

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 162/13

LE RETARD PUBERTAIRE SIMPLE CHEZ LE GARÇON

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/11/2013

PAR
M. KSIOUAR MOHAMED BILAL
Né le 17 Juin 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Retard - Puberté - Garçon - Testostérone - Age osseux

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	= Afro-américaines
AB	= Américaines blanches
Ac	= Anticorps
AC	= Age chronologique
ADN	= Acide désoxyribonucléique
ALS	= Acid labile subunit
AMH	= Hormone anti-müllérienne
AO	= Age osseux
AR	= Androgen receptor
CSHQ	= The Children's Sleep Habits Questionnaire
DAX1	= DNA Sequence driving Adrenal Cortical cell-Specific expression
DDT	= Dichlorodiphényltrichloroéthane
DHT	= Dihydrotestosterone
DPR	= Date des premières règles
DS	= Deviation standard
ER	= Estrogen receptor
FGFR	= Fibroblast growth factor receptor-1
FSH	= Follicle-stimulating Hormone
G	= Développement des organes génitaux externes
GABA	= Acide gamma-aminobutyrique
GABA A	= Récepteur GABA de type A
GAD	= Glutamate decarboxylase
GH	= Growth hormone ou hormone de croissance
GHD	= Déficit en hormone de croissance
GHRH	= GH Releasing Hormone

GnRH	= Gonadotrophine Releasing Hormone
GnRHR	= Gonadotrophine Releasing Hormone receptor
GPR 54	= G protein-coupled receptor 54
HCG	= Hormone gonadotrophine chorionique
HHG	= Hypothalamo-hypophiso-gonadique
Ht	= Height
HTSDS	= Height standard deviation score
IGF1	= Insulin-like Growth Factor I
IGFBP	= IGF Binding Protein
IMC	= Index de masse corporelle
IRM	= Imagerie par résonnance magnétique
KAL 1	= Kallmann gene
LH	= Hormone lutéinisante
LHRH	= Hormone de libération de la lutéinostimuline
LT4	= Tétraiodothyronine libre
MHP	= Méthylphénidate
NFS	= Numération formule sanguine
NMDA	= Acide N-Methyl D-Aspartique
NPY	= Neuropeptide Y
NSE	= Niveau socioéconomique
OGE	= Organes génitaux externes
P	= Pilosité pubienne
PROP 1	= Paired-like homeobox 1
RCCP	= Retard constitutionnel de croissance de puberté
RP	= Retard pubertaire
S	= Déveleppement des seins

SDQ	= Strengths and Difficulties Questionnaires
SF 1	= Steroidogenic factor 1
SHBG	= Sex Hormone-binding globulin ou la globuline se liant aux hormones sexuelles
SNPS	= Single Nucleotide Polymorphism
SRIH	= Somatotropin release inhibiting hormone
T	= Testosterone
TC	= Taille cible
TDAH	= Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TGF- β	= Transforming growth factor beta
TSH	= Thyroid-stimulating Hormone ou Thyréostimuline
VIH	= Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients ayant un (RP) en fonction de leur tranche d'âge au moment de la première consultation

Figure 2 : Répartition des patients en fonction de leurs niveaux socio-économiques

Figure 3 : Répartition des malades en fonction de la taille de leurs pères

Figure 4 : Répartition des malades en fonction de la taille de leurs mères

Figure 5 : Répartition des patients ayant un RP en fonction des antécédents du RP chez leurs parents

Figure 6 : Répartition des patients ayant un RP selon leurs tailles moyennes à la première consultation

Figure 7 : Répartition des malades présentant un RS en fonction de leur taille finale par rapport à leur taille cible en DS

Figure 8 : Répartition des patients ayant un RP selon leurs poids moyens à la première consultation

Figure 9 : Radiographie de la main gauche d'un patient âgé de 16 ans

Figure 10 : Répartition des malades ayant un RP selon la différence AC-AO

Figure 11 : Répartition des malades selon la conduite à tenir thérapeutique

Figure 12 : Courbe de croissance d'un patient suivi dans notre service avec un retard pubertaire ayant bénéficié d'une androgénothérapie

Figure 14 : Illustration permettant de saisir l'effet de dispersion maturative et morphologique lié aux variations de la chronologie pubertaire entre filles et garçons et entre individus de chaque sexe.

Figure 14 : Réactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (axe gonadotrope)

Figure 15 : Facteurs de contrôle de la biosynthèse et sécrétion de GH et d'IGF-1.

Figure 16 : La cinétique de l'activation Gonadotrope « le Yin et le Yang »

Figure 17 : Schéma récapitulant différentes influences auxquelles sont soumis les neurones à GnRH, et impliquées dans le démarrage pubertaire.

Figure 18 : différence de développement des signes pubertaires entre les AA et les BA

Figure 19 : Évolution séculaire de l'âge des premières règles dans 4 pays

Figure 20 : l'âge moyen d'apparition des 1^{ères} règles selon le niveau socio-économique

Figure 21 : Facteurs influençant le signal hypothalamique

Figure 22 : Facteurs génétiques et environnementaux influençant l'âge de la puberté

Figure 23 : Calendrier pubertaire : Les limites de la puberté normale

Figure 24 : Courbes qui soulignent la croissance différenciée, chez l'homme, de la masse générale du corps, la masse neuroencéphalique, la masse du système lymphoïde et la masse des tissus génitaux.

Figure 25 : Vitesse moyenne de la Croissance « taille » chez le garçon selon l'âge

Figure 26 : Vitesse moyenne de la croissance chez la fille

Figure 27 : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) Garçon

Figure 28 : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) Garçon

Figure 29 : Orchidometre de Preder

Figure 30 : Technique de mesure du volume des testicules par l'Orchidomètre de Prader

Figure 31 : Evolution du volume testiculaire en fonction de l'âge du garçon (indiqués chez des garçons suédois)

Figure 32 : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) fille

Figure 33 : Schémas des influences génétiques et environnementales sur l'axe gonadotrope

Figure 34 : Modélisation de la vitesse de croissance selon l'âge

Figure 35 : Courbe de croissance d'un garçon ayant eu un retard pubertaire simple.

Figure 36 : Coupe coronale de 3 mm pondérées T1 en spin-écho, mettant en évidence l'absence des bulbes olfactifs chez un patient dans le cadre du Sd de kallmann.

Figure 37 : Radio du poignet et de la main gauche d'un garçon

Figure 38 : Photo d'un enfant avec un hypogonadisme hypogonadotrope acquis.

Figure 39 : Conduite à tenir devant un retard pubertaire chez le garçon

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Valeurs moyennes des tests biologiques des garçons en RP

Tableau 2 : Valeurs usuelles de la FSH, de la LH et de la testostérone chez le garçon en situation basale ou lors des pics de sécrétion après stimulation par LH-RH

Tableau 3 : Valeurs usuelles de la FSH, de la LH et de l'estradiol chez la fille en situation basale ou lors des pics de sécrétion après stimulation par LH-RH

Tableau 4 : Norme traditionnellement utilisées pour la puberté chez le garçon d'après

Tableau 5 : Normes traditionnellement utilisées pour la puberté chez la fille d'après

Tableau 6 : Arguments en faveur du diagnostic présomptif de retard simple de puberté

Tableau 7 : Les différentes étiologies des hypogonadismes.

Tableau 8 : Avantages et désavantage des différents modes d'administration de la testostérone ou de ses analogues dans une optique de thérapie androgénique substitutive

Tableau 9 : Les concentrations sériques moyennes de la testostérone après injection de différentes doses

Tableau 10 : Différentes modalités de l'androgénothérapie chez les garçons en RP

SOMMAIRE

I. Introduction	12
II. Matériel et méthode	16
III. Résultats	21
A. Description générale	22
1. Description épidémiologique	22
a. Prévalence.....	22
b. Age	22
c. Profil socio-économique	23
d. Motif de consultation	23
e. Origine géographique	23
2. Antécédents	24
a. Antécédents personnels	24
i. Grossesse	24
ii. Antécédent d'anomalie des OGE	24
iii. Autres	24
b. Antécédents familiaux	24
i. Consanguinité	24
ii. Taille des parents	24
iii. Taille des frères et sœurs.....	26
iv. Age pubertaire de parents.....	26
v. Age pubertaire des frères et sœurs	27
vi. Retard pubertaire dans la famille	27
vii. Autres.....	27
3. Etude clinique.....	28
a. Taille à la première consultation	28

b. Taille cible génétique	29
c. Poids à la première consultation	30
d. Examen des OGE.....	30
e. Stade pubertaire.....	30
f. Examen somatique complet	30
4. Etude paraclinique.....	31
a. Biologie	31
b. Radiologie.....	33
i. Age osseux	33
ii. IRM Hypothalamo-hypophysaire	35
5. Attitude thérapeutique.....	35
6. Evolution.....	36
IV. Discussion	38
La puberté normale.....	39
A. Définition de la puberté	39
B. Biologie et physiologie de la puberté	40
C. Mécanismes neurohormonaux de la puberté	41
D. Rôle de GH et IGF1 dans la poussée de croissance pubertaire	42
E. Autres facteurs contrôlent également le démarrage de la puberté	43
1. Cinétique de l'activation Gonadotrope « le Yin et le Yang».....	43
2. Afférences nerveuses aux neurones à GnRH.....	44
F. Age pubertaire normal.....	46
G. Évolution séculaire de l'âge de la puberté	48
v Facteurs impliqués dans les variations de l'âge pubertaire	49
i. Conditions socioéconomiques	49
ii. Facteurs génétiques	50

iii. Nutrition	51
iv. Croissance précoce	52
v. Stress	52
vi. Entraînement sportif intensif	52
vii. Exposition à des produits chimiques de type perturbateurs endocriniens	53
viii. Autres facteurs	53
H. Dynamique pubertaire différentielle selon le sexe	55
I. Manifestations cliniques de la puberté	57
1. Premiers signes cliniques.....	57
2. Poussée de croissance	59
3. Biomorphisme de la puberté	62
4. Stades pubertaires.....	62
i. Classification de Tanner garçon	63
ii. L'orchidométrie de Prader	64
iii. Stades de Tanner filles	66
J. <i>Avatars pubertaires courants</i>	68
1. Odeur corporelle	68
2. Modifications cutanées	68
3. Pilosité	68
4. Gynécomastie.....	69
5. Varicocèle	69
6. Irrégularité des cycles menstruels.....	69
7. Dysménorrhée.....	69
K. Aspect psychologique de la puberté et adolescence.....	70
1. Corps en chantier	70

2. Pas de véritable adolescence sans puberté	71
Retard pubertaire	73
A. Définition du retard pubertaire	73
B. Épidémiologie	73
C. Physiopathologie	74
D. Facteurs génétiques	76
E. Retard pubertaire, Croissance et axe somatotrope	77
F. Retard pubertaire Maturation squelettique et minéralisation.....	80
1. Adrénarchie.....	80
2. Gonadarchie	81
G. Diagnostic positif	81
1. Clinique	81
2. Examens complémentaires	84
a. Examens complémentaires de première intention	84
b. Examens de deuxième intention	88
c. Valeur diagnostique de l'utilisation de la testostérone chez les garçons présentant un retard pubertaire	88
H. Diagnostics différentiels des retards pubertaires	89
I. Prise en charge thérapeutique	96
1. Dans les retards physiologiques	96
2. Dans les retards pathologiques ou les impubérismes	98
Conclusion	101
Résumé	103
Bibliographie	108

INTRODUCTION

« Mais l'homme en général n'est pas fait pour rester toujours dans l'enfance. Il en sort au temps prescrit par la nature et ce moment de crise, bien qu'assez court, a de longues influences » (J.-J. Rousseau, l'Emile, livre IV, 1762).

La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux, affectifs qui caractérisent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte aboutissant à la fonction de reproduction [1].

Cette série de changements étalée sur plusieurs années se caractérise sur le plan auxologique par une poussée de croissance étroitement contemporaine de l'apparition des caractères sexuels secondaires.

La maturation pubertaire est contrôlée par des facteurs neuroendocriniens et endocriniens. Le déclenchement de la puberté est caractérisé par la réactivation de la fonction gonadotrope après la période de quiescence de cette fonction en post natal et tout au long de l'enfance. [2]

RETARD PUBERTAIRE SIMPLE DU GARÇON

Le retard pubertaire du garçon est défini par l'absence de développement des caractères sexuels au-delà de l'âge de 14 ans, soit un âge supérieur à +2 déviations standards au dessus de l'âge moyen de démarrage pubertaire. Il correspond plus précisément à l'absence d'augmentation du volume testiculaire (longueur testiculaire < 25 mm ou volume < 4 ml) au-delà de 14 ans. L'absence de développement pubertaire complet 4 ans après le début de la puberté est également assimilable à un retard de puberté. [3]

Le défaut de maturation des caractères sexuels et de développement musculaire, l'absence d'accélération de la vitesse de croissance normalement associée à la puberté, entraînent la persistance d'un aspect infantile. La mauvaise perception psychologique du retard pubertaire, la petite taille et le sentiment d'infériorité qui l'accompagne, sont les raisons amenant le plus souvent l'adolescent à consulter. Les sujets consultant pour retard pubertaire sont des garçons dans 60 % des cas.

Le retard pubertaire simple (idiopathique) est un extrême du développement pubertaire normal. C'est la cause la plus fréquente des retards pubertaires, puisqu'il correspond aux 2,5% des sujets qui déclenchent leur puberté après 14 ans chez le garçon, ou 13 ans chez la fille.

Le défi sera de distinguer le retard " simple " qui est une forme extrême de la normale, d'un hypogonadisme qui peut être associé à une cause organique éventuellement sévère [4,5,6,7]

LES OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL

- Décrire les aspects cliniques, auxologiques et thérapeutiques des garçons présentant un retard pubertaire simple.
- Définir les critères pour différencier entre les formes de retard pubertaire simple et les autres hypogonadismes.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, rétro et prospective de tous les enfants suivis au service de pédiatrie et en consultation d'endocrinologie pédiatrique (CHU HASSAN II de Fès), durant une période de 3 ans allant du juillet 2010 jusqu'au Juin 2013.

L'étude a inclus les enfants suivis à l'hôpital de jour et en consultation d'endocrinologie au service de pédiatrie pour absence de développement pubertaire à un âge supérieur à 14 ans, diagnostiqués comme RP simple après avoir écarté les autres étiologies du RP.

L'ensemble des données anamnestiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies sur une fiche d'exploitation qui inclut :

FICHE D'EXPLOITATION DU RETARD PUBERTAIRE

CHEZ LE GARÇON

Date de consultation :

Identité :

Nom et Prénom :	IP :
Date de naissance :	Mutualiste :
Adresse :	

Motif de consultation :

Antécédents :

Personnels :

- Déroulement de la grossesse :

 Suivie : oui ☐ ☐

 Incidents :

 -Lesquels:

- Accouchement :

 Médicalisé ☐ A domicile ☐

 Eutocique ☐ Dystocique ☐

- Terme à la naissance :

- Mensurations à la naissance :

 Poids : taille : PC :

- Antécédent d'anomalie des OGE : oui ☐ non ☐

-Antécédents de maladie générale associée, des troubles fonctionnels (céphalées, diarrhée, anosmie) :

-Autres :

Familiaux :

-Consanguinité : oui ☐ non ☐

-Taille du père :

-Age de la puberté du père :

-Taille de la mère :

-Age de la puberté de la mère :

-Taille des frères :

-Age de la puberté des frères :

-Taille des sœurs :

-Age de la puberté des sœurs :

-Histoire d'infertilité et /ou d'anosmie chez le ascendants ou les aînés :

Examen clinique :

- Poids :

-Taille :

- Stade pubertaire :

_ longueur et largeur des testicules :

-Droite :

-Gauche :

_ longueur et largeur de la verge :

_ Pilosité pubienne et axillaire :

-IMC (index de masse corporel) :

-Gynécomastie : oui ☐ non ☐

- Examen somatique complet :

Examens paracliniques :

Biologiques :

- Testostéronémie :
- FSH plasmatique :
- LH plasmatique :
- T4 libre :
- TSH :
- IGF1 :
- Test de stimulation de GH :
- Anticorps antigliadine/endomysium/antitranglutaminase :
- NFS :

Radiologiques :

- Age osseux :
- IRM Hypothalamo-hypophysaire :

Attitude thérapeutique :

Suivi et évolution:

RESULTATS

A. Résultats de l'étude descriptive :

1. Données épidémiologiques :

Nous avons récolté (N= 12) patients répondant aux critères d'inclusion.

a) Prévalence :

Le retard pubertaire représente 8 % de l'ensemble des retards staturaux. Ce dernier représente 31% de l'activité de l'hôpital du jour et de la consultation d'endocrinologie du service de pédiatrie CHU HASSAN II.

Le sex-ratio (M/F) est de 1,6

b) Age au moment de la première consultation :

L'âge de nos malades à la première consultation varie entre 14 ans et 18 ans avec une moyenne de 15 ans.



Figure 1 : Répartition des patients ayant un (RP) en fonction de leur tranche d'âge au moment de la première consultation

c) Profil socio-économique :

Dans notre étude 75% (9 patients) des patients avaient un bas niveau socioéconomique, 8% (1 patient) avaient un moyen niveau socio-économique, alors que les patients issus d'un niveau socio-économique aisé représentaient 17% (2 patients).



Figure 2 : Répartition des patients en fonction de leurs niveaux socio-économiques

d) Motif de consultation :

Tous nos malades ont consulté pour un seul motif, qui est la petite taille.

e) Origine géographique :

Nos malades proviennent de provinces différentes, sans prédominance régionale notable, avec 91,5% (11 patients) issus du milieu urbain

2. Antécédents :

a) Personnels :

i. Grossesse:

- Déroulement :

Dans notre étude 91,5% des grossesses ont été suivies, et aucun incident n'a été rapporté selon l'interrogatoire.

- Accouchement :

Tous les accouchements étaient médicalisés et eutociques.

- Terme à la naissance :

Un seul patient est né à 36 SA

- Mensurations à la naissance :

Le Poids moyen à la naissance était de 3,80 Kg avec des extrêmes de 2,8 Kg et 4,5 Kg.

ii. Antécédent d'anomalie des OGE :

Aucun antécédent de suivi pour une anomalie des OGE, notamment pas de micropénis, ni cryptorchidie, ni hypospadias.

iii. Autres :

- Un patient est suivi pour Asthme équilibré sous corticoïdes inhalée.
- Pas de notion de maladie chronique ou d'anosmie.

b) Familiaux :

i. consanguinité :

17% (2 patients) des malades avait la notion de consanguinité du 2^{ème} degré.

ii. Taille des parents :

La taille moyenne des pères est de 168 cm avec des extrêmes allant de 150 cm à 183 cm

La taille moyenne des mères est de 157 cm avec des extrêmes allant de 146 cm à 172 cm.

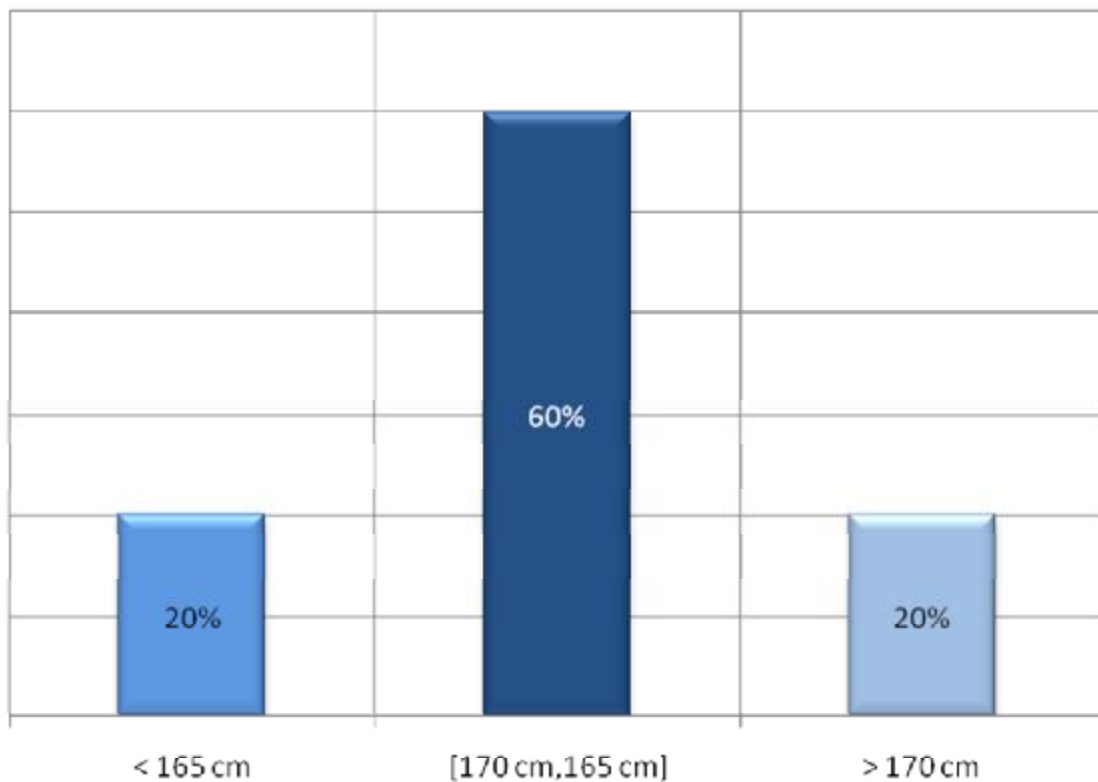


Figure 3 : Répartition des malades en fonction de la taille de leurs pères

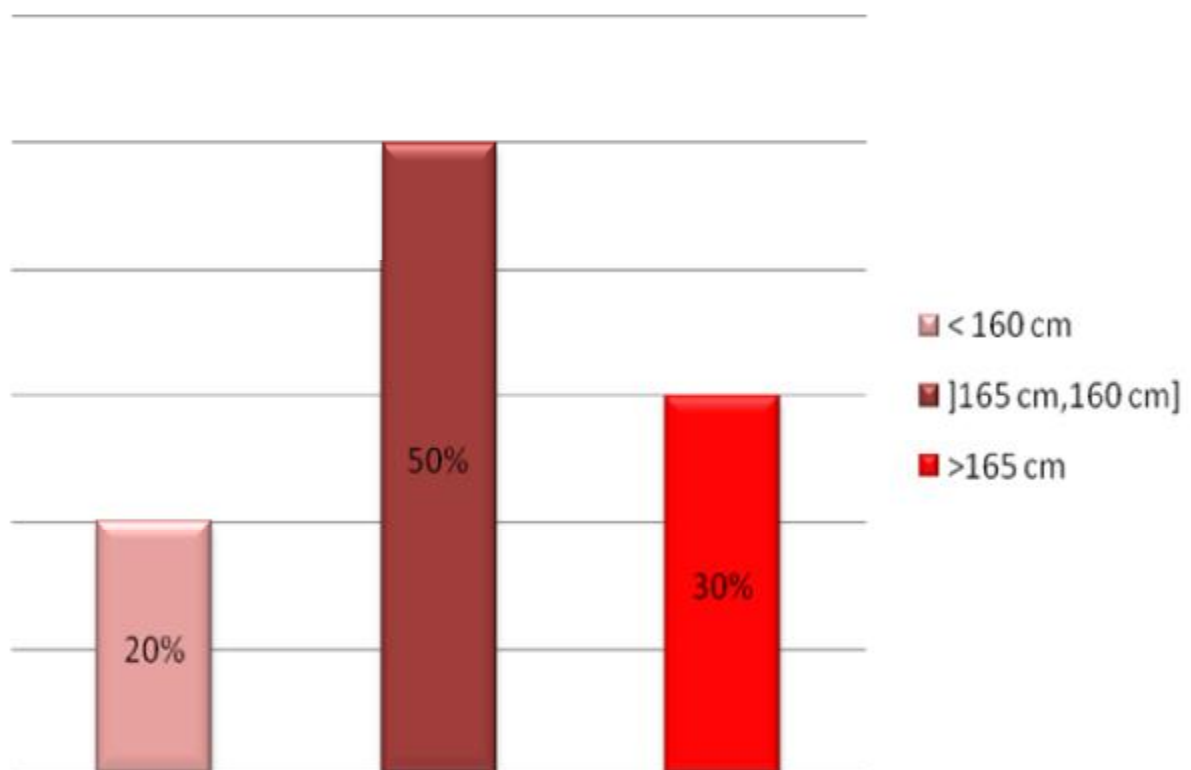


Figure 4 : Répartition des malades en fonction de la taille de leurs mères

iii. Taille des frères et sœurs :

La taille moyenne des frères (2 frères) est de 176 cm avec des extrêmes allant de 170 cm à 189 cm

La taille moyenne des sœurs (3 sœurs) est de 165 cm avec des extrêmes allant de 160 cm à 171 cm.

iv. Age pubertaire des parents :

L'âge de la puberté du père était imprécis chez 3 patients

L'âge pubertaire moyen des pères est de 14,7 ans avec des extrêmes allant de 13 à 16 ans.

L'âge pubertaire moyen calculé chez toutes les mères, est de 14 ans avec des extrêmes allant de 12 à 16 ans.

Un retard pubertaire chez les parents a été retrouvé chez 59% (14 parents) :

- Les 2 parents chez 4 patients
- Le père seul chez 2 patients
- La mère seule chez 4 patients

Figure 5 : Répartition des patients ayant un RP en fonction des antécédents du RP
chez leurs parents

v. Age pubertaire des frères est sœurs :

- L'âge pubertaire moyen des frères est de 14,3 ans avec des extrêmes allant de 14 à 16 ans.
- L'âge pubertaire moyen des sœurs est de 13,2 ans avec des extrêmes allant de 13 à 14 ans.
- 2 patients avaient un frère ayant un RP, 1 patient avait une sœur ayant dans les antécédents un RP.

vi. Retard pubertaire dans la famille :

- Au total, 59% de nos patients avaient un antécédent familial de retard pubertaire

vii. Autres :

- Pas d'histoire familiale d'infertilité et/ou d'anosmie

3. Etude clinique :

a) Taille :

- La taille moyenne de nos patients à la première consultation variait entre -4 DS et -1,5 DS avec une moyenne de -2,7 DS.



