2001



- **A l'âge adulte avec sans TT par androtardyl**
  - Pas de déficit de taille (en accord avec T génétique)
  - Pas de déficit de minéralisation (en accord avec T)