Figure 6 : Répartition des patients ayant un RP selon leurs tailles moyennes à la première consultation

b) Taille cible génétique :

- La taille cible des patients était calculée selon la formule suivante :
$$TC = (Taille\ du\ père + Taille\ de\ la\ mère + 13) / 2$$
 avec un intervalle de $\pm 8,5\text{ cm}$
- La taille génétique n'a pas été calculée chez 16% de nos malades (2 patients) par difficulté d'obtention de la taille exacte des 2 parents.
- La moyenne des déviations standards des tailles des malades prédites à leur âge adulte par rapport à leur taille génétique est de -2,5 DS avec des extrêmes allant de -5 DS et -1 DS.
- Le pic de fréquence se situe entre -3 DS et -4 DS avec 40%.

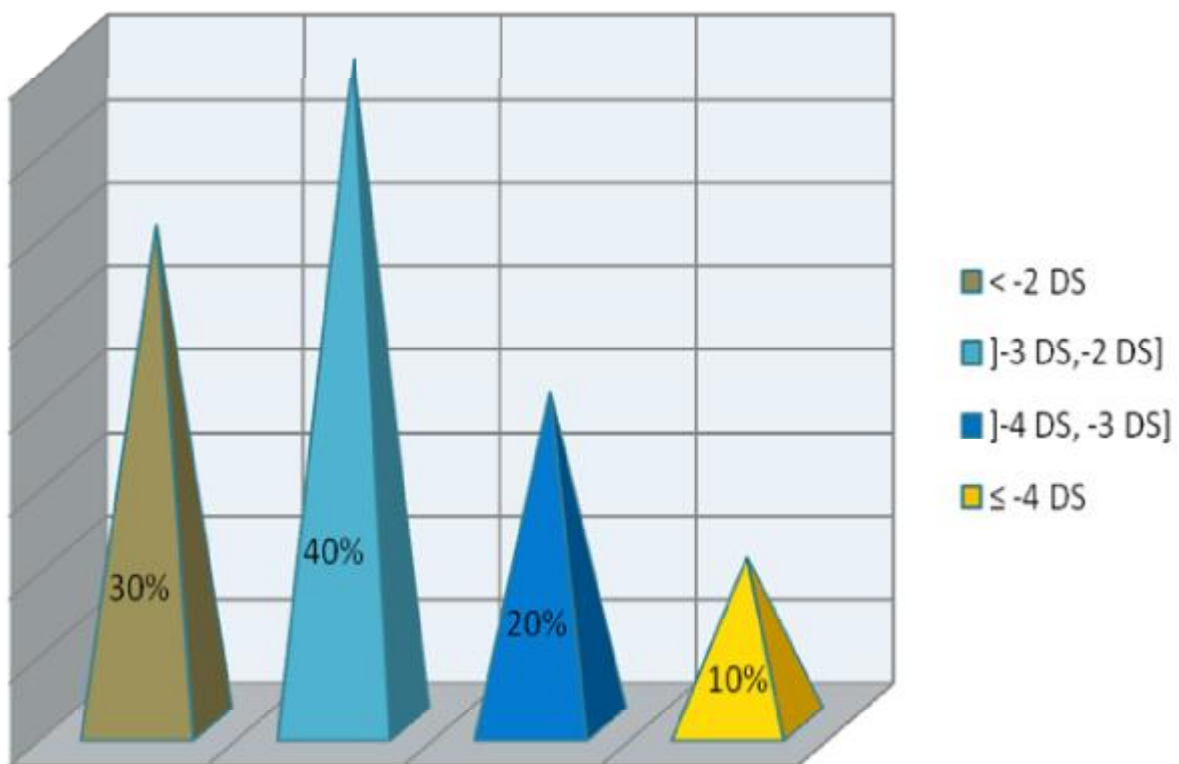


Figure 7 : Répartition des malades présentant un RS en fonction de leur taille finale par rapport à leur taille cible en DS

c) poids :

- Le poids moyen des patients au moment de la première consultation variait entre -4 DS et -1 DS avec une moyenne de -2,3 DS

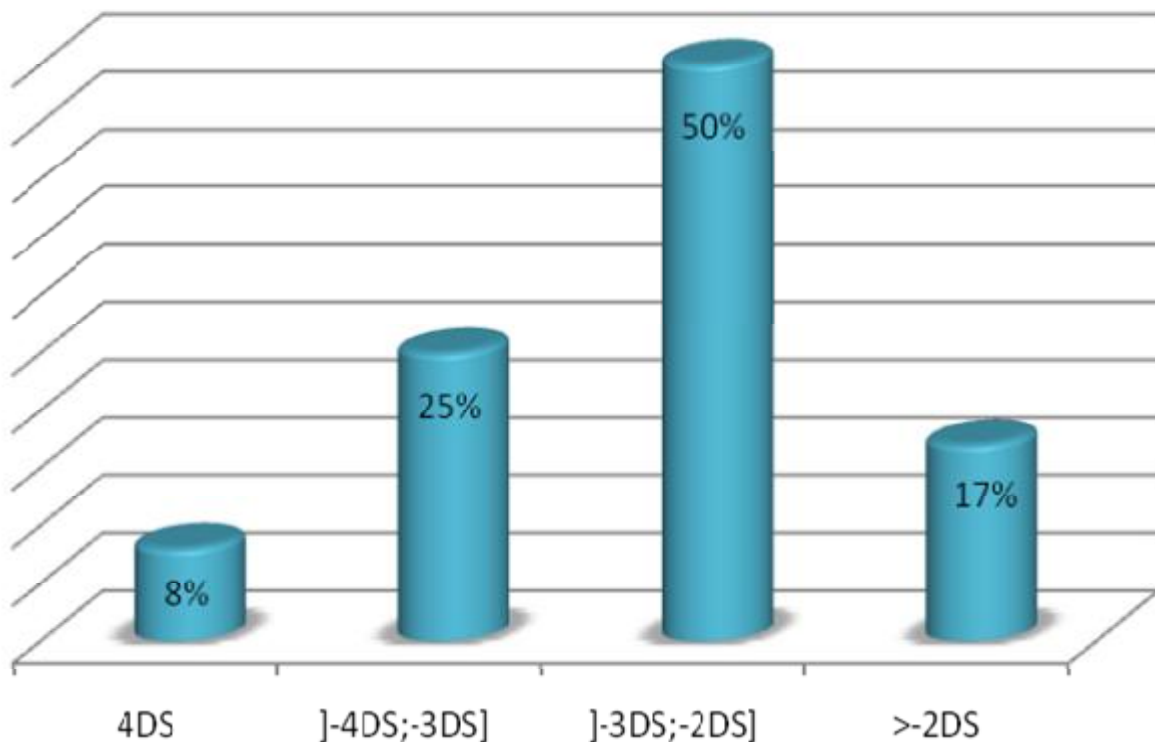


Figure 8 : Répartition des patients ayant un RP selon leurs poids moyens à la première consultation

d) Examen des OGE :

Aucune anomalie des OGE n'a été rapportée dans notre étude, Pas de micropénis, pas de cryptorchidie et pas d'hypospadias.

e) Le stade pubertaire :

- Tous les patients étaient au stade 1 selon Tanner, c'est-à-dire pré pubères au moment de la première consultation.

f) Examen somatique complet :

- Présence de quelques râles sibilants chez le malade asthmatique.
- le reste de l'examen somatique est sans particularité chez tous nos malades.

4. Examens paracliniques :

a) Biologiques:

Tableau 1 : Valeurs moyennes des tests biologiques des garçons en RP

Paramètres	Valeurs Moyennes	Valeurs Normales pour l'âge
Testostéronémie	0,43 µg/l	De 0,50 à 5,00 µg/l
TSH	1,097 µUI/ml	De 0,15 à 4,9 µU/ml
FSH plasmatique	1,45 mUI/ml	Inferieure à 3 mUI/ml
LH plasmatique	0,6 mU/L	inférieure à 1 mUI/
T4 libre	1,19 ng/dl	De 0,77 à 1,77 ng/dl
Test de stimulation de GH	Pic du GH = 8,33 ng/ml	. Déficit partiel : pic entre 5 et 10 ng/ml . Déficit complet : pic < 5 ng/ml
IGF1*	inférieur à sa limite inférieure pour l'âge dans 25% des cas	.11 à 15 ans : 111 à 996 ng/ml • 16 à 20 ans : 127 à 903 ng/ml
Sérologie cœliaque	Négative chez tous les patients	
Bilan biologique général	NFS sans anomalie Fonction rénale correcte Bilan phosphocalcique normal	

*En cas de retard pubertaire. Pour l'IGF1 il faudra préférer des valeurs normales, non pas en fonction de l'âge, mais en fonction des stades pubertaires et/ou de l'âge osseux. Après la puberté, les concentrations diminuent, d'abord rapidement, puis plus progressivement (10 à 15% par décennie)

i. Test de stimulation à l'insuline :

Réalisé chez 5 patients, la valeur moyenne du pic du GH était de 8,33 ng/ml avec des extrêmes entre 7 ng/ml et 11,17 ng/ml, 4 parmi ces 5 patients avaient un déficit partiel en GH.

ii. IGF1 :

- L'IGF 1 était réalisé chez tout les malades, et revenu inférieur à sa limite inférieure pour l'âge dans 25% des cas

iii. Testostéronémie :

- La valeur normale de la testostéronémie chez l'homme entre 10 ans et 20 ans se situe entre 0,50 et 5,00 µg/l.
- Réalisée chez 9 patients, elle était normale chez 1 malade et inférieure chez le reste avec une moyenne de 0,43 µg/l.

iv. TSH :

- Sa valeur normale est entre 0.15 et 4.9 µU/ml.
- Réalisé chez 9 patients, aucune valeur de la TSH n'a était en dessous de la normale, avec une moyenne de 1,097 µUL/ml

v. T4 libre ou FT4 :

- Les valeurs normales sont de 0.77 à 1,77 ng/dl
- La T4 libre a était réaliser chez 10 patients, aucune anomalie n'a était rapporté dans notre étude, avec une moyenne de 1,19 ng/dl.

vi. Ac antitranglutaminase :

- Réalisé chez 75% des malades, les résultats ont était toujours négatifs avec une moyenne de <9,18 RU/ml.

vii. La numération formule sanguine (NFS):

- Réalisée chez tous nos malades, aucune anomalie n'a était détectée

viii. FSH :

- Avant la puberté le taux normal est de moins de 3 mUI/ml , à l'âge adulte, il se situe entre 1 et 5 mUI/ml.
- Réalisé chez 7 patients, 6 parmi eux présentaient une valeur inférieure ou à la limite inférieure de la normale, l'autre patient avait une valeur normale de 2,80 mUI/ml.

ix. LH :

- Avant la puberté, les valeurs sont inférieures à 1 mUI/L.
- Réalisé chez 7 patients, aucune anomalie n'a été rapportée.

b) Radiologique :

i. l'âge osseux :

- Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été réalisée chez tous nos malades et interprétée selon la méthode de lecture de GREULICH et PYLE.
- La moyenne des âges osseux retrouvée est de 12,5 ans avec des extrêmes entre 10 et 13 ans.
- La différence AC-AO varie de 1 an à 5 ans avec une moyenne de 2 ans et 7 mois. 75% de nos malades avaient une différence AC-AO supérieure à 2 ans.



Figure 9 : Radiographie de la main gauche d'un patient âgé de 16 ans (l'âge osseux correspond à 13 ans)

Figure 10 : Répartition des malades ayant un RP selon la différence AC-AO

ii. IRM hypothalamo-hypophysaire :

- L'IRM a été réalisé chez 33% (4 malades) des patients, aucune anomalie n'a été rapporté dans notre étude.

5. L'attitude thérapeutique :

La conduite à tenir était, en fonction de la sévérité du retard pubertaire ou du retentissement psychologique sur l'enfant, soit la surveillance et le suivi de l'évolution de leur taille, poids, organes génitaux externes et âge osseux de 3 à 6 mois, soit l'administration de l'hormonothérapie 'Enanthate de testostérone ' d'emblée.

- La surveillance et le suivi seul était la conduite devant 42% des malades (5 patients) avec une évolution favorable en ce qui concerne la taille et la maturité pubertaire.
- L'administration des androgènes après une période de surveillance était la conduite devant 50% des malades (6 patients) soit pour la faible évolution de la taille, soit pour gène des patients.
- L'administration des androgènes dès la première consultation était la conduite thérapeutique pour 1 seul malade, vu la sévérité du retard pubertaire.
- 5 patients ont bénéficié d'une deuxième ou d'une troisième cure d'androgène ce qui représente 42% de nos malades.

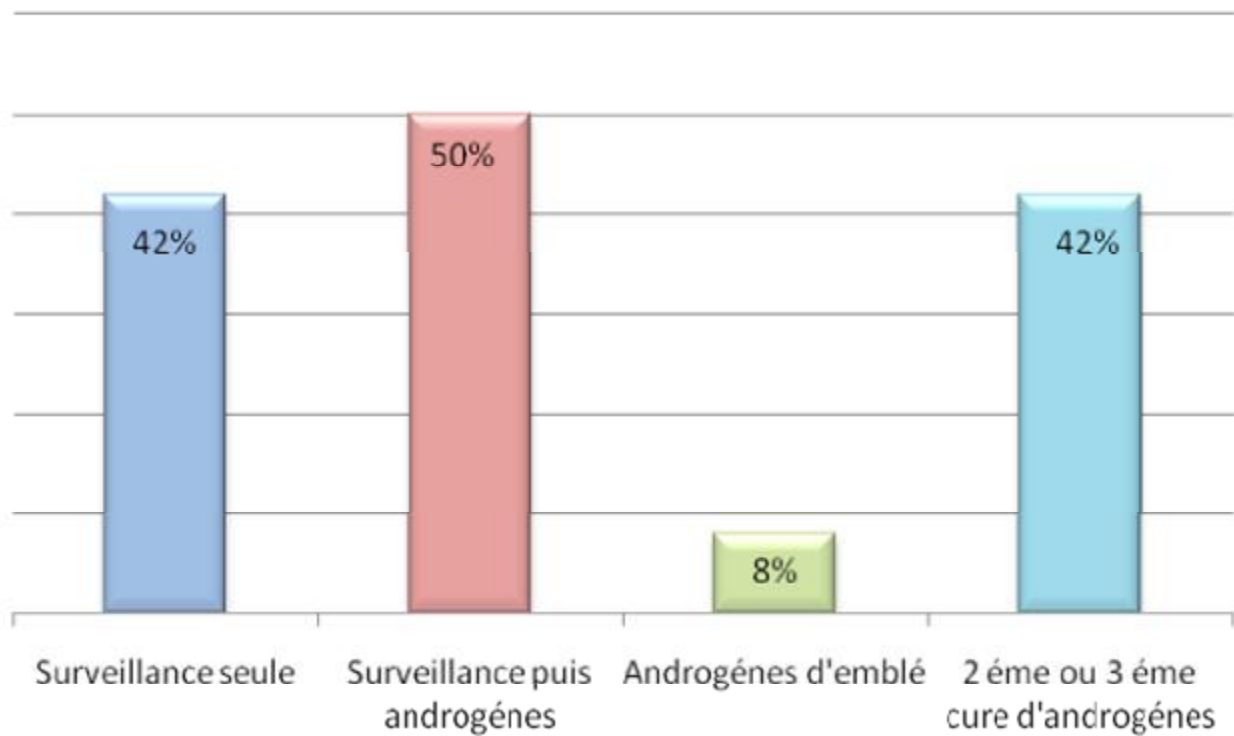


Figure 11 : Répartition des malades selon la conduite à tenir thérapeutique

6. Evolution :

- Tous nos patients ont bénéficié d'un suivi régulier, ils ont tous eu une nette amélioration en ce qui concerne la taille et la maturité pubertaire, 58 % des patients (7 malades) ont atteint la taille cible, les autres sont en cours d'évolution,
- Le gain statural maximal pour les patients sous traitement est de 10cm/an.
- Le gain statural maximal pour les patients sous surveillance seule est de 7,5 cm/an.
- 83% de nos patients ont eu une nette amélioration des signes pubertaires (OGE et pilosité pubienne), 58 % de nos malades ont atteint le stade G4, 25% sont au stade G3, les autres patients viennent de commencer le traitement.

- La figure suivante montre la courbe de croissance d'un garçon de notre étude avec un RP simple ayant bénéficié d'une androgénothérapie. Figure 12

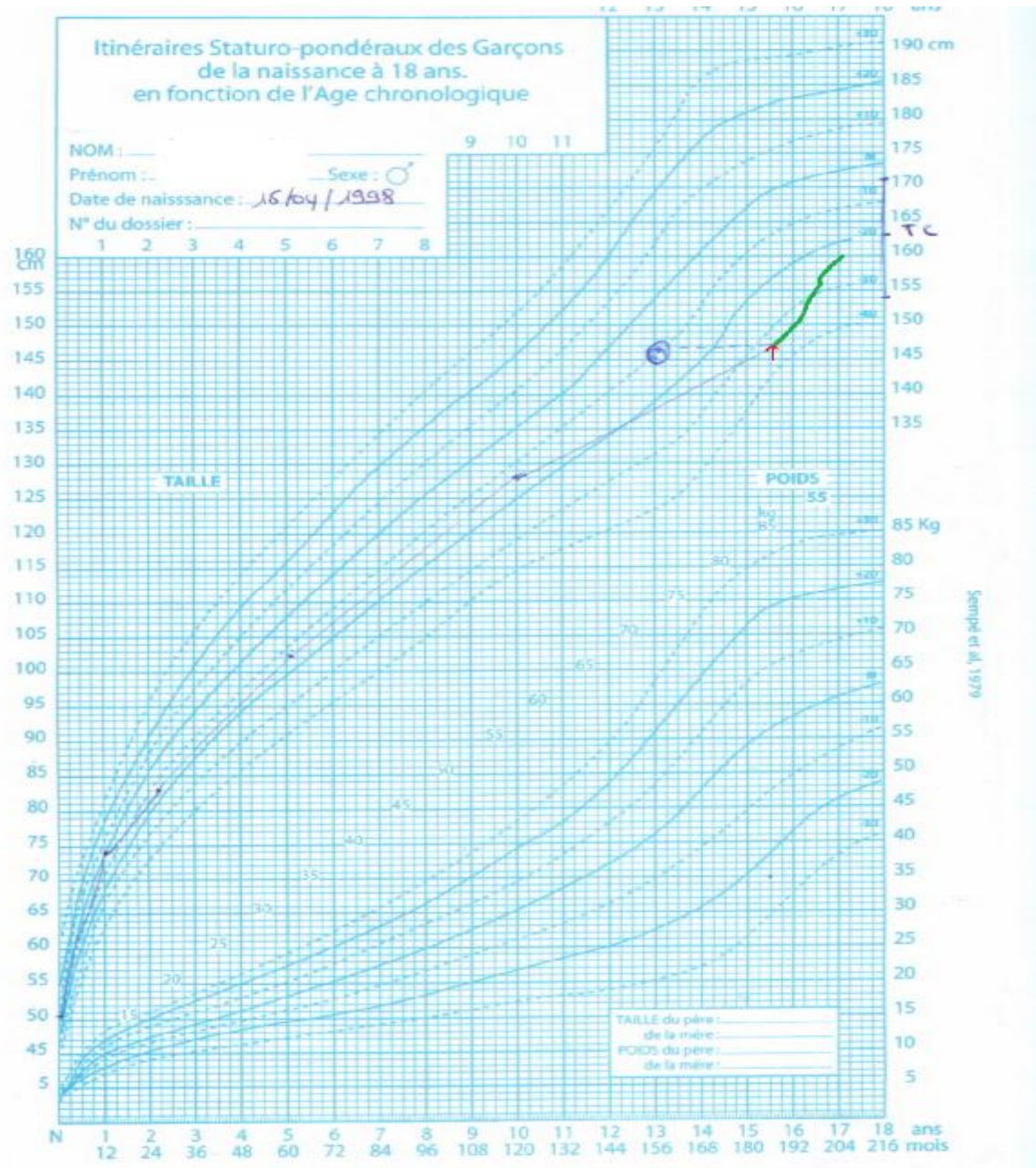


Figure 12 : Courbe de croissance d'un patient suivi dans notre service avec un retard pubertaire ayant bénéficié d'une androgénothérapie

- La flèche rouge correspond au début du traitement
- Le cercle bleu correspond à l'âge osseux à l'admission

DISCUSSION

A. Définition de la puberté :

La puberté se définit, sur le plan clinique, par le développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires et, sur le plan biologique, par l'achèvement de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Elle survient dans 95 % des cas entre 8,5 et 13 ans chez la fille et entre 10 et 14 ans chez le garçon. [8] La puberté prend environ 2 à 5 ans pour être complète, et offre un potentiel de croissance de 25 cm chez les filles et de 30 cm chez les garçons.

Du fait des différences de chronologie pubertaire, deux jeunes adolescents pourtant du même âge peuvent apparaître morphologiquement très différents (Figure 13). C'est tout l'intérêt de raisonner en âge maturatif.

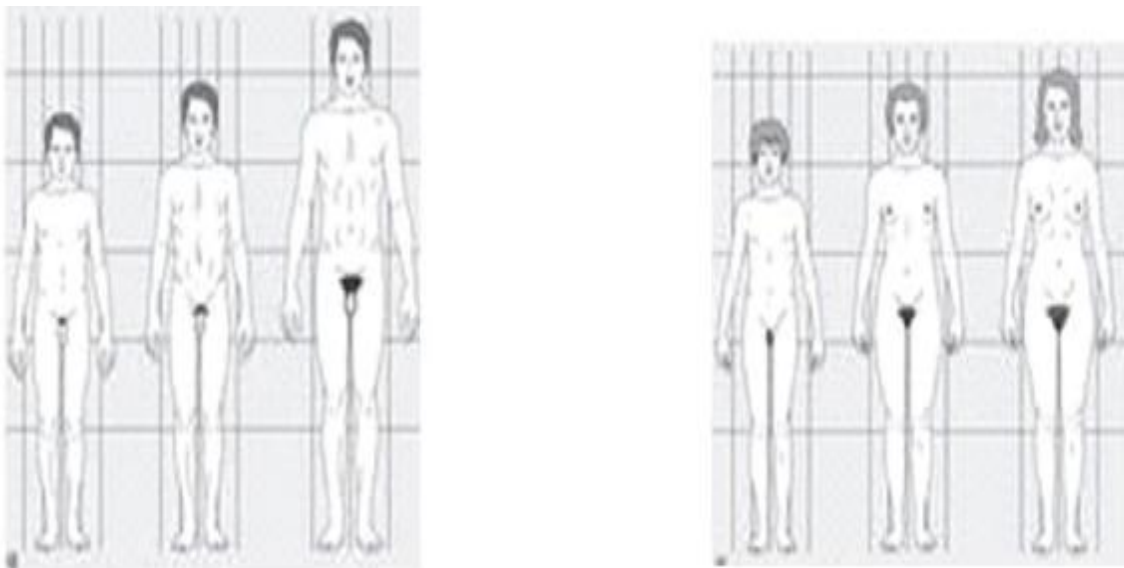


Figure 13 : Illustration proposée par J.-M. Tanner (in « Growing up », 1973), permettant de saisir l'effet de dispersion maturative et morphologique lié aux variations de la chronologie pubertaire entre filles et garçons et entre individus de chaque sexe.

Les trois filles ont 12 ans, les trois garçons 14 ans.

B. Biologie et physiologie de la puberté:

L'acquisition d'un corps sexué puissant (c'est-à-dire apte à la fécondation) est l'aboutissement d'un processus long et séquentiel comportant une phase de différenciation achevée pendant la vie fœtale puis une phase de maturation se prolongeant jusqu'à la fin de la puberté. Les pubertés précoces secondaires à une affection du système nerveux central illustrent bien le fait que toutes les structures et fonctions nécessaires au déclenchement puis au développement pubertaire sont en place depuis la naissance.

In utero :

- l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique est fonctionnel à partir de la 20^e semaine de gestation.

A la naissance :

- Poussée d'activité de l'axe la 1^{ère} journée, suivie d'une période de quiescence .
- Après environ 1 mois, réactivation spontanée de l'axe « mini-puberté »

Par la suite, durant la période prépubertaire

- Quiescence de l'axe HHG
- Sensibilité du gonadostat au rétrocontrôle des stéroïdes sexuels

À la puberté :

- Réamplification de la pulsativité de GnRH
- Augmentation de la sensibilité du gonadostat
- Augmentation de l'amplitude et fréquence des pics
- Augmentation LH nocturne (amplitude > fréquence)

C. Mécanismes neurohormonaux de la puberté:

- Sous l'effet d'un « générateur de pulse » hypothalamique, la sécrétion pulsatile de la gonadotrophin releasing hormone (GnRH) vient stimuler l'hypophyse antérieure qui sécrète les gonadostimulines luteinizing hormone (LH) (hormone lutéinisante) et follicle stimulating hormone (FSH) (hormone stimulant la maturation des gamètes) de façon pulsatile. [9] Ayant comme organes-cible les testicules chez le garçon et les ovaires chez la fille, celles-ci font augmenter, en quelques années, le niveau circulant de testostérone de 15 fois chez le garçon et d'estradiol de dix fois chez la fille. Les niveaux de testostérone libre (active) beaucoup plus élevés chez les garçons s'expliquent en partie par un taux moitié moindre chez eux de la protéine porteuse sex hormone binding protein (SHBG). Le rôle essentiel des facteurs génétiques dans l'activation gonadotrope est attesté par des gènes récemment identifiés, dont l'abolition naturelle ou expérimentale supprime la production de GnRH, [10] et par la fréquence élevée des formes familiales de puberté précoce centrale. [11]

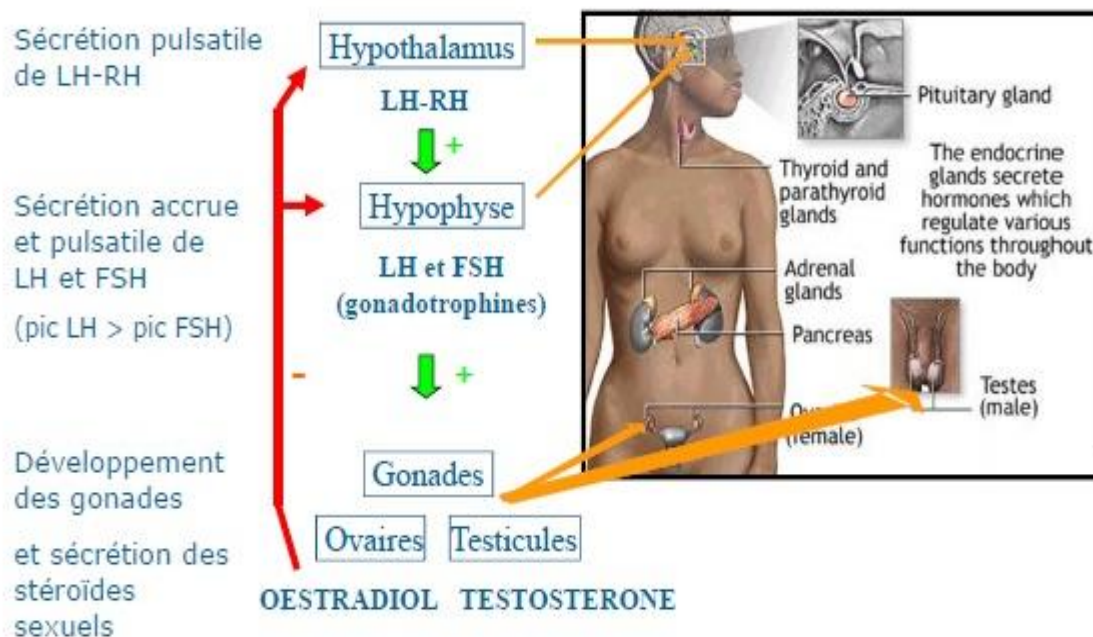


Figure 14 : Réactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (axe gonadotrope)

[131]

D. Rôle de GH et IGF1 dans la poussée de croissance pubertaire:

La croissance tissulaire et l'accélération de la croissance staturale résultent de l'effet des hormones sexuelles, mais aussi et de façon synergique de l'hormone de croissance (GH) et de son effecteur, l'insulin-like growth factor 1 (IGF1). Cette sécrétion de GH est elle-même dépendante des estrogènes, chez la fille mais aussi chez le garçon via l'aromatisation de la testostérone. Le rôle important de l'IGF1 est fourni par l'exemple des Pygmées, chez lesquels ce peptide est absent. À l'âge de la puberté, les garçons pygmées ont un développement sexuel normal et des taux de testostérone adéquats pour stimuler la sécrétion de GH. Cependant, en l'absence de l'effecteur, l'IGF1, la poussée de croissance pubertaire reste limitée. [12]

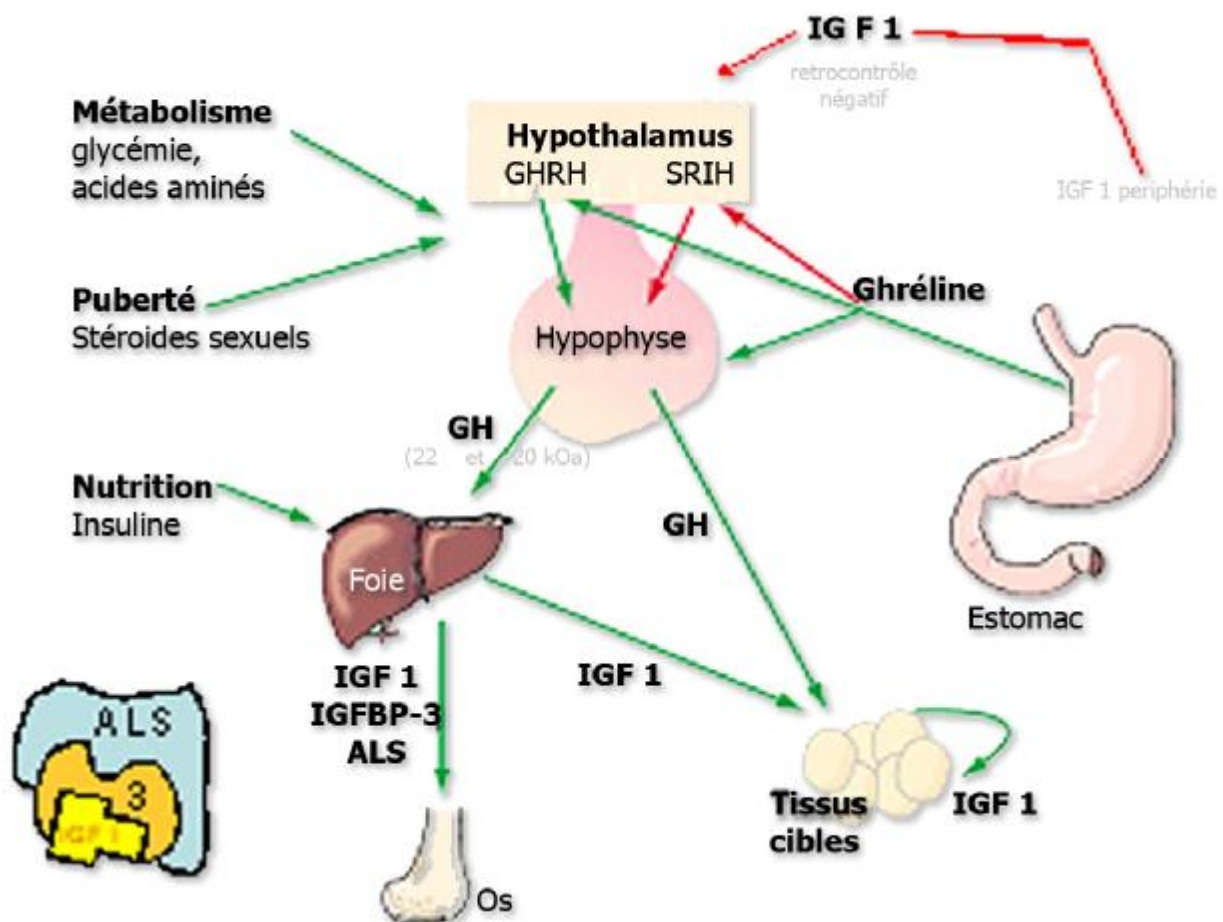


Figure 16 : Facteurs de contrôle de la biosynthèse et sécrétion de GH et d'IGF-1.

E. Autres facteurs contrôlent également le démarrage de la puberté :

- Un rôle majeur est joué par les neuromédiateurs directement impliqués dans l'initialisation de la puberté :
- Il s'agit du glutamate, neuromédiateur excitateur, et du GABA, neuromédiateur inhibiteur « le Yin et le Yang » :

En phase prépubère, il existe un tonus Gaba inhibiteur prédominant, les neurones À LHRH ont une activité minimale.

En début de puberté, les neurones à Glutamate sont activés. Ils ont une action directe sur l'activation des neurones à LHRH, le « gonadostat », qui favorise une réaction en cascade de l'hypophyse et des gonades.

1. Cinétique de l'activation Gonadotrope « le Yin et le Yang »»

- Pendant l'enfance ou phase prépubère il existe une activité très faible de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une activité quasi indétectable aussi bien hypothalamique que hypophysaire. C'est une phase où le « gonadostat » est dit au repos du fait du tonus GABA inhibiteur prédominant.
- En début de puberté et ceci par l'influence de nombreux facteurs génétiques, intrinsèques (leptine) ou environnementaux il apparaît une activité tonique du gonadostat stimulé directement par les neurones à Glutamate.

Pendant la phase de sommeil, il apparaît une pulsativité des neurones à GnRH avec en cascade une stimulation hypophysaire de FSH puis de LH. Les pics de LH augmentent progressivement d'amplitude puis de fréquence tout au long de l'installation de la puberté.

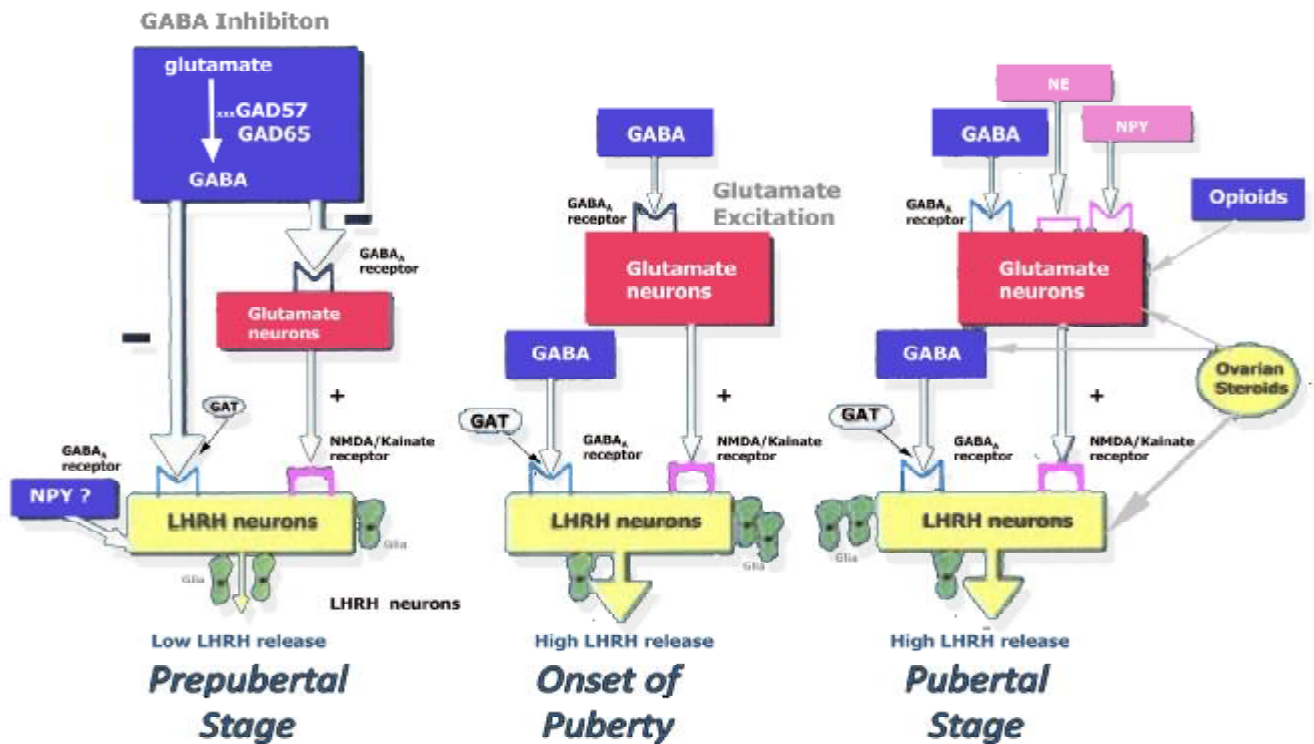


Figure 16 : La cinétique de l'activation Gonadotrope « le Yin et le Yang » [13]

2. Afférences nerveuses aux neurones à GnRH :

Les neurones à GnRH sont contrôlés par différentes afférences nerveuses excitatrices ou inhibitrices:

- soit directes comme les neurones à GABA (inhibiteurs) ou à Glutamate (excitateurs)
- soit indirectes comme celles qui mettent en jeu la leptine dont des récepteurs ont été identifiés sur les neurones à POMC et NPY.

La pro-opio-mélanocortine (POMC) et le neuropeptide Y (NPY) jouent un rôle fondamental dans la régulation de l'appétit et de la fonction gonadotrope. [14]

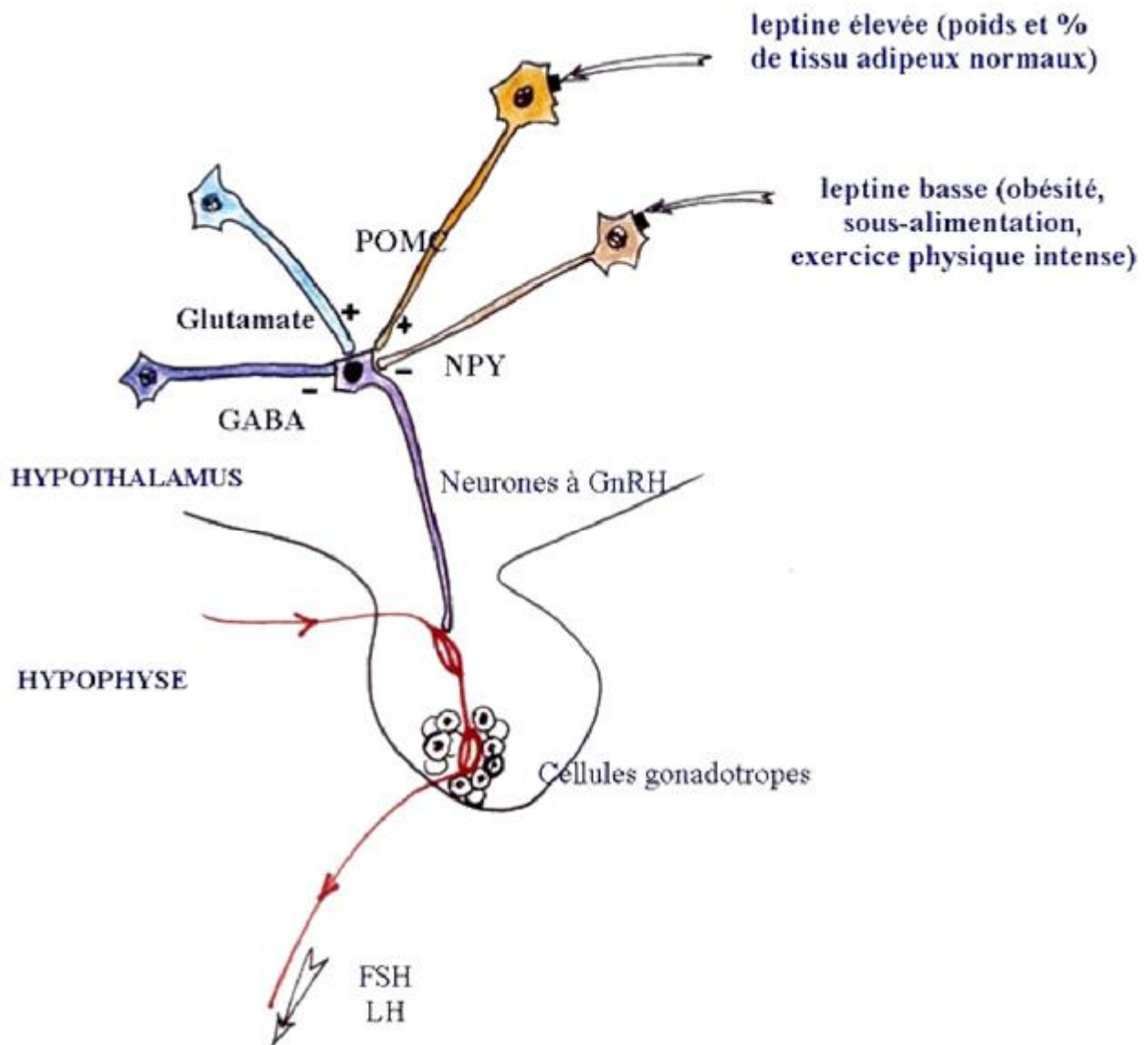


Figure 17 : Schéma récapitulant différentes influences auxquelles sont soumis les neurones à GnRH, et impliquées dans le démarrage pubertaire.[14]

- Les neurones à GnRH (violet) reçoivent des influences directes des neurones à GABA (en bleu) ou à glutamate (en ciel) et indirecte, de la leptine, par l'intermédiaire des neurones à POMC (en jaune) ou à NPY (en marron), sur lesquels elle se fixe par ses récepteurs (carrés noirs).

F. Âges du développement pubertaire normal :

- L'estimation de l'âge moyen de la puberté dans une population pose différents problèmes méthodologiques : type de recueil des données (questionnement, inspection visuelle, palpation), stade considéré. De plus, l'activation biologique de l'axe gonadotrope n'est jamais documentée dans les études et les signes pubertaires sont donc une mesure subrogée de cette activation. L'évaluation des stades de Tanner peut être réalisée par auto-appréciation ou par le médecin, ce qui constitue une approche plus sûre bien qu'il existe d'importantes variations inter-observateurs [15].
- Les études menées aux États-Unis rapportent un âge moyen de survenue des premières règles (ménarche) vers 12,8 ans [4,16]. Une étude américaine récente réalisée auprès de 17 000 filles (*Academy of pediatrics-pediatric research in office settings*, 1997) donne un âge moyen du stade B2 (thélarche) de 10 ans chez les filles blanches (ménarche : 12,8 ans) et de 8,9 ans chez les filles noires (ménarche : 12,1 ans). Ces valeurs sont très significativement plus basses que celles utilisées traditionnellement et dérivant des données de Marshall et Tanner. Cependant, cette étude présente un biais méthodologique : le développement mammaire a été évalué visuellement, alors que la palpation est nécessaire pour distinguer entre tissus adipeux et mammaire, ce qui a pu conduire à une surestimation du développement mammaire. Dans la grande étude du *National Health and Nutrition Examination Survey* [17] l'âge médian du stade B2 est de 9,7 ans (10,4 ans pour les filles blanches et 9,5 ans pour les filles noires). L'étude *Bogalusa Heart Study* [18] rapporte sur une cohorte de 1 082 filles un âge moyen des premières règles de 11,4 et 11,5 ans (africaines-américaines et blanches-américaines).

- En Europe, l'âge des premières règles varie entre 12 ans en Italie et 13,5 ans en Allemagne [19] En France, cet âge moyen est de 12,6 ans (de la Rochebrochard, 1999).
- Chez les garçons, différentes études américaines et européennes s'accordent sur un âge moyen de 11,6 ans pour le stade G2 [20,21,22,23] L'étude de la cohorte Nhanes II trouve un âge médian de 9,7 ans pour ce même paramètre [24] Un biais lié à l'estimation visuelle sans palpation est évoqué pour expliquer ces différences entre études [25]
- La distribution normale (courbe de Gauss) de l'âge de la puberté conduit à définir la limite normale de l'âge de la puberté comme égal à la moyenne ± 2 écarts-types. En Europe, la plupart considèrent comme précoce un stade B2 survenant avant 8 ans chez les filles et un stade G2 survenant avant 9 ans chez les garçons [26] La définition de ces limites est très importante dans la perspective d'interventions thérapeutiques lors d'un développement précoce anormal. Cependant, le seul écart aux normes ne définit pas la pathologie mais appelle une évaluation biologique (stéroïdes sexuels, gonadotrophines...) et radiologique (échographie pelvienne, IRM hypophysaire) [27]

G. Évolution séculaire de l'âge de la puberté [13]

- Nous assistons à une avance séculaire de l'âge du début pubertaire, plus marquée chez les filles que chez les garçons.
- Si l'âge des premières règles semblait stabilisé chez les caucasiens depuis la moitié du XX^{ème} siècle, diverses études menées depuis les années 70 montrent qu'il y a à nouveau une avance dans l'apparition des signes. Ainsi Marshall en 1969, Lee en 1980 note une moyenne d'apparition des seins en moyenne à 11.2 ans, alors qu'en 1997 Herman-Giddens le note à l'âge de 9.9 ans.
- La plus importante étude effectuée aux USA en 1997 par [133] chez 17077 filles conforte l'idée d'avance séculaire. Elle a été réalisée par 225 pédiatres qui ont pu examiner et photographier ces enfants. Le stade pubertaire a ainsi été relu par un groupe d'experts d'après les photographies. Il est à noter qu'il existe une différence raciale pour les filles afro-américaines dont les signes pubertaires sont plus précoces que chez les blanches américaines. [13]

**Ø à 7 ans 27 % d'afro-américaines (AA) et
6.7 % de blanches américaines (BA)
ont un développement mammaire S2 ou B2 de Tanner**

**Ø à 8 ans ce taux passe à 48 % pour les AA et
15% pour les BA**

Ø Moyenne des âges de début :

**Seins : 8.9 ans pour les AA et
9.9 ans pour les BA**

**Pilosité : 8.7 ans pour les AA et
10.5 ans pour les BA**

**Règles : 12.16 ± 1.2 ans pour les AA et
 12.88 ± 1.2 ans pour les BA**

Figure 18 : différence de développement des signes pubertaires entre les AA et les BA

- L'étude du rythme de maturation pubertaire montre l'influence de l'âge d'apparition des premiers signes.
- Il existe un phénomène compensatoire entre l'intensité de la puberté et la durée du pic pubertaire : les pubertés les plus avancées sont associées à un plus grand pic de croissance pubertaire sur une plus longue période, ce qui ne modifie pas la taille finale. Il s'agit donc de pubertés peu évolutives à l'inverse des pubertés précoces vraies. [132]

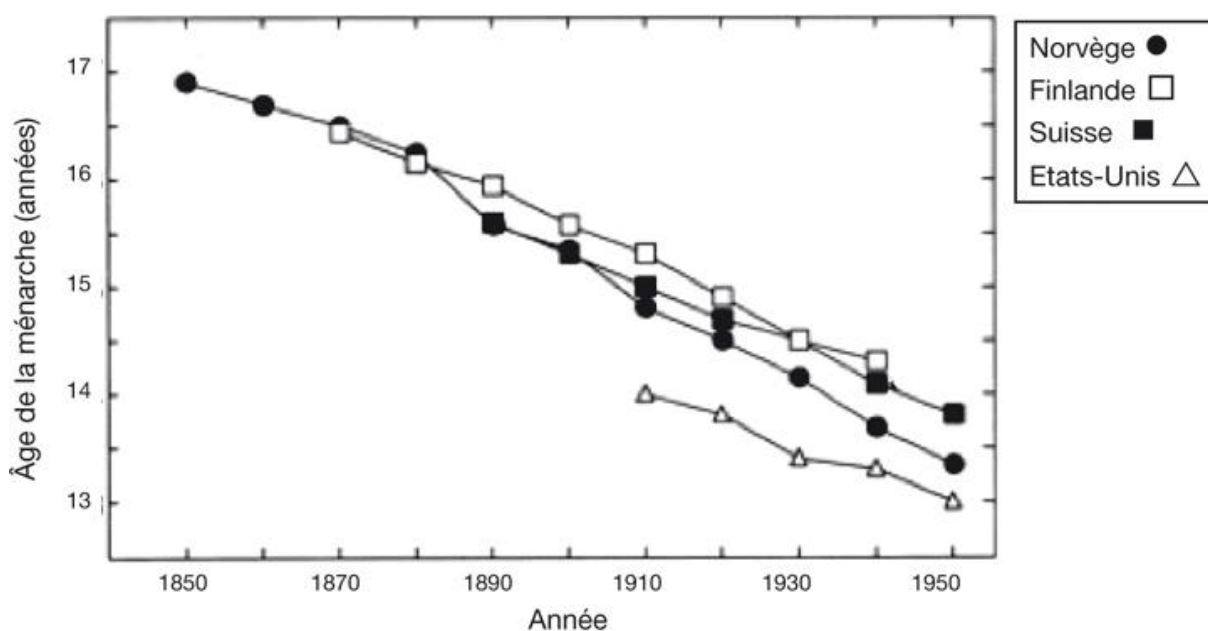


Figure 19 : Évolution séculaire de l'âge des premières règles dans 4 pays [32]

▼ Facteurs impliqués dans les variations de l'âge pubertaire :

Les études épidémiologiques ont tenté d'isoler différents facteurs corrélés avec des variations de l'âge de la puberté, essentiellement chez les filles.

i. Conditions socioéconomiques :[6]

- L'influence de l'environnement est importante dans le rythme de développement pubertaire :
 - Dans un même pays, il existe une différence dans l'âge moyen d'apparition des 1ères règles selon le niveau socio-économique (NSE) : cet âge est retardé d'un an en moyenne dans les populations à NSE

faible. Cette différence s'explique par les mauvaises conditions d'hygiène, de malnutrition, les épidémies.

- Dans le cas de l'Inde par exemple, où la misère s'aggrave, on voit apparaître des différences : dans les populations socio-économiquement faibles, l'âge moyen des premières règles est passé de 13.7 ans à 15.4 ans alors que dans les classes à NSE élevé, l'âge moyen a baissé de 6 mois. [25]

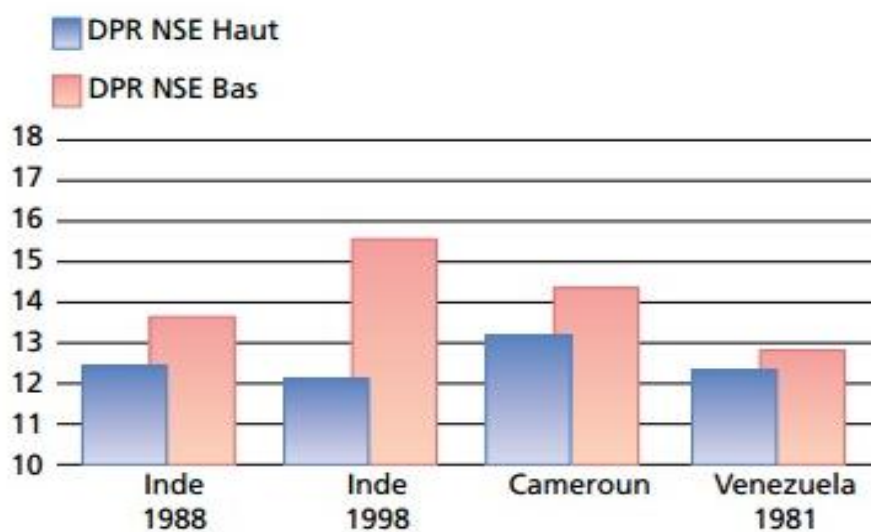


Figure 20 : l'âge moyen d'apparition des 1ères règles selon le niveau socio-économique [25]

ii. Facteurs génétiques :

- Les études réalisées avec des jumeaux indiquent que 70 % à 80 % de la variance de l'âge de la puberté peuvent être expliquées par des facteurs génétiques [33,34,35,36,37]
- Bien que de nombreux composants de l'axe gonadotrope aient été identifiés en physiologie et en pathologie (gènes impliqués dans les hypogonadismes centraux par exemple), les variants géniques impliqués

dans la variabilité de la puberté ne sont pas identifiés. Plusieurs études ont fait état de liaison avec des régions génétiques, mais aucun gène n'a été clairement identifié [38,39,40,41]

iii. Nutrition :

- Une relation entre le poids corporel et l'âge de survenue de la puberté a été suggérée depuis longtemps [42,43] Par ailleurs, le cycle menstruel requiert un minimum de 22 % de masse grasse dans la composition corporelle. Cependant, les déterminants nutritionnels du cycle ovarien peuvent être différents de ceux du contrôle du *timing* pubertaire. Les filles qui ont une puberté précoce sont plus souvent obèses que les filles qui ont une puberté tardive [44] alors que l'inverse est observé chez les garçons [45] Un indice de masse corporelle élevé dès 36 mois est associé avec une puberté précoce chez les filles américaines [46] De nombreuses études indiquent l'influence de l'indice de masse corporelle (IMC) dans l'enfance sur la date de survenue de la puberté. Par exemple, dans l'étude de la *Bogalusa heart study*, les filles dont l'IMC était au dessus de la médiane avaient en moyenne leurs premières règles un an plus tôt que celles dont l'IMC était plus bas [47] De même, dans l'étude longitudinale menée en Australie par Sloboda, l'IMC à 8 ans était un fort prédicteur de la survenue des premières règles et les filles dont l'IMC était supérieur à la médiane avaient en moyenne leurs premières règles 0,4 année avant l'autre moitié de la population [48]
- La relation entre statut nutritionnel et les variations de l'âge de la puberté est significative, mais d'autres facteurs interagissent, notamment ethniques et génétiques [25]

iv. Croissance précoce :

- Le poids de naissance et la croissance précoce sont des facteurs importants du déterminisme de la puberté. Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et dont le rattrapage statural est rapide tendent à avoir une puberté plus précoce que ceux qui sont nés avec un poids de naissance élevé. Par exemple, dans l'étude d'Adair qui porte sur une population de Philippins relativement défavorisés, il y avait une différence de 6 mois dans l'âge des premières règles entre les enfants nés grands et maigres (masse grasse faible) et ceux nés petits et lourds (masse grasse élevée) [49] De même dans l'étude de Sloboda, les enfants les plus maigres à la naissance avaient en moyenne des premières règles plus précoces de quelques mois (0,3 années en moyenne) [48] La croissance précoce (vitesse de rattrapage chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel) a été également reliée à l'âge de la puberté [49]

v. Stress

Des situations d'adversité physique et psychologique comme en temps de guerre entraînent un retard pubertaire et un renversement de la tendance séculaire comme observé en Croatie et en Bosnie [50,51]

Cependant, d'autres situations de stress induisent une puberté précoce (immigration, adoption, attachement parental insecure). La différence d'impact des composants de la situation de stress suggère une hétérogénéité de la réponse neuroendocrine à ces différents facteurs [54]

vi. Entraînement sportif intensif

La pratique sportive intensive peut, par libération d'endorphines inhibant la libération de gonadotrophines, retarder la puberté, mais sans forcément entraîner de retard statural car elle se prolonge alors plus longtemps. [52,53]

vii. Exposition à des produits chimiques de type perturbateurs endocriniens :

Une relation entre l'exposition fœtale et périnatale à des produits chimiques perturbateurs endocriniens (phtalats, pesticide DDT mesuré dans le sérum sanguin d'enfants immigrés) et puberté précoce a été observée [55] De nombreuses études ont porté sur ce sujet, mais il est difficile d'isoler les agents chimiques présents dans l'environnement pour connaître leurs effets respectifs sur le système endocrinien [25]

viii. Autres facteurs :

D'autres facteurs telles que les conditions de luminosité et climatiques ont fait l'objet d'hypothèses mais nécessitent de nouvelles études pour conclure [25] De même, des liens entre puberté précoce et cancer du sein, ou encore entre puberté précoce ou retardée et taille corporelle adulte, résultats scolaires, relation avec les pairs... ont aussi fait l'objet de recherches[56]

Au total, l'âge de la puberté est un processus physiologique complexe soumis à tout un spectre de facteurs en intercorrélation (figure 22).

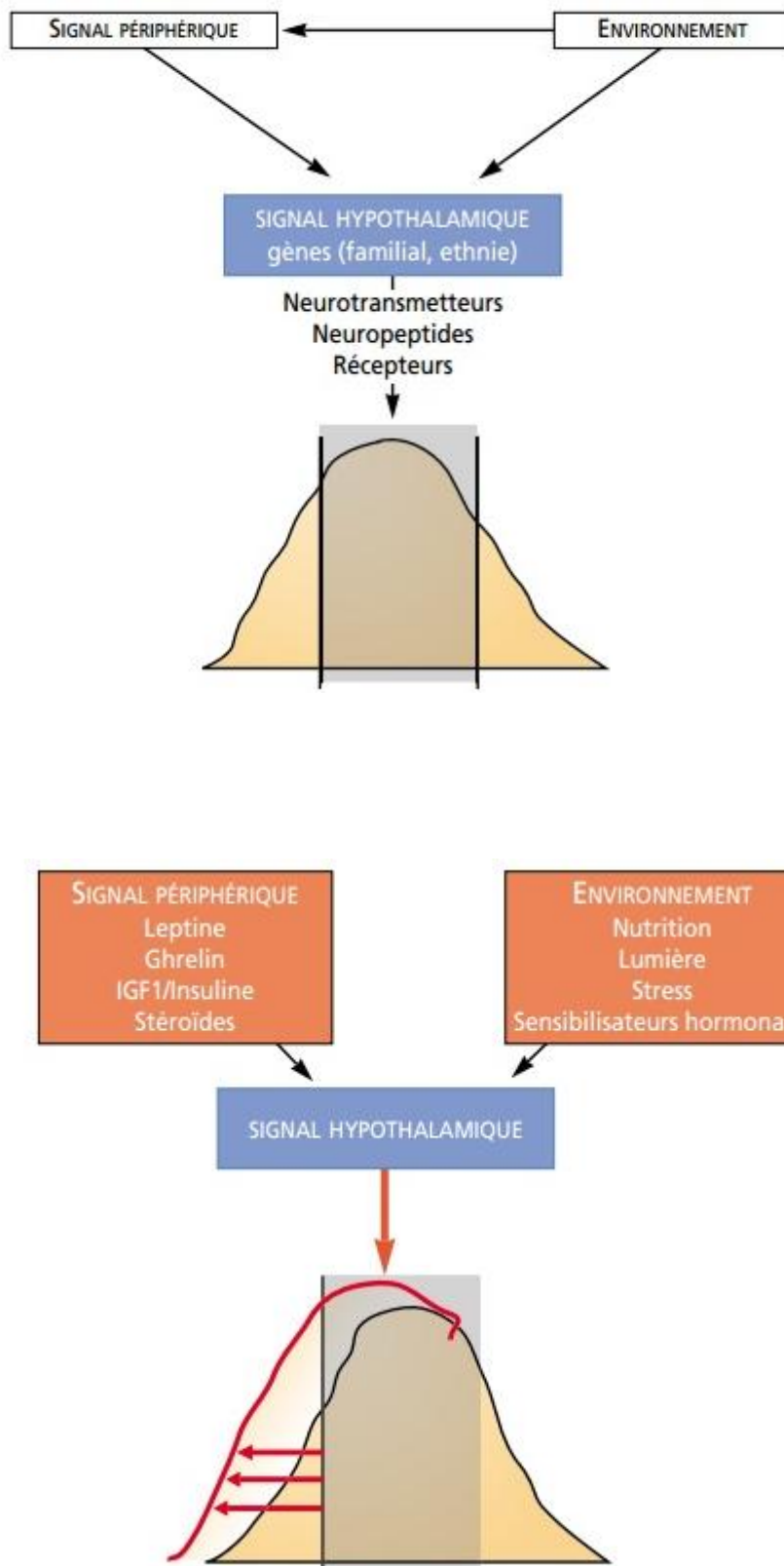


Figure 21 : Facteurs influençant le signal hypothalamique [134]

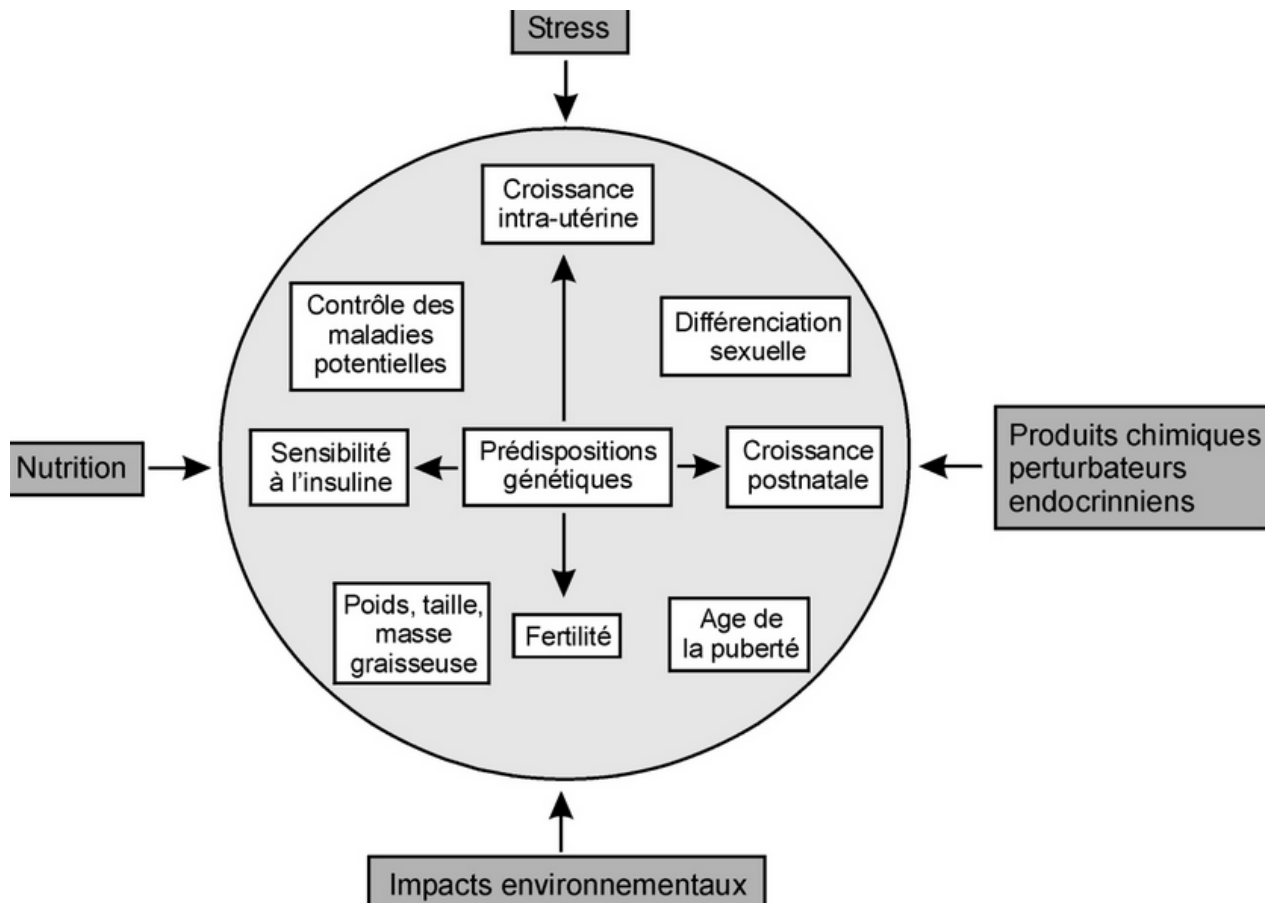


Figure 22 : Facteurs génétiques et environnementaux influençant l'âge de la puberté

[19]

H. Dynamique pubertaire différentielle selon le sexe:

D'une façon générale, la dynamique pubertaire apparaît plus précoce mais aussi plus vigoureuse chez la fille. Ce phénomène tient à l'hyperréactivité de la fonction hypothalamo-hypophysaire féminine, de la période postnatale à l'âge adulte (tableau 2 et tableau 3) [57], comme en témoignent les faits suivants :

- o la puberté précoce est beaucoup plus fréquente chez la fille que chez le garçon ;
- o la puberté retardée, à l'inverse, est rare chez la fille mais fréquente chez le garçon ;

- o dans le cadre de la puberté normale, le premier bourgeon mammaire chez la fille (stade M2) précède de 6 mois en moyenne la croissance des organes génitaux chez le garçon (stade G2) ;
- o le pic de croissance staturale se produit chez la fille en moyenne 6 mois après le stade M2, chez le garçon 2 ans seulement après le stade G2 ;
- o une induction pubertaire par LH-RH est assez facile chez la fille, plus difficile chez le garçon ;
- o une freination pubertaire par agoniste de LH-RH nécessite de plus fortes doses chez la fille que chez le garçon.

Tableau 2 : Valeurs usuelles de la FSH, de la LH et de la testostérone chez le garçon en situation basale ou lors des pics de sécrétion après stimulation par LH-RH [57]

Âge	FSH* en UI/l	Valeurs de base LH* en UI/l	Testostérone** en ng/ml (nmol/l)	Valeurs des pics (après LH-RH) FSH* en UI/l	LH* en UI/l
1 à 3 ans 4 à 8 ans	2,1 ± 1,6 (<0,5-3,7) 0,5 ± 0,5 (<0,5-2,0)	<0,1 <0,1	<0,1 (<0,35) <0,1 (<0,35)	3,5 ± 2,5 (1,3-7,5)	1,1 ± 0,7 (0,5-2,4)
≥ 9 ans :					
• stade P1	1,1 ± 0,4 (0,5-1,5)	<0,1	0,12 ± 0,04 (0,42 ± 0,14)	4,3 ± 2,6 (1,4-7,4)	3,6 ± 2,2 (1,1-7,2)
• stade P2	1,8 ± 0,7 (<0,5-2,8)	0,2 ± 0,1 (<0,1-0,5)	0,62 ± 0,32 (2,15 ± 1,11)	5,1 ± 3,2 (1,8-8,4)	6,8 ± 3,7 (2,9-12,7)
• stades P3 et P4	2,7 ± 1,3 (0,5-5,2)	0,6 ± 0,8 (<0,1-2,6)	2,6 ± 1,8 (9,0 ± 6,23)	5,6 ± 3,2 (1,5-12,4)	12,1 ± 3,8 (7,2-20,9)
• stade P5	4,7 ± 2,1 (2,2-7,6)	2,8 ± 1,9 (1,2-6,2)	4,5 ± 2,1 (15,57 ± 7,27)	8,1 ± 3,4 (3,4-13,7)	19,2 ± 9,1 (7,1-32,1)

*Valeurs obtenues avec la technique Vidas bioMérieux.

**Valeurs obtenues avec la technique immunotech après extraction à l'éther .

Tableau 3 : Valeurs usuelles de la FSH, de la LH et de l'estradiol chez la fille en situation basale ou lors des pics de sécrétion après stimulation par LH-RH [57]

Âge	FSH* en UI/l	Valeurs de base LH* en UI/l	Estradiol** en pg/ml (pmol/l)	Valeurs des pics (après LH-RH) FSH* en UI/l	LH* en UI/l
1 à 3 ans 4 à 8 ans	7,2 ± 3,5 (3,2-12,6) 1,2 ± 0,4 (0,5-1,7)	0,6 ± 0,8 (<0,1-1,6) 0,13 ± 0,1 (<0,1-0,4)	<10 (<37) <10 (<37)	17,1 ± 7,9 (11,9-27,1) 9,3 ± 3,0 (4,5-11,7)	3,6 ± 2,7 (1,6 ± 8,2) 1,2 ± 0,4 (0,6-1,6)
≥ 9 ans :					
• stade P1	1,7 ± 0,7 (1,0-3,2)	0,2 ± 0,3 (<0,1-1,0)	9 ± 4 (33 ± 15)	10,6 ± 4,4 (5,4-15,8)	3,0 ± 1,1 (1,8-4,4)
• stade P2	3,8 ± 2,0 (1,8-8,5)	0,5 ± 0,4	18 ± 4 (67 ± 15)	13,2 ± 3,3 (8,5-17,8)	6,6 ± 2,4 (4,3-10,5)
• stades P3 et P4	5,1 ± 2,2 (1,4-8,6)	2,1 ± 1,6 (0,1-5,3)	40 ± 22 (148 ± 81)	11,7 ± 4,1 (3,9-15,8)	19,4 ± 5,3 (14-29,5)
• stade P5	5,6 ± 1,5 (2,5-7,3)	4,5 ± 2,8 (1,6-8,9)	68 ± 22 (252 ± 81)	13,7 ± 7,0 (8,6-21,8)	30 ± 18 (12,1-47,6)

*Valeurs obtenues avec la technique Vidas bioMérieux.

**Valeurs obtenues avec la méthode Sorin après extraction à l'éther .

I. Manifestations cliniques de la puberté:

1. Premiers signes cliniques:

L'accroissement du volume des testicules chez le garçon ou des ovaires chez la fille démarre environ 1 an avant l'apparition des premiers caractères sexuels secondaires.

Les premiers signes pubertaires cliniquement repérables sont, chez le garçon, une augmentation palpable du volume testiculaire ($> 4 \text{ ml}$, soit $> 2,5 \text{ cm}$ de grand axe) (Tableau 4), et chez la fille, l'apparition d'un développement mammaire. Au plan général, l'effet suivant le plus remarquable est une augmentation très rapide de la masse du corps et de la taille (Tableau 5). La puberté vient rompre la croissance linéaire que connaît l'enfant à partir de l'âge de 3-4 ans jusqu'à 11-12 ans, soit environ 5 cm/an . À partir des années pubertaires, 50 % de la masse générale et plus de 15 % de la taille finale sont acquises. La moitié de la masse squelettique est également acquise, le pic de masse osseuse étant en général atteint avant 20 ans.

Cette phase d'anabolisme intense concerne tous les organes, sauf le système nerveux central et les organes lymphoïdes (Figure 24).

De même, l'apparition du sésamoïde du pouce correspond à un âge osseux de 13 ans et concorde approximativement avec le début de la puberté chez le garçon.

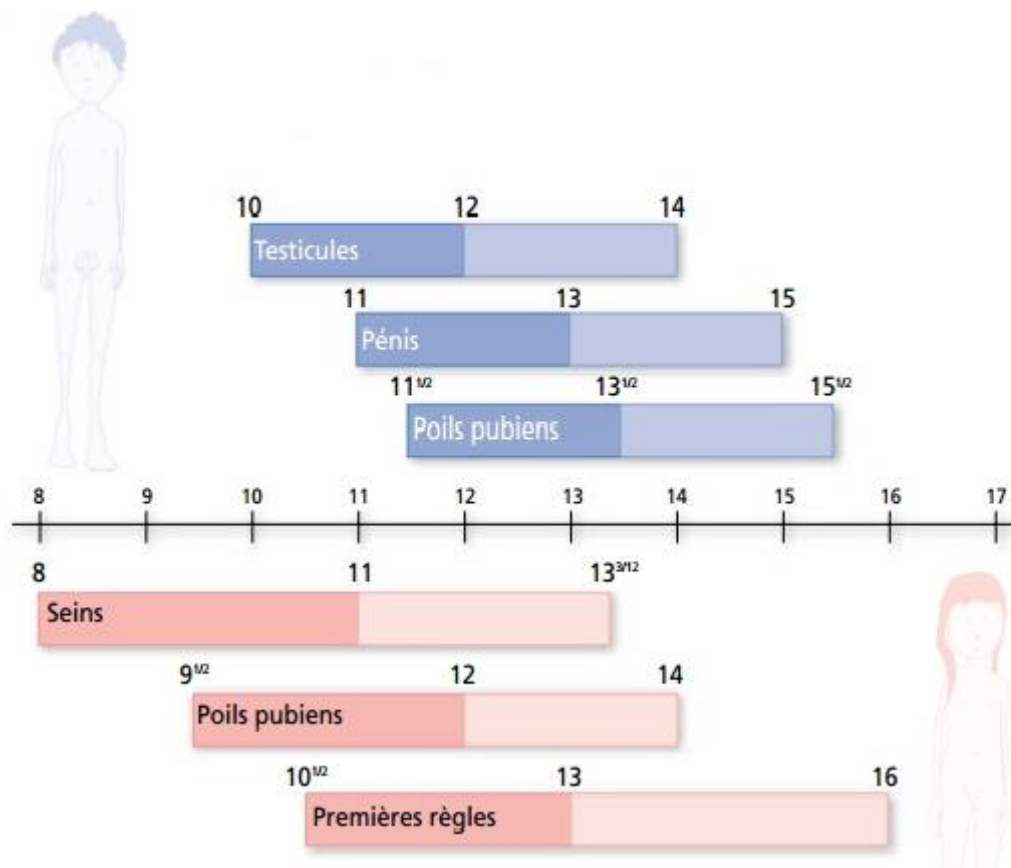


Figure 23 : Calendrier pubertaire : Les limites de la puberté normale [13]

Tableau 4 : Norme traditionnellement utilisées pour la puberté chez le garçon
d'après [20]

Stades	Âges (ans)	Stades	Âges (ans)
G2	11,6 ± 1,1	P2	13,4 ± 1,1
G3	12,9 ± 1,1	P3	13,9 ± 1,0
G4	13,8 ± 1,0	P4	14,4 ± 1,1
G5	14,9 ± 1,7	P5	15,2 ± 1,1

Tableau 5 : Normes traditionnellement utilisées pour la puberté chez la fille d'après
[136]

Stades	Âges (ans)	Stades	Âges (ans)
S2	11,5 ± 1,1	P2	11,6 ± 1,2
S3	12,1 ± 1,1	P3	12,3 ± 1,1
S4	13,1 ± 1,1	P4	12,9 ± 1,1
S5	15,3 ± 1,7	P5	14,4 ± 1,2
Ménarche	13,5 ± 1,1		

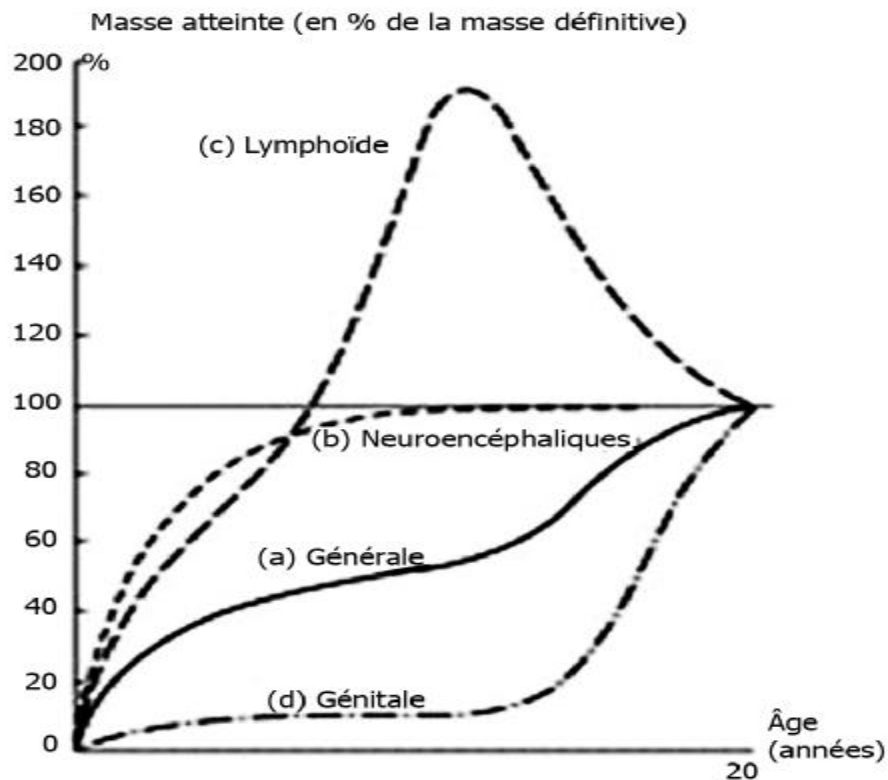


Figure 24 : Courbes qui soulignent la croissance différenciée, chez l'homme, de la masse générale du corps, la masse neuroencéphalique, la masse du système lymphoïde et la masse des tissus génitaux. [164]

Chez la fille, la durée de la puberté est inversement proportionnelle à son âge de début : plus longue s'il est avancé, plus courte s'il est retardé. [61]

2. Poussée de croissance:

La croissance en taille culmine par un pic de vitesse de croissance (en moyenne de 10 cm/an). Ce pic est plus précoce chez les filles (de 2 ans environ) que chez les garçons. Non seulement les filles commencent leur puberté en moyenne 1 an plus tôt que les garçons, mais, chez elles, la poussée de croissance a lieu surtout en première moitié de puberté. Chez le tiers d'entre elles, cette poussée peut même débiter avant la poussée mammaire. Chez les garçons, en revanche, le pic de poussée de croissance ne s'effectue qu'en seconde partie de puberté.

Ainsi, la croissance staturale des garçons et des filles est à peu près parallèle pendant l'enfance ; les filles commencent à grandir plus vite vers 11-12 ans, et plus tôt que les garçons qui finissent néanmoins par les rattraper, puis les dépasser. Le gain total de croissance pubertaire, qui s'étend sur 3 à 5 ans, fait prendre entre 20 et 30 cm chez la fille, entre 25 et 35 cm chez le garçon.

Dans les deux sexes, la poussée de croissance résulte surtout d'un accroissement en taille du rachis, c'est-à-dire du segment supérieur. La croissance du segment inférieur s'effectue en effet en premier (ce qui donne souvent aux jeunes pubères un aspect temporaire d'échassier). La taille définitive peut être prédite à l'aide de l'âge squelettique, avec une certaine marge d'erreur, en utilisant des tables de corrélation (par exemple celle de Bailey et Pineau).

Contrairement à une idée encore répandue, une relative avance pubertaire ne conduit pas à une taille adulte plus réduite, car le gain statural total acquis durant la puberté est d'autant plus important que celle-ci est plus avancée. À ce titre, il n'existe pas d'effet prouvé des traitements freinateurs sur la taille adulte des filles débutant leur puberté entre 6 et 8 ans .

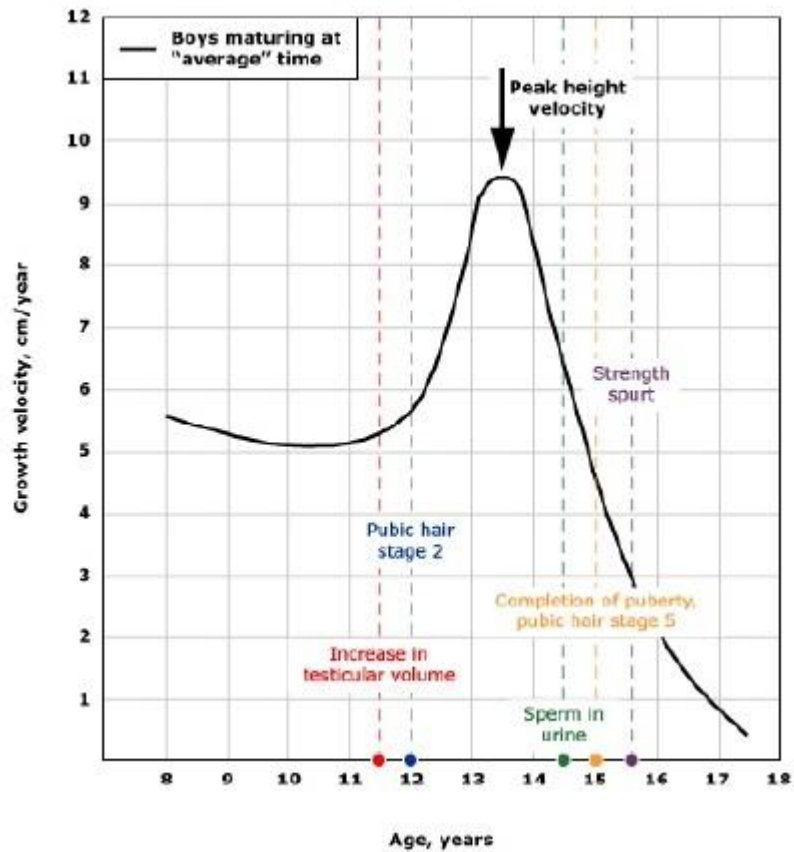


Figure 25 : Vitesse moyenne de la Croissance « taille » chez le garçon selon l'âge [152,153]

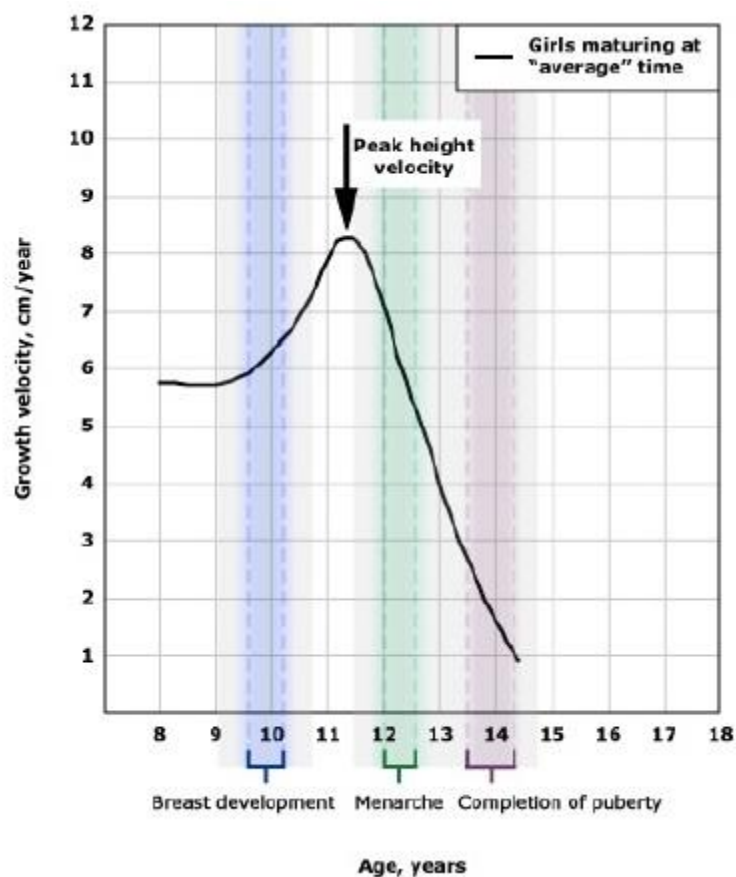


Figure 26 : Vitesse moyenne de la croissance chez la fille [152,153]

3. Biomorphisme de la puberté:

- Sans parler de la différenciation sexuelle proprement dite, les différences filles-garçons visibles s'expriment principalement au niveau du squelette, de la masse musculaire et de la masse grasse.
- Dans les deux sexes, d'importantes modifications osseuses se produisent au niveau des ceintures : élargissement du diamètre osseux des épaules (diamètre bi-acromial) chez le garçon et élargissement de la structure osseuse du bassin (diamètre bi-iliaque) chez la fille.
- La masse musculaire suit une croissance identique dans les deux sexes tout au long de l'enfance. Pendant les années/pubertaires en revanche, sa croissance reste linéaire chez les filles alors qu'elle s'accélère considérablement chez les garçons.
- La masse grasse enfin, dont la proportion tend à continuer de décroître chez le garçon, s'accroît au contraire chez la fille pour atteindre en moyenne le quart du poids corporel. Ce phénomène est surtout remarquable au niveau des bras, des seins, des hanches et des fesses.

4. Stades pubertaires:

La méthode d'évaluation clinique la plus universellement utilisée est la méthode d'inspection de Tanner, qui cote la puberté en cinq stades. [62]Le stade 1 représente l'état infantile, le stade 5 l'état adulte et les trois stades intermédiaires ceux du développement pubertaire proprement dit. L'inspection s'effectue, pour le garçon, sur la pilosité pubienne (P) et les organes génitaux externes (G) que sont le pénis et le scrotum ; chez la fille, sur la pilosité pubienne (P) et le développement mammaire (M) ou (S).

i. Stade de Tanner garçon :

G1 : infantile

G2 : augmentation du volume testiculaire : > 4mL ou longueur > 2,5 cm, scrotum devient plissé, verge non développée

G3 : Allongement de la verge, poursuite de l'augmentation des testicules (6-12 mL), pigmentation du scrotum

G4 : Croissance de la verge en longueur et en largeur, testicules 12 à 16 mL, développement du gland

G5 : Adulte, testicules > 16 mL



Figure 27 : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) Garçon selon (Tanner J.M.: Growth at Adolescence, 2ème édition, Blackwell, Oxford, 1962)

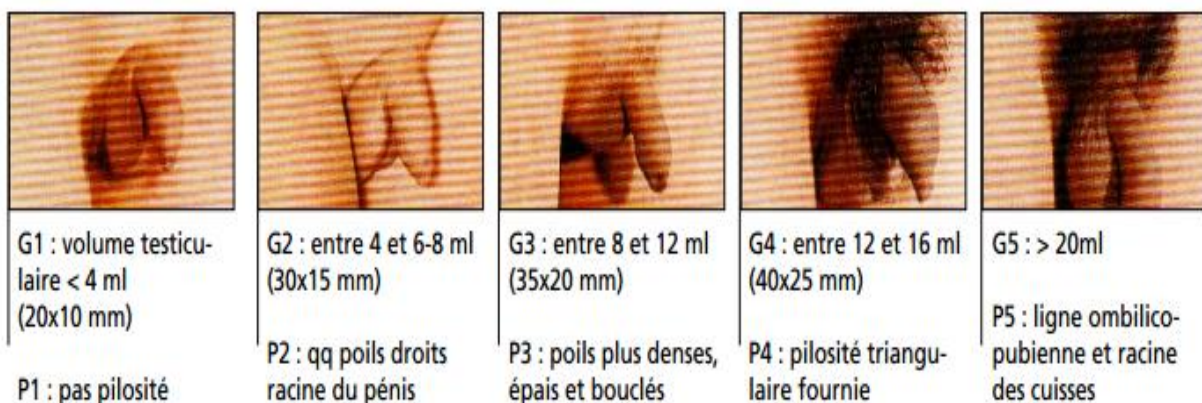


Figure 28 : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) Garçon

- La *pilosité axillaire* est comme chez la fille, plus tardive vers le stade 4 de la pilosité pubienne. La *pilosité faciale* est encore plus tardive, de même que la pilosité corporelle, inconstante et variable, et que la modification de la voix.[63]

Chez le garçon, le système de cotation ne comporte pas l'examen spécifique des testicules, dont la palpation, indispensable, fait l'objet d'un examen à part.

ii. L'orchidométrie de Prader

La palpation comparative des testicules au moyen de l'orchidomètre "ad modum PRADER" est une méthode digne de confiance comme il l'a bien été démontré [68] [64,65] et qui ne cause qu'une faible gêne au patient. Cet orchidomètre est constitué de douze boules de forme ellipsoïdale dont les volumes varient de 1 à 25 ml. On palpe un testicule d'une main pendant que le modèle de référence "testé" est tenu dans l'autre main. La perception ellipsoïdale la plus proche des dimensions testiculaires est retenue avec son numéro d'identification.

Un volume testiculaire de 4 ml est généralement trouvé lorsque le développement pubertaire a commencé [66,67]. Des volumes testiculaires inférieurs à 4 ml signifient que le garçon est encore en période pré-pubertaire. Chez l'adulte, les volumes testiculaires varient de 15 à 25 ml.

- Afin d'explicitier les limites de la maturation, les ellipsoïdes du Testomètre (Orchidomètre) ont reçu des couleurs différentes : les volumes prépubertaire (1 à 3 ml) sont rouges, l'ellipsoïde de 4 ml est jaune et celles qui sont plus grosses sont vertes. Figure 29

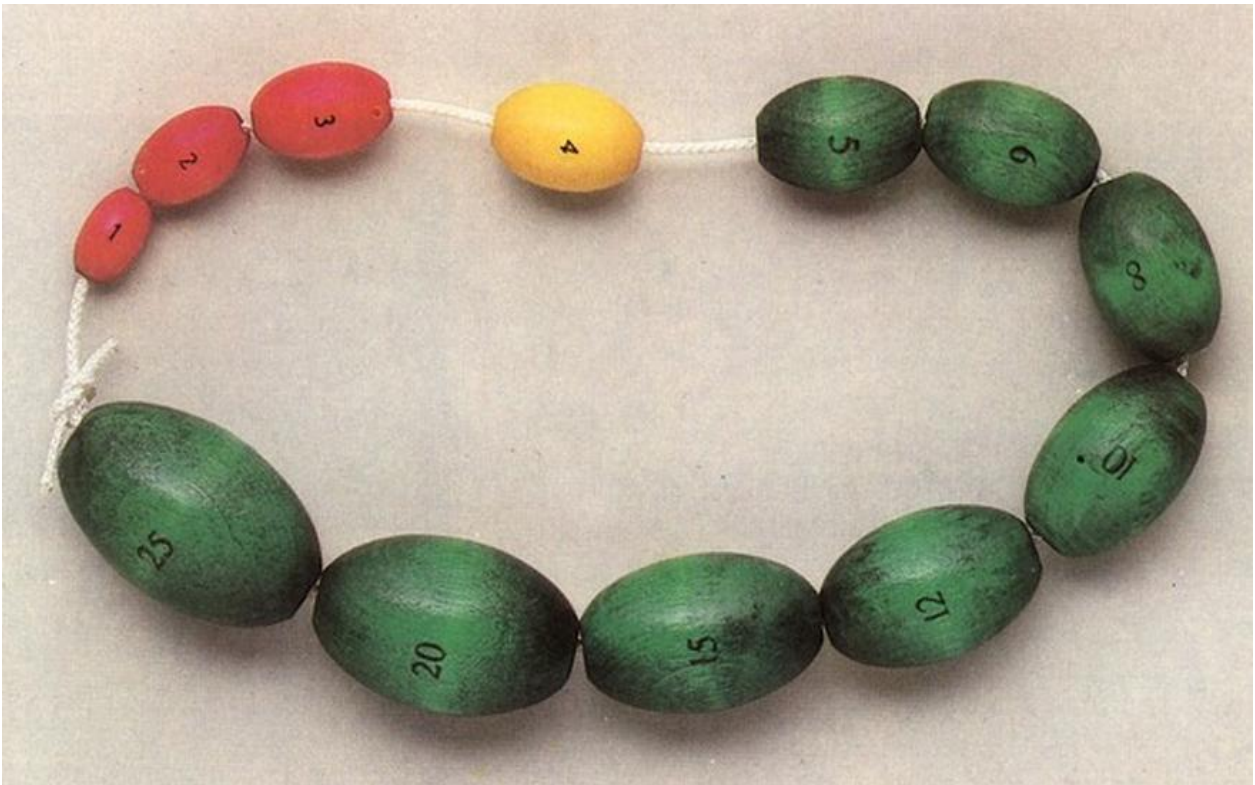


Figure 29 : Orchidometre de Prader selon « Andrea Prader ,1966 [151] »



Figure 30 : Technique de mesure du volume des testicules par l'Orchidomètre de Prader

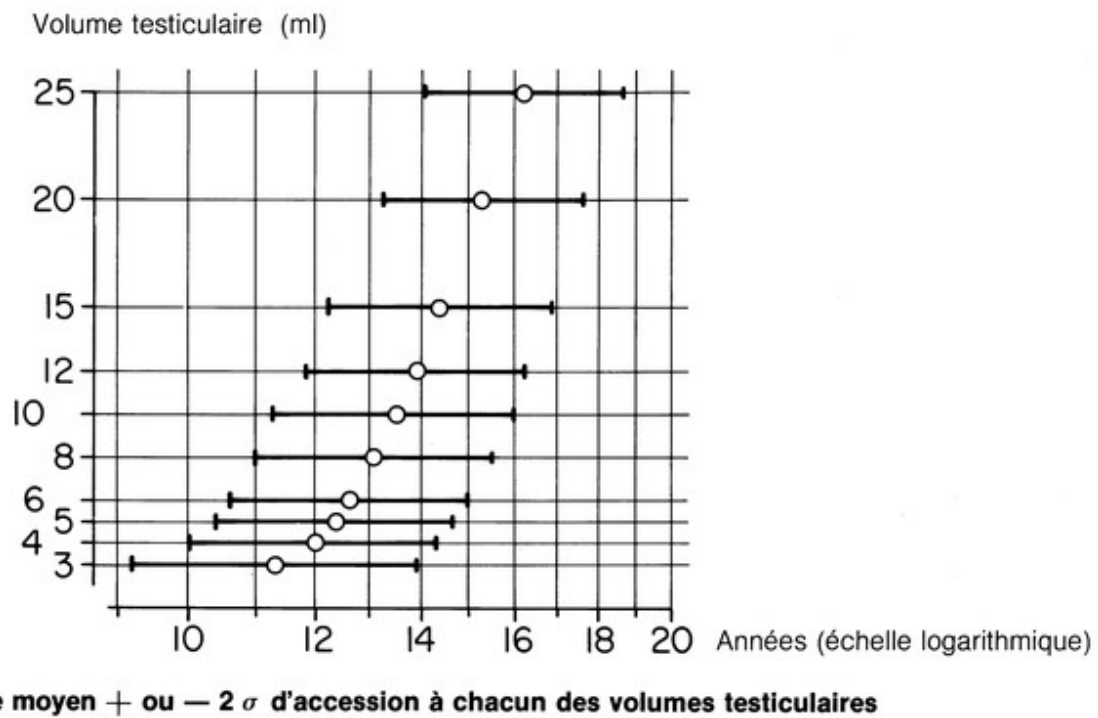


Figure 31 : Evolution du volume testiculaire en fonction de l'âge du garçon (indiqués chez des garçons suédois)

iii. Stades de Tanner filles :

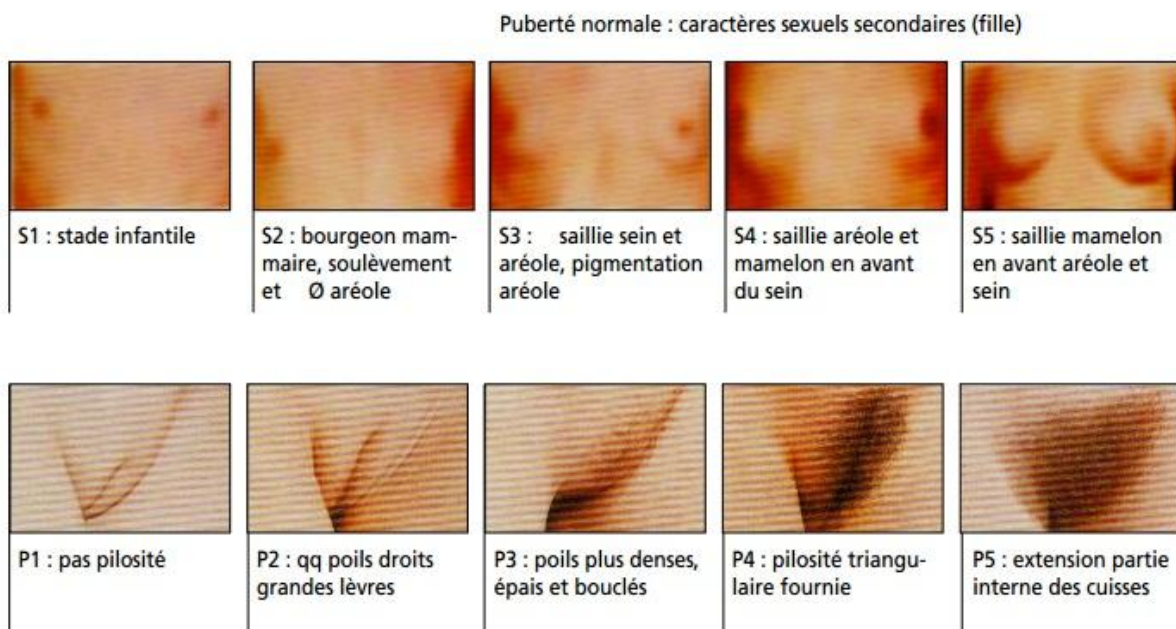


Figure 32 : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) fille

- Chez la fille la première manifestation pubertaire est le développement des glandes mammaires. Dans les pays occidentaux, ce développement commence en moyenne à partir de 10,5/11 ans (voir plus loin les variations observées). Le développement de la pilosité pubienne et axillaire survient en général après le stade S2, de même que les modifications de la vulve. La ménarche survient en moyenne entre 2 ans et 2,5 ans après le stade S2, mais le délai est variable d'un individu à l'autre et d'autant plus bref que la puberté est tardive (tableau 2.II). Leur date de survenue est considérée comme physiologique entre 10 et 15,5 ans. La maturation osseuse est sous la dépendance des stéroïdes sexuels, d'où une certaine concordance entre l'âge osseux de 11 ans (10 à 12 ans) correspondant à l'apparition du sésamoïde du pouce et le début de la puberté chez la fille (B2). Il existe cependant une grande variabilité dans la concordance entre maturation pubertaire clinique et vitesse de croissance pubertaire [69].
- Les deux cotations P-G, S-P ne sont pas toujours superposables au même moment : telle fille sera au stade 3 pubien mais 4 mammaire ; tel garçon sera au stade 4 pubien et 3 génital,

J. Avatars pubertaires courants:

Les événements pubertaires s'accompagnent très fréquemment d'avatars dont l'impact sur l'image corporelle ou le bien-être de l'adolescent n'a souvent aucun rapport avec leur banalité physiologique.

1. Odeur corporelle :

Elle résulte de la mise en action sécrétoire des glandes sous-cutanées apocrines. Très sensibles à la testostérone (elles possèdent une 5- α -réductase), ces glandes sont particulièrement nombreuses dans les régions périnéale et axillaire.

2. Modifications cutanées:

Avec la puberté, la peau devient plus grasse, en particulier au niveau du visage. Ce phénomène tient aux modifications des sécrétions lipidiques cutanées, sous l'effet des androgènes et de la transformation locale de la testostérone en dihydro-testostérone. Les autres modifications sont essentiellement secondaires à la stimulation des sécrétions sudorale et apocrine, notamment axillaires. L'acné touche environ la moitié des filles et des garçons, à divers degrés. Elle est accessible aux traitements, essentiellement locaux, dont les indications sont bien codifiées.

3. Pilosité:

L'apparition de poils nettement visibles sur certaines parties du corps est un phénomène physiologique de la puberté, anticipé par les garçons mais plus ou moins bien supporté chez les filles. Chez celles-ci, les pilosités importantes mais isolées, d'installation progressive et sans signes cliniques de virilisation ou d'hypercorticisme, relèvent soit d'un hirsutisme idiopathique, soit d'un syndrome de polykystose ovarienne. [70]

4. Gynécomastie:

L'apparition d'une tuméfaction du mamelon concerne environ la moitié des garçons en milieu de puberté (stades 2 ou 3). En général peu importante, elle ne traduit aucun processus pathologique et régresse le plus souvent spontanément en moins de 2 ans.

5. Varicocèle:

Cette dilatation variqueuse du plexus veineux spermatique, au-dessus du testicule et presque toujours à gauche, apparaît en cours de puberté. L'indication de la cure d'une varicocèle à l'adolescence (chirurgie ou mieux sclérothérapie par voie endovasculaire) dépend surtout de sa tolérance (volume, inconfort) et de la trophicité testiculaire.

6. Irrégularité des cycles menstruels:

Les premiers cycles menstruels sont généralement plus longs en moyenne et irréguliers. Plus de la moitié sont anovulatoires durant la première année. Il est en général difficile pour une jeune fille récemment réglée de prévoir la date de ses prochaines règles. Avant de pouvoir parler de spanioménorrhée, il faut attendre 2 ans d'âge gynécologique.

7. Dysménorrhée:

Ce syndrome douloureux du ou des premiers jours de la menstruation, à type de coliques pelviennes, touche environ la moitié des adolescentes. Il doit être distingué du syndrome prémenstruel, plus rare à l'adolescence. L'utilisation des antiprostaglandines, ainsi que les contraceptions orales, en ont transformé l'histoire naturelle.

K. Aspect psychologique de la puberté et adolescence :

1. Corps en chantier:

Le corps du jeune pubère, à partir d'un « temps prescrit par la nature », peut être comparé à un véritable corps en chantier. À ce titre, il s'avère toujours difficile de prédire précisément la nature qualitative des transformations morphologiques que doit subir l'adolescent au cours de cette métamorphose. De plus, les effets physiques et psychologiques de cette étape maturative (cf. supra) vont profondément modifier son champ d'expérience, son fonctionnement affectif et intellectuel, son système relationnel et ses comportements sociaux. [71] L'apparition de la pudeur n'est autre, dans ce contexte, qu'une manifestation à la fois normale et intimement liée à tout ce processus. Cette nouvelle « conscience de soi » fait écho à l'afflux des images et pensées nouvelles, sexualisées, liées au processus même de la puberté.

Pour l'enfant, l'expérience pubertaire est par essence irreprésentable, puisqu'elle ne renvoie à aucune expérience antérieure. Le jeune adolescent ne peut qu'en subir les effets, difficilement communicables ou partageables avec les adultes, les parents tout particulièrement. [72] Très présente en effet est la crainte que ce corps puisse trahir par toutes sortes de manifestations incontrôlables (rougir, transpirer, dégager une odeur, avoir une érection inopinée, etc.). S'ajoutent à cela de multiples sentiments de décalage (poids, taille, formes, etc.) face aux regards d'autrui ou à tel modèle imaginaire idéalisé jamais atteint. Tout cela explique bien pourquoi la question : « suis-je normal(e) ? » est si centrale à cet âge.

Un paradoxe veut en effet que ce soit justement cette période, où les jeunes ont besoin de se conformer d'une manière très précise à la norme, que la pression physiologique est susceptible de créer le plus grand écart par rapport à cette norme. [73] La transformation pubertaire propulse l'adolescent « en avant » et le confronte

par là même à plusieurs enjeux : au niveau du corps (comment changer tout en restant le même ?), de la famille (comment favoriser la transformation des relations avec les parents ?) et enfin du corps social (comment déplacer et réussir les investissements affectifs hors la famille ?). C'est ainsi que certains auteurs ont pu nommer « pubertaire » ce travail imposé au psychisme par la puberté : tout « l'inverse d'une force de séparation », [74] ce pubertaire est une véritable force anti séparatrice qui pousse au début l'adolescent vers son parent du sexe opposé.

Même si le préadolescent, généralement informé, s'y attend peu ou prou, sa puberté restera toujours une surprise, vécue comme quelque chose d'imposé, subi et venant de l'extérieur. C'est un événement que l'adolescent n'a pas choisi et que, d'une certaine manière, il ne maîtrise pas.

2. Pas de véritable adolescence sans puberté:

Puberté et adolescence sont deux phénomènes différents mais fondamentalement complémentaires. Le début de la première, venant rompre le processus linéaire de croissance de l'enfant, marque l'entrée dans la deuxième et contribue à en édifier la plupart des aspects. [75] Le grand enfant non encore pubère a toute chance, indépendamment de son âge chronologique, de ne pas se percevoir adolescent. A contrario, l'enfant engagé dans la puberté subit sa métamorphose, doit « montrer sa croissance » et se retrouve projeté dans l'adolescence. Il est difficile d'imaginer l'adolescence en l'absence de puberté. Si les préadolescents d'aujourd'hui sont de plus en plus nombreux à vouloir ressembler à des « ados » dans leur apparence vestimentaire, leurs attitudes, leur langage, etc., [76] il ne s'agit que d'un artifice socialement construit, indépendant de la maturation pubertaire. Il importe de rappeler ici que pour les anthropologues, c'est précisément l'avènement de la sexualité (elle-même « traitée » différemment selon chaque

culture) qui confère à l'adolescence - en tant que problématique de passage - son caractère universel. [77]

La fin de la puberté, quant à elle, est loin de signer la fin de l'adolescence. Celle-ci, du fait d'une accessibilité sociale plus tardive à la place et au statut d'adulte, doublée d'une définition de « l'état adulte » elle-même moins rigide aujourd'hui, constitue une étape intermédiaire paradoxale de plus en plus étirée dans le temps.

RETARD PUBERTAIRE

A. Définition du retard pubertaire :

- le retard pubertaire chez le garçon est défini par l'absence d'augmentation de volume testiculaire (volume inférieur à 4 ml ou longueur inférieure à 25 mm) au-delà de 14 ans, ou l'absence de développement complet 4 ans après le début pubertaire.

B. Épidémiologie :

Le retard pubertaire est un motif de consultation très fréquent (1ère cause chez les garçons vus pour petite taille),

Le sex Ratio est 1 fille pour 2 garçons [78]

Dans notre étude le sex ratio est de 1,6

L'incidence et la prévalence sont difficiles à estimer en raison de plusieurs facteurs de confusion. [79]

- Il existe des preuves que la puberté chez les filles survient à un âge plus en plus tôt dans les générations successives (2 à 3 mois par décennie) [80],[81] si la puberté est définie comme l'âge à la ménarche. Il ya peu de preuves pour suggérer que l'âge d'apparition de la puberté a changé au fil du temps chez les garçons, [82],[83] bien que cela peut être parce que le début et la fin de la puberté chez les garçons sont moins bien définies et documentées par rapport à la documentation de ménarche chez les filles.
- Il ya une variation dans l'âge pubertaire moyenne entre les différents groupes ethniques. Les filles noires atteindre la puberté à un âge moyen de 12,2 ans, alors que les filles blanches font à une moyenne de 12,9 ans.

- Il ya une influence génétique sur l'apparition de la puberté qui se manifeste par une similitude dans l'âge de survenue de la puberté, et notamment l'âge de la puberté, entre les filles et leurs mères.
- Il ya eu un doublement de la fréquence de l'obésité chez les enfants depuis 1980 [84] obésité modérée est associée à un plus jeune âge de la ménarche[81],[85]
- Une grande étude rétrospective portant sur 232 adolescents ayant un retard pubertaire (158 hommes, 74 femmes) ont trouvé délai constitutionnel présumé de la puberté pour être le plus fréquent (53%; d'environ 2:1 ratio hommes-femmes).[86] 19 % des patients avaient un développement pubertaire spontanée avec le temps. Hypogonadisme hypogonadotrophique organique et hypogonadisme hypergonadotrophique ont été signalés dans 12% et 13%, respectivement. [86]

C. Physiopathologie :

Le début de la puberté est contrôlé par plusieurs facteurs. [79] Une augmentation nocturne de l'amplitude et de pulsatilité de libération du (GnRH) de l'hypothalamus est le premier changement évident à la puberté.[87] le GnRH hypothalamique stimule à son tour la sécrétion des hormones hypophysaires: hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). D'autres neurotransmetteurs (tels que l'acétylcholine, l'acide gamma-aminobutyrique, peptides opioïdes, les prostaglandines et la sérotonine) et la leptine peut moduler le début de la puberté. GPR54 est un récepteur du G-couplé à une protéine qui est un ligand pour kisspeptide, et l'interaction entre eux est nécessaire pour la GnRH.

- FSH stimule les cellules de Sertoli chez le mâle, la production de spermatogonies et les cellules folliculaires chez la femme, ce qui entraîne l'ovulation. LH régule la production de testostérone et les œstrogènes.
- Le développement pubertaire anormal peut être due à:
- L' hypogonadisme hypogonadotrophique, résultant d'un manque de production de gonadotrophine, et se manifestant par une absence de développement pubertaire spontanée. Cela se produit chez les patients souffrant de troubles hypothalamo-hypophysaires et dans ceux qui ont un retard fonctionnel (retard constitutionnel, maladies chroniques, malnutrition, l'exercice excessif).
- L'hypogonadisme hypergonadotrophique, résultant de troubles gonadiques et manifestant des concentrations de gonadotrophines sériques élevés en l'absence de signes de puberté à l'âge approprié pour la puberté.
- Autres :
 - Ø Une étude suggère qu'il y'a une relation entre un médicament « Le méthylphénidate ou MPH » et le retard pubertaire chez le garçon :[88]
 - Le méthylphénidate ou MPH,est un médicament psychostimulant de la classe des pipéridines². Sa principale indication est le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)
 - Ø Une autre étude suggère que la mélatonine peut retarder la puberté [89]
 - Cette étude de suivi montre que le traitement à la mélatonine chez les enfants peut être soutenue sur une longue période de temps sans déviation substantielle du développement des enfants à l'égard de la qualité du sommeil, développement puberté et les scores de

santé mentale, en comparaison avec la population néerlandaise général.

- Ø Une étude suppose qu'il y'a une relation entre des interactions gène-dioxine et le retard pubertaire chez les garçons [90]

D. Facteurs génétiques :

Dans la plupart des familles atteintes de retards pubertaires simples, l'hérédité semble obéir à un mode de transmission autosomique dominant, à pénétrance incomplète, suggérant l'implication d'un petit nombre de gènes ayant un effet majeur sur le développement pubertaire et dont la pénétrance sera influencée par d'autres gènes ou par des facteurs environnementaux. On retrouve dans 50 % des cas des antécédents de retard pubertaire dans la famille (premières règles $\geq$ 14 ans chez la mère, les sœurs ; croissance et puberté $\geq$ 14 ans chez le père, les frères) [91,92]

Dans notre étude 58% de nos malades avaient des antécédents familiaux de retard pubertaire.

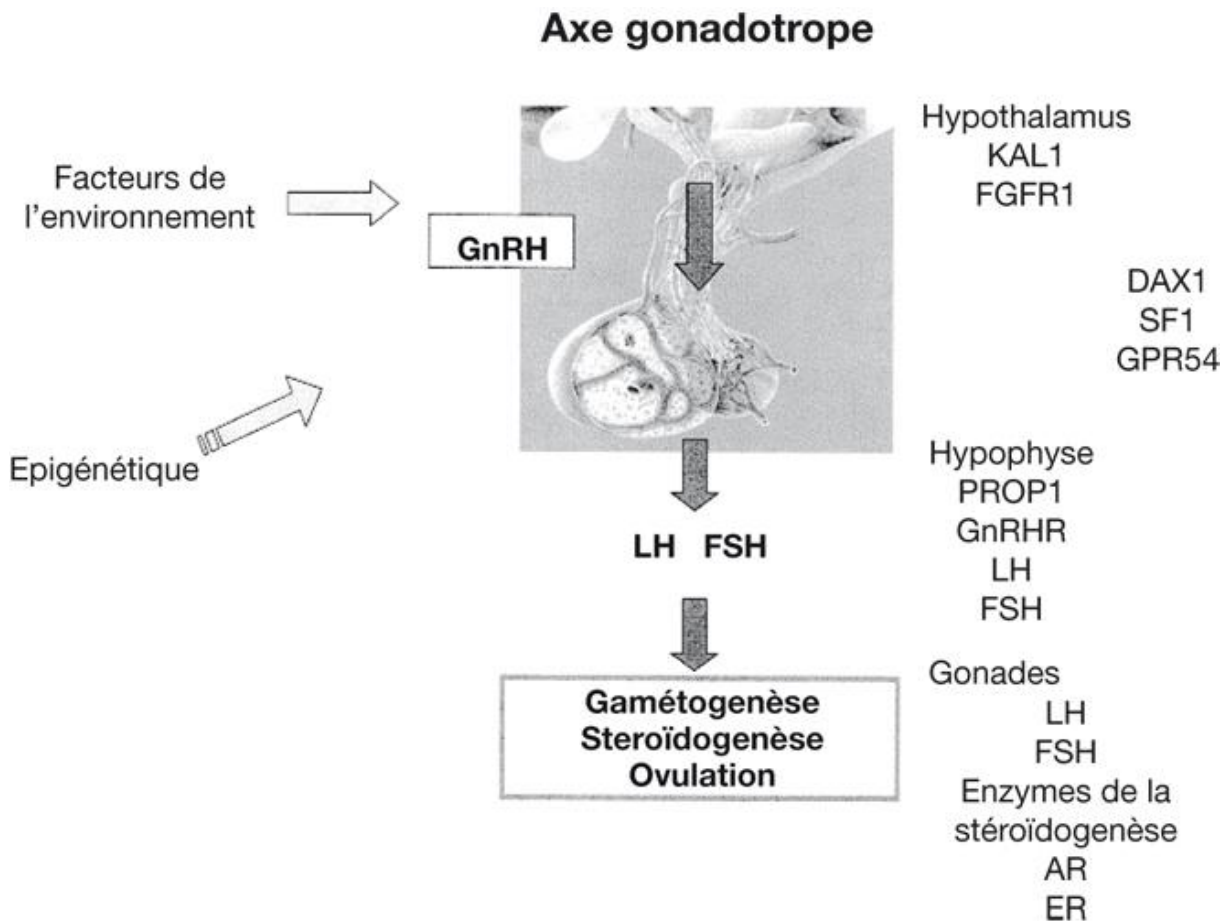


Figure 33 : Schémas des influences génétiques et environnementales sur l'axe gonadotrope

E. Retard pubertaire, Croissance et axe somatotrope

Durant l'enfance, il existe une décroissance linéaire de la vitesse de croissance staturale, qui cesse lorsque la puberté se produit. En l'absence de puberté, la vitesse de croissance continue de décroître, se traduisant par un infléchissement statural prépubertaire marqué (*figure 34*) [93] Lors de l'évaluation, la vitesse de croissance staturale de ces patients est en général faible pour l'âge civil, mais en accord avec leur âge osseux retardé.

La sécrétion somatotrope est physiologiquement à son plus bas niveau en prépuberté [88, 89]. La moyenne du pic sérique de GH en réponse à un test de stimulation arginine-insuline est de $6,9 \pm 4,2 \mu\text{g/L}$ juste avant la puberté ; les

critères habituels de déficit somatotrope (pic de GH sérique < 10 µg/L) recouvrent largement la sécrétion somatotrope des sujets normaux en prépuberté. Ainsi, dans les retards pubertaires simples, le pic sérique de GH en réponse aux tests de stimulation est souvent faible, dans la zone de « déficit en GH » [90]. Lorsque le développement pubertaire s'effectue, la production de GH augmente : au pic de vélocité, la concentration moyenne intégrée de GH et le pic de GH en réponse à l'arginine-insuline sont le triple des valeurs prépubères. Dans les retards simples, l'IGF-1 sérique reste dans les valeurs prépubères, sa concentration est donc faible relativement à l'âge, mais normale (souvent dans la moitié inférieure de la normale) par rapport au stade pubertaire.

Dans notre étude le pic sérique moyen de GH en réponse aux tests de stimulation à l'insuline est de 8,33 ng/ml, et le taux sérique d'IGF-1 était inférieur à sa limite inférieure pour l'âge dans 25% des cas.

Dans les situations de retard pubertaire, l'administration brève d'androgènes ou d'œstrogènes exogènes (heptylate de testostérone : une injection intramusculaire de 100 mg une semaine avant l'évaluation ; 17 β œstradiol oral, 1 comprimé à 2 mg par jour, les trois jours précédant l'évaluation) entraîne une « normalisation » de la sécrétion de GH lors des tests de stimulation [94,96] Cela est également le cas lorsque les tests sont effectués une fois que la puberté est bien engagée : le développement pubertaire reverse la faible sécrétion de GH [96] Tous ces éléments confirment le caractère transitoire de la faible sécrétion de GH dans les retards pubertaires simples.

Certains auteurs ont rapporté que les sujets ayant eu un retard simple de croissance et de puberté atteignaient une taille adulte inférieure à leur taille cible génétique d'environ 1 DS [97]

Le déficit de croissance se ferait principalement au détriment de la croissance du rachis, résultant ainsi en des proportions eunuchoïdes à l'âge adulte. Cependant,

cette observation a été le plus souvent faite chez des sujets combinant à la fois une petite taille constitutionnelle et un retard de puberté, dont la probabilité de consulter est plus importante, et est vraisemblablement la conséquence de la petite taille et non pas du retard de puberté.

- Bien qu'induisant le développement des caractères sexuels secondaires, l'utilisation d'androgènes exogènes (100 mg d'heptylate de testostérone tous les 15 jours en IM à 4 reprises) n'améliore pas la taille finale [98] Une étude randomisée contrôlée, évaluant l'intérêt d'un inhibiteur de l'aromatase (le létrozole) versus placebo, en plus du traitement classique par testostérone dans les retards pubertaires du garçon, a montré un accroissement de la taille finale prédite de 5,1 cm après 18 mois de traitement dans le groupe létrozole [99] Cette observation suggère (mais ne prouve pas) que la taille finale pourrait être améliorée en inhibant la synthèse d'oestradiol et en ralentissant la maturation squelettique sans affecter le développement des caractères sexuels secondaires.

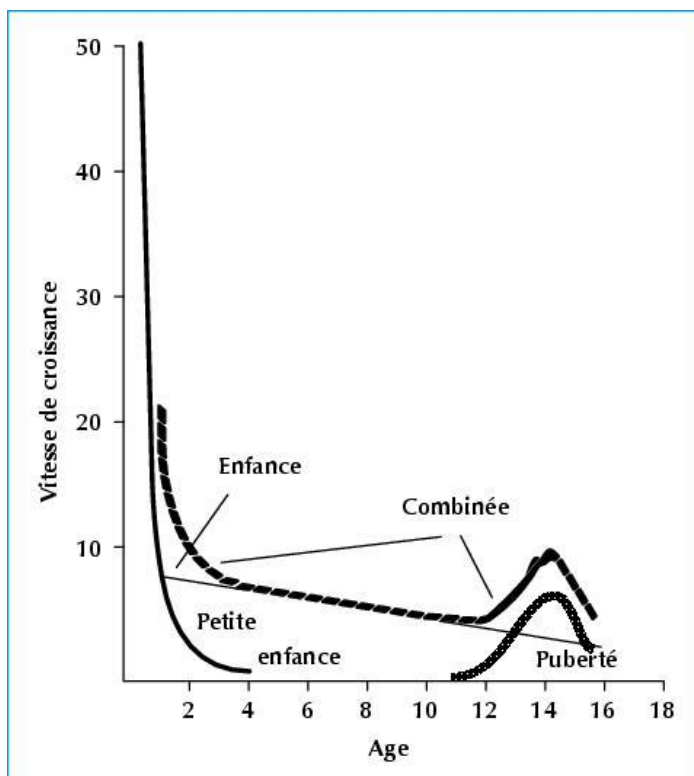


Figure 34 : Modélisation de la vitesse de croissance selon l'âge
(D'après [87]).

F. Retard pubertaire, maturation squelettique et minéralisation

La maturation squelettique est également retardée pour l'âge chronologique, synchrone avec celle de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique [100] Le début de la puberté est mieux corrélé à l'âge osseux qu'à l'âge chronologique : il se produit pour un âge osseux entre 12 et 14 ans [101]

Le retard de maturation squelettique et le retard du tempo normal de la puberté altèrent modérément l'acquisition de la masse osseuse [102] Ainsi, les marqueurs de remodelage osseux sont-ils normaux chez les jeunes garçons ayant un retard pubertaire simple, mais leur densité minérale osseuse globale et au niveau du rachis lombaire est un peu diminuée après ajustement sur l'âge osseux [103] En revanche, la densité minérale osseuse volumétrique du col fémoral et du rachis lombaire d'hommes adultes ayant eu un retard simple de croissance et de puberté est normale comparativement aux contrôles [104] Le contenu minéral osseux de leurs membres (ajusté sur la longueur) est cependant réduit en dépit d'une masse maigre normale. Ceci pourrait évoquer une altération du processus d'expansion du périoste survenant au cours de la puberté chez ces sujets [104]

1. Adrénarche :

L'adrénarche correspond à une augmentation de la production des androgènes surrénaliens (déhydroépiandrostérone ou DHEA et le sulfate de DHEA ou DHEAS). Elle associe une augmentation du volume et une modification des activités enzymatiques de la zone fasciculée de la corticosurrénale. La DHEA et le DHEAS ont une activité androgénique faible, estimée à 5 % de l'activité de la testostérone, et peuvent être partiellement convertis en testostérone dans certains tissus. Leur augmentation se produit physiologiquement entre 7 et 9 ans et peut entraîner l'apparition d'une pilosité pubienne et/ou axillaire [105] Une concentration de

DHEAS supérieure à 0,4 mg/L signifie que l'adrénarche est effectuée [105]
L'adrénarche précède l'activation franche de l'axe gonadotrope (gonadarche) de 2 à 3 ans [106] mais les interactions entre l'adrénarche et la gonadarche ne sont pas univoques. Dans les retards pubertaires simples, à la différence des déficits gonadotropes, l'adrénarche se produit également avec retard [107]

2. Gonadarche :

Dans les retards pubertaires simples, il existe un déficit fonctionnel en LH-RH par rapport à l'âge chronologique [106] Les gonadotrophines de base ou en réponse à un test de stimulation à la LH-RH, les profils nycthémeraux des gonadotrophines, ou leur mesure dans un recueil urinaire de 24 heures montrent des valeurs prépubères. Elles sont en accord avec leur âge osseux mais pas avec l'âge chronologique. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique n'est pas encore sorti de la quiescence de l'enfance ; le retard simple de croissance et de puberté pose donc un problème diagnostique avec le déficit gonadotrope isolé.

G. Diagnostic positif :

Le motif exprimé lors de la consultation sera le plus souvent la petite taille, plus rarement le retard de développement des organes génitaux.

1. Clinique :

L'interrogatoire recherche une histoire familiale de retard pubertaire, d'infertilité et/ou d'anosmie chez les ascendants ou les aînés, une histoire personnelle de cryptorchidie, de micropénis, ou de maladie générale associée, des troubles fonctionnels (céphalées, diarrhée, anosmie). Les coordonnées de naissance

et l'histoire néonatale seront précisées, et la courbe de croissance staturo-pondérale construite (*figure 35*).

L'examen clinique, outre l'examen général, s'attachera à coter très précisément le stade pubertaire [108] longueur et largeur des testicules (ou volume), longueur et largeur de la verge, pilosité pubienne et axillaire. Une gynécomastie est également recherchée.

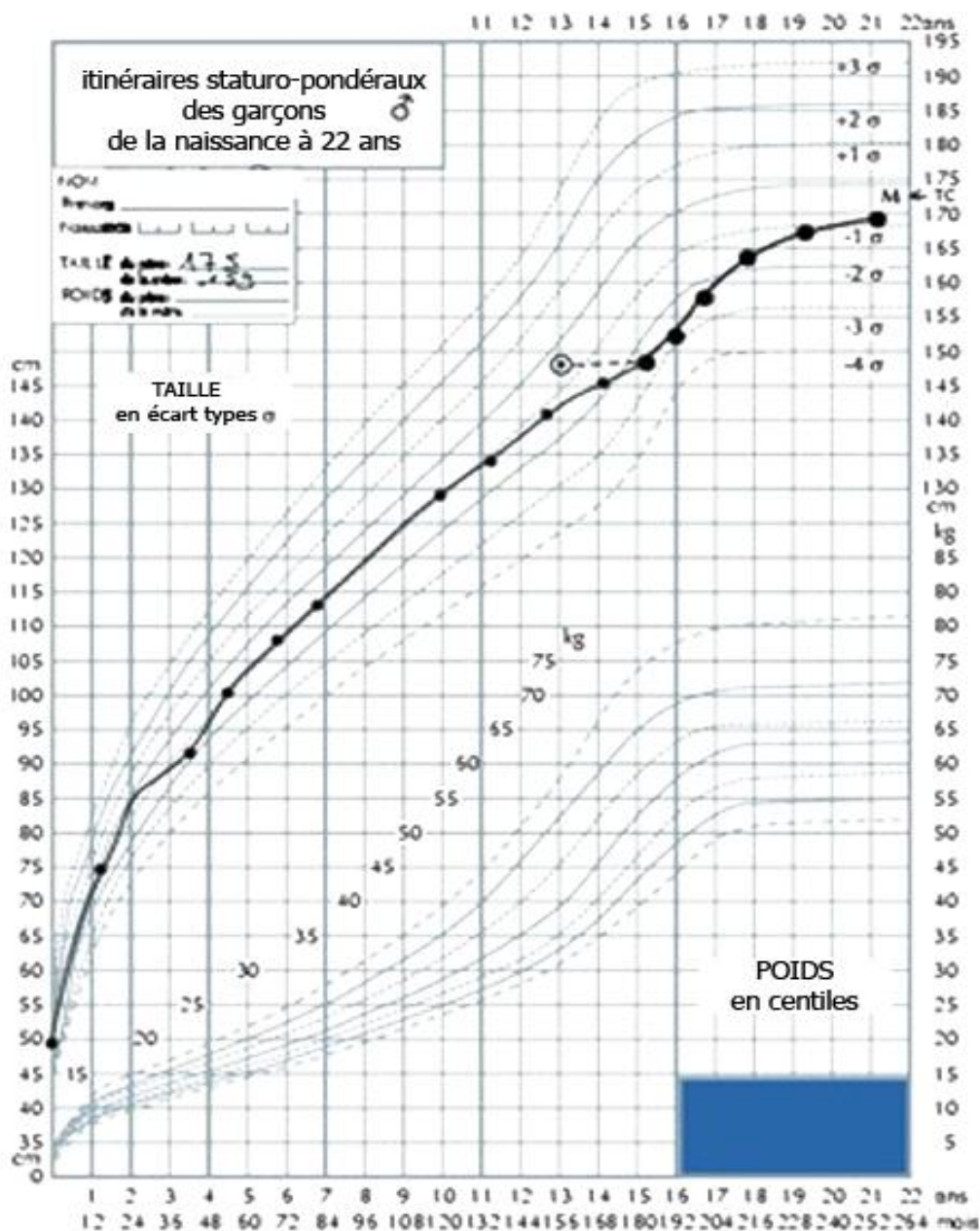


Figure 35 : Courbe de croissance d'un garçon ayant eu un retard pubertaire simple.

Dans la mesure où la majorité des garçons consultant pour un retard de puberté présentent un retard simple, l'objectif est d'établir un diagnostic présomptif, sur un ensemble d'arguments cliniques, et d'éviter de recourir d'emblée à des examens complémentaires. Les éléments permettant ce diagnostic présomptif de retard simple de puberté sont indiqués dans le tableau 6.

Si le diagnostic de retard simple est retenu, il est nécessaire de suivre ces garçons jusqu'au véritable démarrage pubertaire et à l'accélération staturale associée.

Tableau 6 : Arguments en faveur du diagnostic présomptif de retard simple de puberté [146,147]

Retard simple de croissance et de puberté	Déficit gonadotrope isolé ou combiné
– ATCD familiaux de puberté tardive^a – Pas d'ATCD familial d'infertilité ou d'anosmie^b – Infléchissement statural progressif et modéré de moins de 1 DS^c – Pas de cassure de la courbe de taille^c – Âge osseux retardé < 13 ans^d – Pas d'obésité^e – Pas d'anosmie^b – Pas d'élément évocateur d'un « syndrome » – Pas de signes d'HTIC ou de déficit visuel^f – Pas de signe de déficits hypophysaires combinés^g – Pas de cryptorchidie ni de micropénis^b	– ATCD familiaux d'infertilité ou d'anosmie – Pas d'infléchissement statural (évoque un déficit gonadotrope congénital)^c – Cassure de la taille (évoque une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire)^c – Impubérisme avec âge osseux > 13 ans^d – Obésité^e – Anosmie ou autres éléments cliniques du syndrome de Kallmann (syndrénie...)^b – Signes d'HTIC ou déficit visuel^f – Signes d'autres déficits hypophysaires^g – ATCD de cryptorchidie ou micropénis^b

^aRetrouvés dans plus de 50 pour-cent des cas de retard simple.

^bLeur présence évoque un déficit gonadotrope (± syndrome de Kallmann).

^cL'infléchissement progressif modéré est habituel dans le retard simple. S'il est marqué, il faut rechercher un déficit somatotrope associé (déficit combiné). S'il n'y a pas d'infléchissement, il faut évoquer un déficit gonadotrope isolé. Un infléchissement supérieur à 1 DS est compatible avec un retard simple, mais mérite des investigations complémentaires.

^dLe démarrage de la puberté étant mieux corrélé à l'âge osseux qu'à l'âge civil, un impubérisme pour un âge osseux ayant dépassé 13 ans évoque un déficit gonadotrope.

^eL'obésité entraîne souvent une avance staturale, une avance d'âge osseux, et une anticipation pubertaire (de quelques mois). L'association obésité et impubérisme doit faire évoquer un déficit gonadotrope.

^fEvocateur de processus tumoral, ou d'une atteinte hypophysaire globale.

ATCP : antécédents ; HTIC : hypertension intracrânienne.

2.Examens complémentaires :

a)Examens complémentaires de première intention

- Si le diagnostic de retard simple est douteux ou si la puberté ne survient pas durant le suivi, des examens complémentaires sont nécessaires avec, au minimum, la mesure de la testostéronémie, des FSH et LH plasmatiques, de la T₄ libre, de la TSH et de la prolactine ainsi que la détermination de l'âge osseux (radiographie de la main et du poignet gauches) [109] L'âge osseux est en règle générale inférieur à l'âge chronologique et à l'âge osseux de démarrage pubertaire qui est de 13 ans chez le garçon (apparition du sésamoïde du pouce).
- Si le retard statural est marqué, la mesure de l'IGF-I et de l'IGF-BP3 (des valeurs basses orientent vers un déficit somatotrope), la recherche d'une insuffisance rénale (créatinine) et d'une maladie cœliaque (anticorps antigliadine, anti-endomysium, antiréticuline et anti-transglutaminase) complète les investigations. Bien entendu, s'il existe une cassure staturale ou des signes évoquant d'autres atteintes hypophysaires, une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire doit être rapidement effectuée.

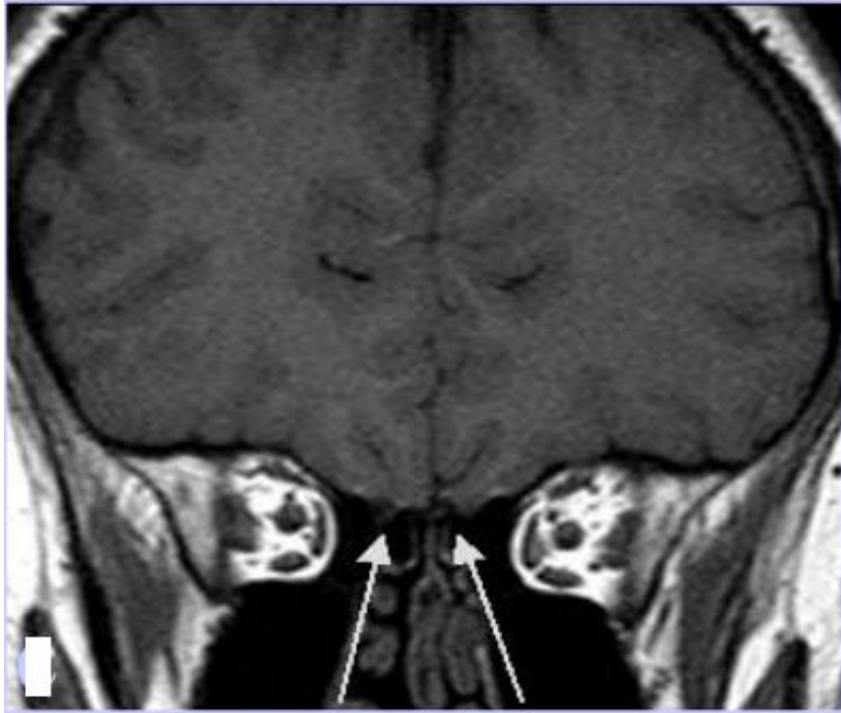


Figure 36 : Coupe coronale de 3 mm pondérées T1 en spin-écho, mettant en évidence l'absence des bulbes olfactifs chez un patient dans le cadre du Sd de kallmann.[150]

- Lorsque les gonadotrophines circulantes sont élevées (en particulier FSH > 10 UI/L) en regard de la testostéronémie, le diagnostic d'hypogonadisme hypergonadotrophique est porté. En l'absence d'histoire personnelle de chimiothérapie ou d'irradiation gonadique, le syndrome de Klinefelter en est la cause la plus fréquente, et le caryotype confirmera le diagnostic. Les dosages plus récemment disponibles de l'inhibine B et de l'hormone anti-müllérienne (AMH) sériques contribuent à préciser le diagnostic. L'inhibine B, glycoprotéine membre de la superfamille du TGF- β , est produite par les cellules de Sertoli (avant ou durant la puberté), régulée positivement par la FSH. Elle est détectable dès la naissance, augmente physiologiquement entre le 3^e et le 6^e mois chez le garçon, s'abaisse ensuite et reste basse entre 4 et 9 ans, puis augmente jusqu'à l'âge de 15 ans où les taux adultes sont normalement atteints [110,112] L'AMH, une autre glycoprotéine

membre de la superfamille du TGF- β , est synthétisée par les cellules de Sertoli et régulée négativement par la testostérone à la puberté. Le taux d'AMH augmente à la naissance chez le garçon pour atteindre un maximum au 6^e mois, reste élevé pendant toute l'enfance et s'abaisse à la puberté [113] Une augmentation des gonadotrophines et une diminution de la testostéronémie, de l'AMH et de l'inhibine B circulantes témoignent de lésions testiculaires [112] Enfin, si les testicules ne sont pas palpés dans le scrotum, la mesure de l'AMH et de l'inhibine B sériques (indétectables), ou une testostéronémie indétectable en réponse à un test à l'hCG, permettent d'affirmer l'absence de tissu testiculaire (anorchidie).

- Lorsque les gonadotrophines circulantes sont basses, et en l'absence d'autres anomalies hormonales hypophysaires, la distinction entre retard simple de puberté et déficit gonadotrope isolé peut être délicate à faire. Si l'âge osseux est supérieur à 13 ans, le diagnostic de déficit gonadotrope est probable. S'il est inférieur à 13 ans, les deux diagnostics restent possibles. Une valeur basse d'inhibine B à l'adolescence (associée à des valeurs basses des gonadotrophines) est plutôt en faveur d'un déficit gonadotrope [114] que d'un retard pubertaire simple. Néanmoins, des études sont encore nécessaires pour déterminer la sensibilité et la spécificité de la mesure à l'adolescence. Le déficit gonadotrope peut s'associer à des valeurs basses, normales ou élevées d'AMH : ce dosage ne permet pas de discriminer un déficit gonadotrope d'un retard pubertaire simple.

Age osseux :

- La détermination de l'âge osseux permet d'apprécier la maturation globale de l'organisme. Il permet également d'interpréter les résultats des dosages des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH.

- Lorsque l'âge osseux est inférieur à 13 ans chez le garçon et 11 ans chez la fille, des valeurs basses de FSH et LH peuvent correspondre à un retard pubertaire

simple (cas le plus fréquent) ou à un déficit gonadotrope. En revanche, si les gonadotrophines sont basses alors que l'âge osseux a dépassé 11 ans chez la fille ou 13 ans chez le garçon, le diagnostic de déficit gonadotrope est probable, puis que la puberté se produit lecture de l'Age Osseux se fait grâce à l'atlas de Greulich et Pyle

- 1 - L'os pisiforme est visible à 8 ans 10 mois chez la fille et à 11 ans chez le garçon
- 2 - Le sésamoïde du pouce apparaît à 11 ans chez la fille et à 13 ans chez le garçon

Le pronostic de taille selon les tables de Bayley et Pinneau est calculé à partir de l'âge osseux et de la taille mesurée. Figures 37.

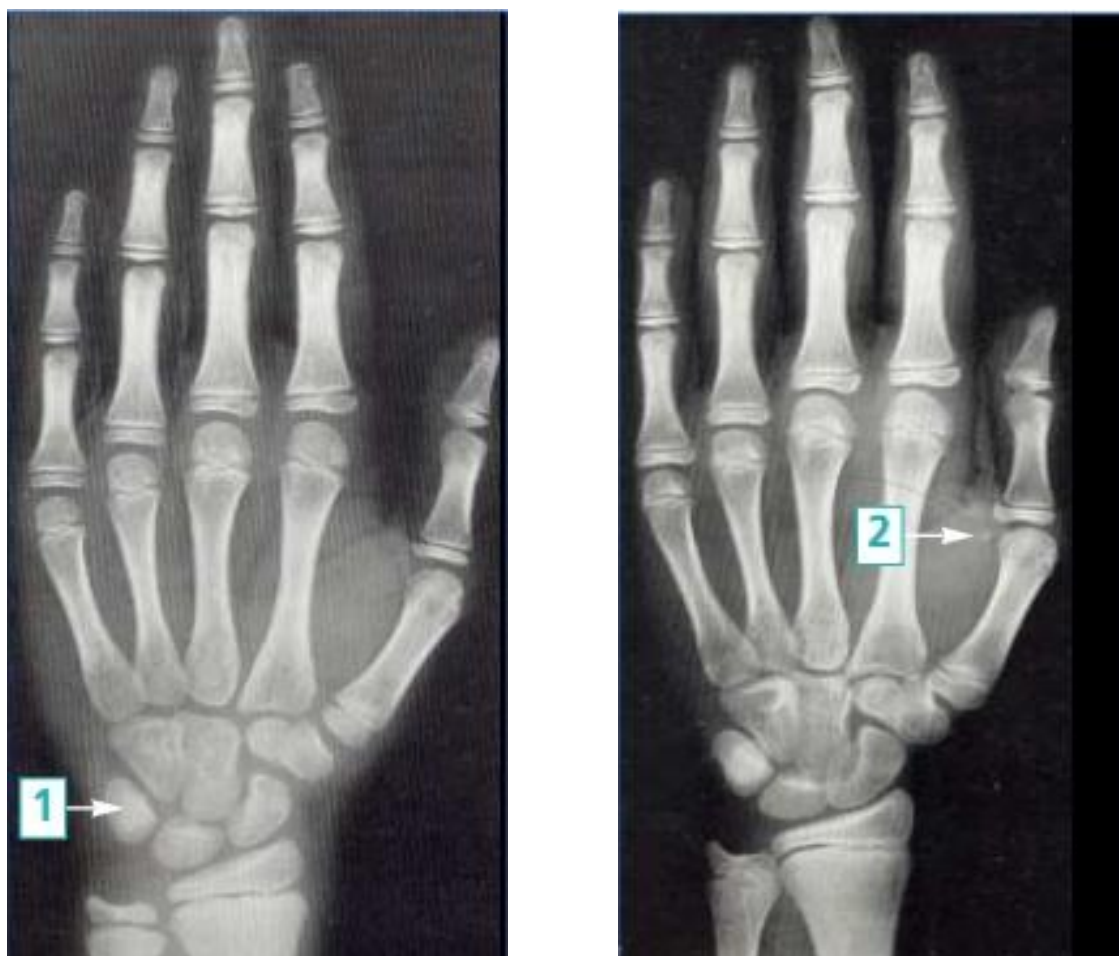


Figure 37 : Radio du poignet et de la main gauche d'un garçon

- 1 = L'os pisiforme
i. = Le sésamoïde du pouce

b)Examens de deuxième intention :

- Ces examens ne sont nécessaires que si les examens précédents n'ont pas permis de porter un diagnostic étiologique.

- Les tests à la LH-RH explorent la réponse des gonadotrophines FSH et LH après une injection de LH-RH exogène. Il est inutile si les concentrations de FSH et de LH de base sont élevées (hypogonadisme hypergonadotrophique). Avant un âge osseux de 13 ans, une réponse faible ne discrimine pas entre un déficit gonadotrope isolé et un retard pubertaire simple. À partir d'un âge osseux de 13 ans, si la réponse de la LH dépasse 5 UI/L, le diagnostic de puberté à son tout début est probable, mais un déficit gonadotrope partiel reste possible.

- Le test de stimulation à l'hCG (hormone chorionique gonadotrophique) évalue la réponse de la testostérone après six injections d'hCG (six fois 1 500 UI à 48 heures d'intervalle). Lorsque les gonadotrophines de base sont élevées et les testicules non palpés dans les bourses, ce test permet de déterminer la présence de tissu testiculaire (cryptorchidie) ou son absence (anorchidie). Il est moins utile depuis que les dosages de l'AMH et de l'inhibine B sont disponibles. Lorsque les gonadotrophines de base sont faibles, la réponse de la testostérone à l'hCG permet en théorie (la sensibilité n'est pas absolue) de discriminer entre un retard pubertaire simple et un déficit gonadotrope, même si l'âge osseux est inférieur à 13 ans : dans le premier cas, la testostérone dépasse habituellement 2 µg/L, dans le second cas elle reste faible [115]

c)Valeur diagnostique de l'utilisation de la testostérone chez les garçons présentant un retard pubertaire [116]

Une brève série d'injections de testostérone est connu pour être un traitement efficace pour les garçons ayant un RP simple, Dans cette étude, les données de sept garçons âgé d'au moins 14 ans qui ont reçu l'énanthate de testostérone (100 mg par voie intramusculaire mensuelle pendant quatre mois) ont été analysées pour voir si les

réponses des garçons au traitement «taille et maturité des signes pubertaires» pourraient être utiles pour exclure le diagnostic d'un déficit en hormone de croissance (GHD. Pendant quatre mois de traitement à la testostérone, le taux de croissance a augmenté de $4,0 \pm 1,0$ cm / an à $10,7 \pm 2,3$ cm / an, et était supérieure à 8 cm / an chez tous les patients. La forte augmentation du taux de croissance dans tous les garçons est considérée comme indicative d'absence de déficit en GH. Longueur du testicule a augmenté de 0,6 à 0,8 cm pour chaque patient au cours des quatre mois suivants, indiquant la sécrétion normale de gonadotrophines et la progression de la puberté, en revanche, l'augmentation des concentrations sériques de testostérone après l'arrêt du traitement était plus variable.

Il est conclu que la réponse à la testostérone après quatre mois de traitement et quatre mois supplémentaires de surveillance est utile pour exclure le déficit en GH chez les garçons ayant un retard de puberté.

H. Diagnostics différentiels des retards pubertaires :

- L'anamnèse familiale positive, un décrochage progressif de la croissance en fin d'école primaire avec un retard d'âge osseux, aucune anomalie à l'examen clinique et bien souvent, lors de cet examen, un début de développement testiculaire non encore remarqué par le patient permettront de suspecter un retard constitutionnel de croissance de puberté RCCP, ce qui est le diagnostic le plus fréquent. Bien souvent, il ne faudra pas réaliser d'autres examens complémentaires.
- Le plus difficile est de faire la distinction entre ce retard pubertaire simple ou déficit transitoire en gonadotrophines, et l'hypogonadisme hypogonadotrope permanent, complet ou partiel.

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES :

Dans les hypogonadismes hypogonadotropes chez le garçon, les testicules sont très petits. Dans certaines formes congénitales, on retrouvera parfois l'existence d'un micropénis ou d'une cryptorchidie uni, ou bilatérale, ou d'une atteinte de la ligne médiane comme une fente palatine, ou une anosmie. Une non progression du développement pubertaire oriente vers un hypogonadisme. Sur le plan croissance, suite à l'absence prolongée de stéroïdes sexuels, un aspect eunuchoïde est noté, avec un aspect anormalement long des bras, un tronc court, et un rapport segment

supérieur/segment inférieur < 1 . La petite taille est parfois moins importante que dans le RCCP, et le retard d'âge osseux est moins important sauf en cas de pathologie associée, comme un panhypopituitarisme, ou une pathologie inflammatoire associée, ou une corticothérapie, etc. Un décrochage statural marqué et rapide est en faveur d'un processus intracrânien évolutif, et nous poussera à vérifier l'intégrité des autres fonctions hypothalamo-hypophysaires et peut-être à réaliser une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire, voire cérébrale.

L'examen de la courbe pondérale permet de documenter une stagnation ou un déficit pondéral qui peut être la cause du retard pubertaire comme dans l'anorexie mentale par exemple.

L'association au retard pubertaire de dysmorphies, d'obésité ou de déficit sensoriel, ou de retard psychomoteur oriente vers des causes syndromiques d'hypogonadisme (CHARGE, Prader Willi, ...).



Figure 38 : Photo d'un enfant avec un hypogonadisme hypogonadotrope acquis
[117]

- Génétique du retard pubertaire par déficit gonadotrope :

- Depuis le début des années 2000, la séquence complète du génome humain a fortement aidé à la compréhension des formes familiales de déficit gonadotrope par des approches de gènes candidats ou de cartographie du génome. Certains gènes participent au développement fœtal des neurones à GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) tels que le gène *KAL1* [118,119] ou le gène *FGFR1* qui code le récepteur 1 du FGF (*Fibroblast Growth Factor*)[120]. Les gènes décrits dans la régulation supra-hypothalamique postnatale sont multiples et pour l'instant aucune anomalie génétique n'a été décrite dans l'espèce humaine. Récemment, ces approches de génétique ont permis d'impliquer, dans la régulation hypothalamique de l'axe gonadotrope, la leptine [121] et son récepteur [122], *DAX-*

1 [123], *SF1* [124], *PC-1* [125], *PROP1* [126] et récemment le récepteur *GPR54* [127,128]. Le rôle des gènes hypophysaires tels que ceux codant le récepteur de la GnRH [129], la LH [130] ou la FSH [131] est bien connu depuis plusieurs années bien que la description des anomalies génétiques au sein de ces gènes soit récente.

Tous les phénotypes décrits jusqu'à ce jour résultent de mutations de type « perte de fonction » entraînant une absence de puberté. Les phénotypes sont variés et dépendent en partie des autres fonctions biologiques des gènes concernés. Les mutations « perte de fonction » des gènes *KAL1* et *FGFR1* sont décrites dans le syndrome de Kallmann qui associe anosmie et déficit gonadotrope. Cette association est actuellement expliquée par le défaut de migration des neurones GnRH dû à l'agénésie du bulbe olfactif. La très grande variabilité de l'expression phénotypique des mutations « perte de fonction » du *FGFR1* suggère que la relation de cause à effet entre agénésie des bulbes et défaut de migration des neurones n'est pas certaine. Les mutations « perte de fonction » de la leptine et de son récepteur associent une obésité majeure au déficit gonadotrope. Cette association est expliquée par le rôle neuroendocrinien de la leptine dans la régulation de la faim et de l'axe gonadotrope. Dans les anomalies de *DAX-1*, le déficit gonadotrope est associé à une insuffisance surrénale.

- La description des mutations « perte de fonction » du récepteur *GPR54* dans le déficit gonadotrope isolé a été une avancée majeure dans la physiologie de l'axe gonadotrope et de l'initiation de la puberté. La puissance de l'analyse des maladies génétiques monofactorielles pour mieux comprendre la physiologie et la génétique d'un trait polygénique, voire multifactoriel, est bien illustrée par cet exemple. Ce récepteur n'était pas candidat car il était connu pour son activité inhibitrice de métastases [132,133]. Une approche de cartographie du génome a permis de le

considérer comme candidat [127,128] . À partir de ce travail, plusieurs groupes ont démontré que les ligands de *GPR54*, les peptides Kiss-1 (Kp), étaient des puissants sécrétagogues des hormones GnRH, LH et FSH. L'augmentation de l'expression hypothalamique du gène *Kiss-1* à la puberté est un autre argument soulignant son rôle dans les mécanismes d'initiation de la puberté. La présence d'un hypogonadisme à la naissance chez les patients porteurs d'une mutation inactivatrice de *GPR54* et la persistance de l'hypogonadisme à l'âge adulte ont montré que le système Kiss-1/*GPR54* est un modulateur de l'axe gonadotrope de la vie fœtale à la vie adulte et pas seulement un initiateur de la puberté.

- La description des mutations inactivatrices du récepteur de la GnRH a permis de mieux comprendre plusieurs phénotypes dont les eunuques fertiles [132] Le phénotype de ces patients comprend un hypogonadisme par déficit gonadotrope associé à une spermatogenèse normale. Les valeurs de LH et FSH sont dans les limites de la normale alors que la testostérone est basse. Les mutations inactivatrices du récepteur de la GnRH caractérisées chez ces patients inhibent partiellement la fonction du récepteur *in vitro*. De plus, une expressivité variable du phénotype a été décrite au sein de plusieurs familles, ce qui suggère que d'autres facteurs génétiques ou environnementaux peuvent moduler l'hypogonadisme dû à une mutation du récepteur de la GnRH (de Roux et coll., 1999). Ce point confirme le caractère multifactoriel de la régulation de l'axe gonadotrope même dans une situation de déficit pathologique profond.

- Tous ces travaux sur la génétique du retard pubertaire par défaut de la régulation neuroendocrinienne de l'axe gonadotrope ont apporté des éléments nouveaux en décrivant l'implication de nouveaux gènes tels que *KAL1*, *FGFR1*, *DAX1*, *SF1*, *PROP1*, le gène codant le récepteur de la leptine, *GPR54*, ou en caractérisant des anomalies dans des gènes connus tels que *GnRHR*, *LH* et *FSH*. Il est possible que

la variabilité de l'âge de la puberté dans la population dépende en partie de polymorphismes au sein des séquences codantes ou régulatrices de ces gènes ou de leurs partenaires.

- Retard simple de puberté versus déficit gonadotrope isolé : seuils biologiques

- Il n'existe pas d'index absolu permettant de prédire le démarrage pubertaire et de différencier avec certitude un retard simple d'un déficit gonadotrope isolé. Plusieurs auteurs ont cependant proposé des points de repère simples : lorsque le taux basal de LH à 8 heures dépasse 0,3 UI/L [134] lorsque le pic de LH en réponse à l'administration de LH-RH dépasse 5 UI/L, lorsque le ratio du pic de LH sur le pic de FSH est supérieur à 0,66 [135] ou lorsque les pics nocturnes de LH dépassent 0,9 UI/L [136] (immunofluorométrie ou chémoluminescence), les premiers signes cliniques de maturation sexuelle apparaissent habituellement dans l'année. Une valeur de testostérone plasmatique à 8 heures supérieure à 0,7 nmol/L (0,20 ng/dl) prédirait également le développement pubertaire dans l'année [137] Lorsque la testostéronémie en réponse à l'hCG dépasse 2 µg/L, le retard simple est probable.

- Parfois, plusieurs années d'observation sont nécessaires. Certains patients pour lesquels un diagnostic d'insuffisance gonadotrope probable avait été porté ont eu un développement pubertaire spontané au-delà de 17-18 ans.

HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPE :

Le diagnostic est aisé vu les taux élevés de gonadotrophines. L'association d'une petite taille et d'un retard pubertaire doit évoquer le syndrome de Turner. Une non-progression de la taille des testicules en présence d'un développement de la verge doit faire rechercher un syndrome de Klinefelter, surtout si une gynécomastie et une grande taille sont associées.

L'anamnèse oriente aussi parfois aisément le diagnostic, comme en cas d'histoire de torsion testiculaire, ou d'exposition à des agents alkylants en cas d'antécédents de tumeurs ou de greffes de moelle, par exemple.

Tableau 7 : Les différentes étiologies des hypogonadismes.

1) hypogonadisme hypogonadotrophique congénital :

- *insuffisance gonadotrope isolée (familial ou sporadique)
 - avec anosmie (syndrome de Kallmann)
 - sans anosmie
- * dans le cadre d'un syndrome malformatif ou génétique (Syndrome de Prader-Willi...)
- * dans le cadre d'une atteinte hypophysaire plus étendue (autres déficits associés)
 - interruption de tige pituitaire, dysplasie septo-optique

2) hypogonadisme hypogonadotrophique acquis :

- * tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire (craniopharyngiome)
- * post traumatique cérébral (y compris neuro-chirurgical)
- * post radiothérapie encéphalique

3) hypogonadisme hypergonadotrophique congénital :

- * dysgénésie gonadique, avec anomalie chromosomique
 - syndrome de Klinefelter 47
 - syndrome de Turner
- * autres déficits gonadiques primaires

4) hypogonadisme hypergonadotrophique acquis :

- * castration traumatique ou chirurgicale
- * post infectieux (oreillons, rare)
- * chimiothérapie - radiothérapie

5) hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel

- * maladie chronique (atteinte cardiorespiratoire, néphropathie...)
- * anorexie, malnutrition ou malabsorption (maladie coeliaque...)
- * athlétisme et danse (> 15 heures /semaine)
- * maladies endocriniennes (hypothyroïdie, hypercorticisme)

I. Prise en charge thérapeutique :

1. Dans les retards physiologiques :

- Des explications simples sur la normalité de l'examen, la différence des rythmes pubertaires à âge chronologique égal, la poussée de croissance à venir, etc. suffisent souvent à rassurer suffisamment pour se contenter d'un simple suivi de la croissance (tous les 3 à 6 mois).

- Si le pic de croissance pubertaire à venir peut être plus faible que la moyenne, le pronostic de taille adulte est en général favorable. La croissance se poursuit simplement plus tard, jusqu'à 18 ou 20 ans chez le garçon.

- Il importe toutefois d'apprécier le retentissement de ce décalage de maturation sur l'image corporelle, le vécu psychologique et l'adaptation sociale au sein du groupe des pairs (classe, sport d'équipe, relations avec l'autre sexe, etc.). Les retards pubertaires peuvent s'accompagner d'une souffrance psychique notable, [46] différente de l'inquiétude éprouvée de leur côté par les parents.

- Chez le garçon, il n'est pas rare que le père ait connu une histoire un peu semblable, ce dont il peut être utile de parler. Une étude auprès d'adultes ayant connu un retard de croissance constitutionnel doublé d'un décalage pubertaire a bien montré que beaucoup estimaient avoir souffert de leur retard statural, auraient souhaité pouvoir bénéficier d'un traitement et en souhaitaient un à leurs propres enfants en cas de problème identique. [47]

- À partir de 14 ans, un traitement doit être proposé aux garçons qui souffrent de leur état et souhaitent un changement rapide, en particulier ceux déjà âgés de 15 ans ou de petite taille (indépendamment de la taille des parents). On utilise l'énanthate de testostérone (i.m.) à la dose de 25 ou 50 mg tous les 15 j pendant au moins 6 mois [138,139,140,141,142,143] le résultat est un accroissement de la

vitesse de croissance et de la masse musculaire, l'apparition d'une pilosité et un sentiment de mieux-être général.

- Avec ces doses modérées, l'accélération de la vitesse de croissance est nette les premiers mois, mais la taille finale n'est pas compromise. [48] Il suffit d'attendre la puberté spontanée, jugée sur les modifications testiculaires, qui survient souvent dans les quelques mois qui suivent l'initiation du traitement.

- L'adjonction d'un inhibiteur spécifique de l'aromatase, dans le dessein de ralentir la maturation osseuse, a pu se montrer intéressante en termes de gain de taille finale. [49]

- Autres modalités de traitement :

- Ø Une étude suggère que la vitamine A et le fer sont aussi efficace que la thérapie hormonale chez les enfants avec un retard pubertaire simple [144,145]

Conclusion de l'étude :

- La carence en vitamine A est l'un des facteurs intévenant dans le retard pubertaire. La supplémentation en vitamine A et en fer aux enfants en retard pubertaire simple est aussi efficace que la thérapie hormonale dans l'induction de la croissance et la puberté. [145]

- Ø Une autre étude suggère que la supplémentation en vit A et en fer, est Mieux que l'hormonothérapie chez les enfants : [144]

- Les résultats de cette étude qui a comparé la supplémentation en fer et la thérapie hormonale sur 102 garçons avec RP simple, indiquent que le traitement avec de petites quantités de vitamine A et de fer peut être aussi efficace que la thérapie hormonale pour les garçons ayant un RP simple, sans les mêmes risques d'effets secondaires.

2. Dans les retards pathologiques ou les impubérismes

En cas de complication d'une pathologie chronique connue, l'indication est d'abord à l'optimisation du traitement de cette affection. En cas d'échec et dans les autres étiologies, qu'elles soient hautes ou gonadiques, l'indication est au traitement substitutif par les stéroïdes sexuels. Celui-ci permet le développement des caractères sexuels secondaires ainsi qu'une meilleure croissance staturale, tout en promettant une sexualité adulte normale. Ce traitement est idéalement débuté vers 11-12 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon, mais en pratique parfois plus tard, dépendant de l'âge auquel le diagnostic est posé. Les doses utilisées (testostérone ou estrogènes) sont faibles au départ, afin de ne pas entraîner une croissance en taille excessive, puis, une fois la taille devenue proche de la taille définitive, la transition est faite avec des doses adultes :

- chez le garçon, énanthate de testostérone 250 mg (i.m.) toutes les 3 semaines ;
- chez la fille, schéma cyclique d'un estroprogestatif avec induction de règles de privation mensuelles.

Dans les tableaux d'origines haute, il est important d'expliquer d'emblée que lorsque s'exprimera plus tard un souhait de fertilité, un traitement d'induction sera possible grâce aux analogues de la LH-RH (en cure d'injections répétées). Son objectif est, chez l'homme, de développer les tubes séminifères et le volume testiculaire ; chez la femme, d'induire l'ovulation.

Tableau 8 : Avantages et désavantage des différents modes d'administration de la testostérone ou de ses analogues dans une optique de thérapie androgénique substitutive

Forme	Avantages	Désavantages
Intramusculaire	• Testostérone «naturelle» donc aromatisable • Pas d'oubli par le patient (1 injection toutes les 2 à 4 semaines)	• Injection intramusculaire parfois douloureuse • Pic d'activité la 1^{re} semaine et chute dès la 3^e semaine
Per os	• Prise orale facile • Adaptation progressive possible	• Certaines formes peu «physiologiques» • Hépatotoxicité de certaines formes (sauf pour les formes à résorption lymphatique)
Transdermique	• Facilité d'utilisation • Administration progressive possible	• Certaines formes non aromatisables (DHT) • Certains patch scrotaux désagréables • Métabolisation peu physiologique

Tableau 9 : Les concentrations sériques moyennes de la testostérone après injection de différentes doses

Testosterone dose IM/month	Serum T 7 th day	Serum T 15 th day	Serum T 30 th day
50 mg	540 ng/dL	140 ng/dL	67 ng/dL
100 mg	586 ng/mL	156 ng/dL	54 ng/dL
200 mg	1500 ng/dL	350 ng/dL	125 ng/dL

Tableau 10 : Différentes modalités de l'androgénothérapie chez les garçon en RP
[148.149]

Dose/route	Duration (mon)	Growth	HtSDS during treatment	Final Ht/Bone age during treatment	Puberty
T 200 mg IM	Q 3 weeks × 4 months	Increased	Increased	Not affected	Accelerated
T 100 mg IM	Q month × 4 months	Increased	Increased	Not affected	Accelerated
T 100 mg IM	Q month × 6 months	Increased	Increased	Not affected	Accelerated
T 50 mg IM	Q month × 4 months	Increased	Increased	Not affected	Accelerated
T 1 mg/kg IM	Q month × 20 months	Increased	Increased	Not affected	Accelerated
T 40 mg PO	Daily × 6 months	Increased	Increased	Not affected	Accelerated
Oxandrolone 2.5 mg PO	Daily × 3-7 months	Increased	Increased	Not affected	Accelerated

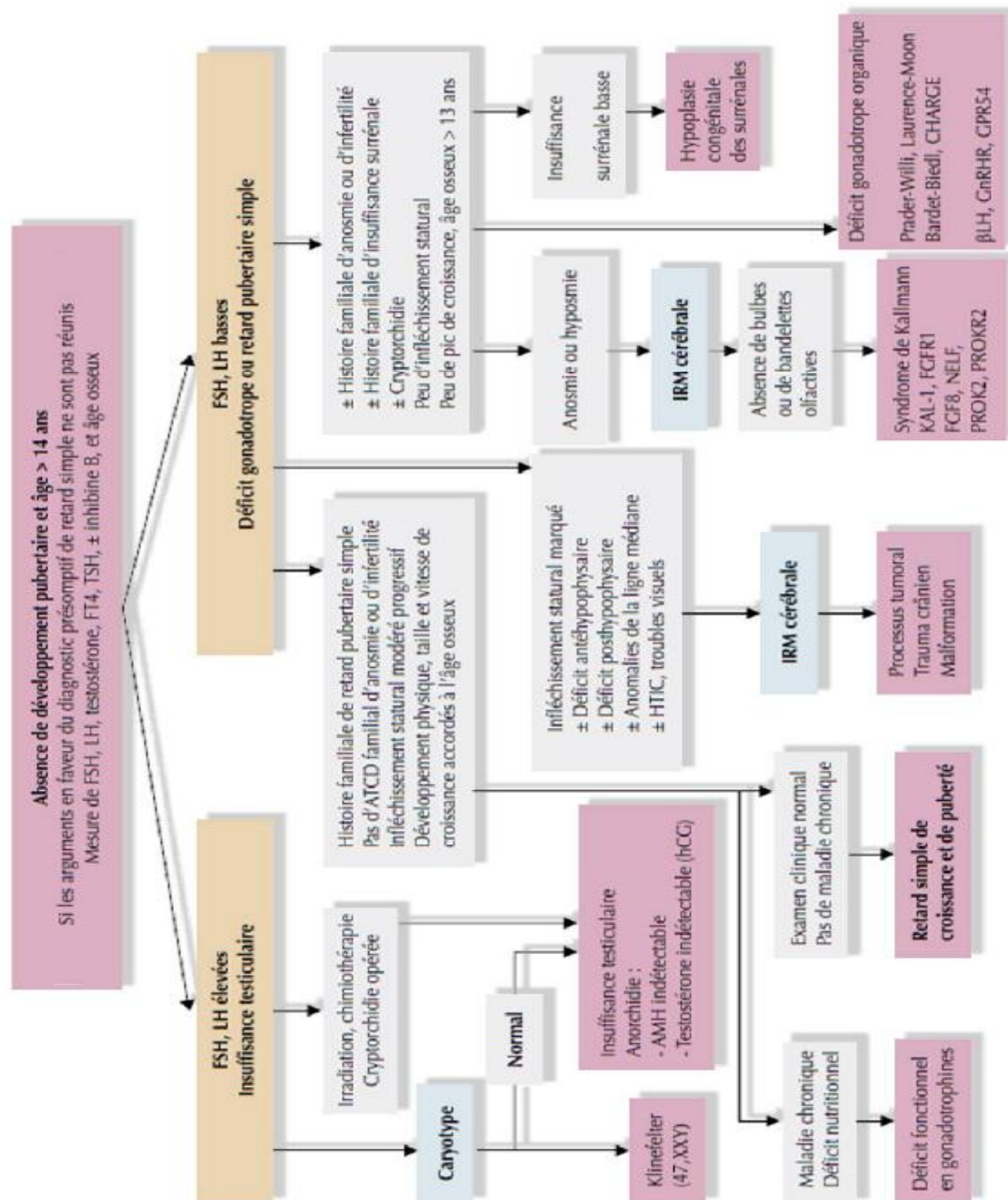


Figure 39 : Conduite à tenir devant un retard pubertaire chez le garçon [146,147]

CONCLUSION

Le retard pubertaire du garçon se définit par l'absence de développement des caractères sexuels secondaires au-delà de l'âge de 14 ans. Le retard simple de croissance et de puberté en est la cause la plus fréquente. Ce retard, physiologique, s'accompagne d'un infléchissement statural modéré et d'un retard de maturation osseuse. Le premier motif de consultation dans ce contexte est plus souvent le retard statural associé que le retard pubertaire.

Le diagnostic de retard simple est présomptif : il s'appuie principalement sur des antécédents familiaux de puberté tardive, l'absence d'infertilité dans la famille, l'absence d'anosmie, de micropénis, de cryptorchidie, de cassure staturale, et de signes évoquant un déficit hypophysaire combiné ou un processus expansif intracrânien.

L'adolescent doit être suivi jusqu'à l'observation du déclenchement pubertaire. Un traitement du retard pubertaire simple peut être proposé si sa tolérance psychologique est médiocre. Il s'appuie sur une cure de testostérone retard à doses faibles pendant quelques mois.

Le développement pubertaire sera complet mais retardé par rapport aux autres garçons du même âge.

RESUME

RESUME

Le retard pubertaire simple est la cause la plus fréquente des retards pubertaires, il correspond aux 2,5% des sujets qui déclenchent leur puberté après 14 ans chez le garçon, et il est la cause la plus fréquente des garçons vus pour petite taille, Le développement pubertaire sera complet mais retardé par rapport aux autres garçons du même âge.

Il s'agit d'une étude descriptive rétro et prospective des enfants suivis à l'hôpital de jour et en consultation d'endocrinologie au service de pédiatrie (CHU HASSAN II de Fès), pour absence de développement pubertaire à un âge supérieur à 14 ans, diagnostiqués comme RP simple après avoir écarté les autres étiologies du RP, durant une période de 3 ans allant du juillet 2010 jusqu'au Juin 2013.

Le but de notre étude est de décrire les aspects cliniques, auxologiques et thérapeutiques des garçons présentant un retard pubertaire simple, et de définir les critères pour différencier entre les formes de retard pubertaire simple et les autres hypogonadismes.

Nos patients avaient un âge moyen de 15 ans, lors de la première consultation, avec un pic de 59% entre 15 et 16 ans.

59% des parents de nos patients (n= 14) avaient un retard pubertaire dans les antécédents.

La taille moyenne de nos patients à la première consultation variait entre -4 DS et -1,5 DS avec une moyenne de -2,7 DS, la moyenne des déviations standards des tailles des malades prédites à leur âge adulte par rapport à leur taille génétique est de -2,5 DS avec des extrêmes allant de -5 DS et -1 DS.

La différence AC-AO varie de 1 an à 5 ans avec une moyenne de 2 ans et 7mois. 75% de nos malades avaient une différence AC-AO supérieure à 2ans.

58% de nos patients ont reçus un traitement par les androgènes, la cause était soit la mal tolérance psychologique des enfants (dans 86% des cas), soit la sévérité du retard.

Tous nos patients ont bénéficié d'un suivi régulier, ils ont tous eu une nette amélioration en ce qui concerne la taille et la maturité pubertaire, 58 % des patients ont atteint la taille cible, les autres sont en cours d'évolution.

SUMMARY

The simple delayed puberty is the most frequent reason of delayed puberty, it corresponds to 2.5% of the boys that trigger puberty after 14 years, and it is the most frequent reason seen for small boys, the pubertal development is complete but delayed compared with other boys of the same age.

The aim of the study is to describe the clinical, auxological and therapeutics aspects of boys with a simple delayed puberty and differentiate between pubertal delay and other types of hypogonadism.

Our patients had a mean age of 15 at the first consultation, with a pic of 59% between 15 and 16 years.

59% of parents of our patients (n = 14) had delayed puberty in antecedents.

The average height of our patients at the first consultation was between -4 SD and -1.5 SD with an average of -2.7 SD, the average standard deviations of the heights of their adult patients in relation to their genetic height is -2.5 SD with extremes of -5 SD to -1 SD.

The difference Chronological Age - Bone Age is from 1 year to 5 years with an average of 2 years and 7 months. 75% of our patients had a difference CA-BA than 2 years.

58% of our patients received treatment with androgens, the reason was either the bad psychological tolerance of children (86% of cases) or the severity of the delay.

All patients received regular follow-up, they all had a significant improvement in terms of size and pubertal maturity, 58% of patients reached the target size, and the others are still evolving.

ملخص

تأخر سن البلوغ البسيط هو سبب البلوغ المتأخر الأكثر شيوعاً، لأنه يتوافق مع 2.5% من الفتيان

الذين يبدؤون البلوغ بعد سن 14 عاماً، وهو السبب الأكثر شيوعاً عند الفتيان الذين يستشيرون من أجل قصر

القامة، تطور البلوغ يكتمل لكن بنسبة أقل مقارنة بالفتيان الآخرين من نفس العمر.

هذه الدراسة هي عبارة عن دراسة وصفية رجعية تتبعية للأطفال الذين يتم تتبعهم بمستشفى النهار أو

باستشارة طب الغدد الصماء للأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس بسبب انعدام تطور البلوغ في سن

تفوق 14 عاماً

وذلك خلال فترة ممتدة لثلاث سنوات " من يوليو 2010 إلى يونيو 2013.

أهداف هذه الدراسة يتمثل في وصف المظاهر السريرية وتطور النمو والعلاجية للفتيان الذين يعانون

من تأخر سن البلوغ البسيط.

وأهدافها أيضاً تتمثل في التفريق بين تأخر سن البلوغ البسيط وقصور الغدد التناسلية.

بلغ معدل سن مرضانا خلال المعاينة الأولى حوالي 15 عاماً، الفتيان الذين يتراوح أعمارهم ما بين

15 و 16 عاماً هم الأكثر تمثيلته بنسبة 59 بالمائة (59%).

59 بالمائة (59%) من آباء وأمهات (عدد = 14) كانوا يعانون من تأخر في البلوغ

معدل طول مرضانا خلال المعاينة الأولى كان يتراوح ما بين 4 - (1.5 م) - (1.5 م) مع

معدل يتمثل في 2.7 - (1.5 م)

متوسط الانحرافات المعيارية لأطول المرضى عند الرشد في علاقتها مع طولهم الوراثي هو 2.5 - (1.5 م)

(، مع حد أنثى يصل إلى 5 - (1.5 م) و حد أقصى يصل إلى 1 - (1.5 م) .

الفرق ما بين العمر الزمني وعمر العظام يتراوح ما بين سنة و 5 سنوات مع معدل يصل إلى سنتين و 7

اشهر، 75 % من المرضى فاق العمر الزمني و عمر العظام السنتين.

59 بالمائة (59%) من المرضى حصلوا على هرمون التستوسترون وذلك إما بسبب عدم قدرتهم النفسية

على التحمل بنسبة تصل إلى 86 بالمائة (86%) من الحالات، أو إما لخطورة التأخر.

تم تتبع جميع المرضى بشكل منتظم وقد تحسنوا جميعهم سواء فيما يخص الطول أو نضج أعراض البلوغ

59 بالمائة (59%) تمكنوا من الوصول إلى الطول المنشود، اما الآخرون فهم في طور التتبع.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Traggiai C, Stanhope R , les troubles du développement pubertaire. *Meilleur prat Res Clin Obstet Gynecol*. Fév 2003, 17 (1) :41-56.
- [2] ITEM 38 : PUBERTE NORMALE ET PATHOLOGIQUE. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. décembre 2004
- [3] *Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction*. Volume 9, Numéro 5, 311-7, novembre-décembre 2007, Revue
- [4] Tanner jm, Davies psw. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. 1985; 107:317-329
- [5] Bourguignon JP : Control of the onset of puberty. In : Pescovitz OH, Eugster EA, eds. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004 : 285-98
- [6] Traggiai C, Stanhope R : Delayed Puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 16 : 139-51
- [7] . Chatzis O, Maes M : Prise en charge des retards pubertaires. *J Pediatr Belge* 2010 ; 12 : 1, 12-6
- [8] La Rochebrochard (de) E. Les âges à la puberté des filles et des garçons en France. Mesures à partir d'une enquête sur la sexualité des adolescents *Population (Paris)* 1999 ; 54 : 933-962
- [9] Forest M.G. Modifications hormonales et mécanismes neuroendocriniens de la puberté La puberté masculine et ses pathologies. *Progrès en andrologie* Paris: Doin (1993). 7-23
- [10] Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E., Thresher R.R., Acierno J.S., Shagoury J.K. , et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty *N. Engl. J. Med*. 2003; 349 : 1614-162
- [11] De Vries L., Kauschansky A., Shohat M., Philip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004 ; 89 : 1794-1800

- [12] Merimee T.J., Zapf J., Hewlett B., Cavalli-Sforza L.L. Insulin-like growth factors in pygmies: the role of puberty in determining final stature *N. Engl. J. Med.* 1987 ; 316 : 906-911
- [13] Catherine Pienkowski Sophie Grandjean ; Unité d'Endocrinologie et Gynécologie Médicale Hôpital des Enfants – Toulouse, La puberté avant l'âge Nouveaux aspects.
- [14] Cunningham et al, *Biol. Reprod.*, 1999, 60, 216-222; Magni, 18
- [15]Hergenroeder ac, hill rb, wong ww, sangi-haghpeykar h, taylor w. Validity of self-assessment of pubertal maturation in African-American and European-American adolescents. *J Adolesc Health.* 1999; 24:201-205
- [16]Mac mahon b. Age at menarche United States, DHEW pub, no. (HRA) 74-1615. *Natl Health Surv.* 1973; :133
- [17]Nhanes iii. NHANES III Reference manuals and reports (CD-ROM). Analytic and reporting guidelines: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-94). Hyattsville, MD:National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention; 1997
- [18]Wattigney wa, srinivasan sr, chen w, greenlund kj, berenson gs. Secular trend of earlier onset of menarche with increasing obesity in black and white girls: the Bogalusa Heart study. *Ethn Dis.* 1999; 9:181-189
- [19]Borneman m, Vienna a, Tommaseo m, capucci e. Menarcheal age and environmental factors in a sample from the province of Rome. *Acta Med Auxol.* 1995; 27:97-104
- [20]Marshall wa, Tanner jm. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 46:13-23
- [21]Largo rh, Prader a. Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediat Acta.* 1983; 8:211-228

- [22]Lindgren g. Pubertal stages 1980 of Stockholm schoolchildren. *Acta Paediatr.* 1996; 85:1365-1367
- [23]Mul d, fredriks m, van buuren s, oosdijk w, verloove-vanhorick sp, wit jm. Pubertal developement in the Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001; 50:479-486
- [24]Herman-Giddens me, Wang l, Koch g. Secondary sexual characteristics in boys. Estimates from the National Health and Examination Survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155:1022-1028
- [25]Parent as, Teilmann g, juul a, Skakkebaek ne, Toppari j, Bourguignon jp. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews.* 2003; 24:668-693
- [26]klein ko. Precocious puberty: who has it? Who should be treated?. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:411-414
- [27]Tauber m. Âge normal de la puberté et explorations endocriniennes. *Arch P diatr.* 2002; 9:229-230
- [28]Ebling fj. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction.* 2005; 129:675-683
- [29]Monasco et Coll 19manasco pk, umbach dm, muly sm, godwin dc, negro-vilar a. Ontogeny of gonadotropin, testosterone, and inhibin secretion in normal boys through puberty based on overnight serial sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:2046-205295,1997
- [30] kalantaridou sn, chrousos gp. Clinical review 148: Monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2481-2494
- [31]Vries et coll., 2004

- [32]DUCROS A, PASQUET P. Evolution de l'âge d'apparition des premières règles (ménarche) en France. *Biometrie Humaine* 1978, 13 : 35-43
- [33]FISCHBEIN S. Intra-pair similarity in physical growth of monozygotic and of dizygotic twins during puberty. *Ann Hum Biol* 1977, 4 : 417-430
- [34] TRELOAR SA, MARTIN NG. Age at menarche as a fitness trait: nonadditive genetic variance detected in a large twin sample. *Am J Hum Genet* 1990, 47 : 137-148
- [35]MEYER JM, EAVES LJ, HEATH AC, MARTIN NG. Estimating genetic influences on the age-at-menarche: a survival analysis approach. *Am J Med Genet* 1991, 39 : 148-154
- [36]KAPRIO J, RIMPELA A, WINTER T, VIKEN RJ, RIMPELA M, ROSE RJ. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 1995, 67 : 739-753
- [37]CHUMLEA WC, SCHUBERT CM, ROCHE AF, KULIN HE, LEE PA, et coll. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003, 111 : 110-113
- [38]GUO Y, SHEN H, XIAO P, XIONG DH, YANG TL, et coll. Genomewide linkage scan for quantitative trait loci underlying variation in age at menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006a, 91 : 1009-1014
- [39]GUO Y, XIONG DH, YANG TL, GUO YF, RECKER RR, DENG HW. Polymorphisms of estrogen-biosynthesis genes CYP17 and CYP19 may influence age at menarche: a genetic association study in Caucasian females. *Hum Mol Genet* 2006b, 15 : 2401-2418
- [40]ROTHENBUHLER A, FRADIN D, HEATH S, LEFEVRE H, BOUVATTIER C, et coll. Weightadjusted genome scan analysis for mapping quantitative trait Loci for menarchal age. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91 : 3534-3537

- [41]ZHAO J, XIONG DH, GUO Y, YANG TL, RECKER RR, DENG HW. Polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with age at menarche in Caucasian females. *Hum Reprod* 2007 Mar 21 (Epub ahead of print)
- [42]FRISCH RE, REVELLE R. Height and weight at menarche and hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970, 169 : 397-399
- [43]FRISCH RE, REVELLE R. Height and weight at menarche and hypothesis of menarche. *Arch Dis Child* 1971, 46 : 695-701
- [44]STARK O, PECKHAM CS, MOYNIHAN C. Weight and age at menarche. *Arch Dis Child* 1989, 64 : 383-387
- [45]WANG Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boysvs girls. *Pediatrics* 2002, 110 : 903-910
- [46]LEE JM, APPUGLIESE D, KACIROTI N, CORWYN RF, BRADLEY RH, LUMENG C. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2007, 119 : 624-630
- [47]FREEDMAN DS, KHAN LK, SERDULA MK, DIETZ WH, SRINIVASAN SR, BERENSON GS. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002, 110 : e43
- [48]SLOBODA DM, HART R, DOHERTY DA, PENNELL CE, HICKEY M. Age at menarche: Influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 46-50
- [49]ADAIR LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001, 107 : E59
- [50]TAHIROVIĆ HF. Menarchal age and the stress of war: an example from Bosnia. *Eur J Pediatr* 1998, 157 : 978-980
- [51]PREBERG Z, BRALIC I. Changes in menarcheal age in girls exposed to war conditions. *Am J Hum Biol* 2000, 12 : 503-508

- [52]THEINTZ GE, HOWALD H, ALLEMANN Y, SIZONENKO PC. Growth and pubertal development of young female gymnasts and swimmers: a correlation with parental data. *Int J Sports med* 1989, 10 : 87-91
- [53]GEORGOPOULOS N, MARKOU K, THEODOROPOULOU A, PARASKEVOPOULOU P, VARAKI L, et coll. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84 : 4525-4530
- [54]PACAK K, PALKOVITS M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implication for stress-related disorders. *Endocr Rev* 2001, 22 : 502-548
- [55]KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA M, CHARTIER C, CRAEN M, DU CAJU M, HEINRICHS C, et coll. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001, 16 : 1020-1026
- [56]KARLBERG J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 2002, 57: 19-30
- [57]Annales de biologie clinique,volume 55,numéro 5,425-33,septembre-octobre 1997,revues générales
- [58]Gracia cr, driscoll da. Molecular basis of pubertal abnormalities. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30:261-277
- [59] (55) Huhtaniemi it. LH and FSH receptor mutations and their effects on puberty. *Horm Res.* 2002; 57Suppl 2:35-38
- [60]Manasco pk, umbach dm, muly sm, godwin dc, negro-vilar a. Ontogeny of gonadotrophin and inhibin secretion in normal girls through puberty based on overnight serial sampling and a comparison with normal boys. *Hum Reprod.* 1997; 12:2108-2114
- [61]Marti-Henneberg M., Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset *J. Pediatr.* 1997 ; 131 : 618-621

- [62]Tanner J.M. Growth at adolescence Oxford: Blackwell Scientific Publications (1962).
- [63]Gilbert SIMONIN, Unité d'Endocrinologie Pédiatrique CHU TIMONE ENFANTS 13385 MARSEILLE CEDEX 5
- [64]WAALER P.E, et al : studies in normal male puberty,acta peadiatr scand,suppl.249, 1974
- [65]ZACHMANN, M.et al : testicular volume during adolescence, cross-sectional and longitudinal studies. Helv pediatri Acta 29:61_72.1974.
- [66]TANNER J.M. et al. :clinical longitudinal standars for height,weight, height velocity, weight velocity and stage of puberty;Arch dis child 51: 170-179.1976
- [67]TARANGER J. et al: somatic pubertal development, acta peadiatr scand,suppl.258 : 121-135 .1976
- [68]PRADER A., Testicular size , assessment and clinical importance.Triangle 7: 240-243.1966
- [69] COSTE J, ECOSSE E, LESAGE C, CHAUSSAIN JL, CAREL JC. Evaluation of adolescent statural growth in health and disease: reliability of assessment from height measurement series and development of an automated algorithm. *Horm Res* 2002, 58 : 105-14
- [70]Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome *N. Engl. J. Med.* 2005 ; 352 : 1223-1236
- [71]Finkelstein J.W., Susman E.J., Chinchilli V.M., D'Arcangelo M.R., Kunselman S.J., Schwab J. , et al. Effects of estrogen or testosterone on self-reported sexual responses and behaviors in hypogonadal adolescents *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998 ; 83 : 2281-2285
- [72] Païkoff R.L., Brooks-Gunn J. Do parent-child relationships change during puberty? *Psychol. Bull.* 1991 ; 10 : 47-66

- [73] Marcelli D. Travail psychique lié à la puberté Médecine de l'adolescent Paris: Masson (2005). 35-41
- [74] Gutton P. *Le pubertaire* Paris: PUF (1991).
- [75] Alvin P., Marcelli D. L'adolescence, les adolescents Médecine de l'adolescent Paris: Masson (2005). 3-7
- [76] Birraux A. L'adolescent face à son corps Paris: Bayard (2004).
- [77] Héritier F. L'idée de crise adolescente est-elle universelle? *Neuropsychiatrie Enf. Adolesc.* 2001 ; 49 : 502-511
- [78] Dr M. Bensaleh , les retard pubertaires .
- [79] Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. *Endocr Dev.* 2005;8:1-14. .
- [80] Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature.* 1973;243:95-96
- [81] Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl.* 2006;29:272-277.
- [82] de la Puente ML, Canela J, Alvarez J, et al. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol.* 1997;24:435-452.
- [83] Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001;50:479-486.
- [84] Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA.* 2008;299:2401-2405.
- [85] Osler DC, Crawford JD. Examination of the hypothesis of a critical weight at menarche in ambulatory and bedridden mentally retarded girls. *Pediatrics.* 1973;51:675-679.

- [86] Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1613-1620.
- [87] Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology.* 2006;147:1166-1174.
- [88] Donald Mattison, MD, médecin, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health et le développement humain, Bethesda, Md., le Dr Spyros Mezitis, endocrinologue, Lenox Hill Hospital, à New York, Michael Billings, porte-parole de Novartis Pharmaceuticals Corp ., East Hanover, NJ; 19-23 septembre 2011, *Actes de l'Académie nationale des sciences*
- [89] *Psychopharmacology (Berl)* 2011 Juillet; 216 (1): 111-120.
- [90] Humblet et al. *EHP* 121 (1) :111-117
- [91] Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation : determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5581-6.
- [92] Toublanc JE, Roger M, Chaussain J-L. Etiologies of late puberty. *Horm Res* 1991; 36: 136-40.
- [93] Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989 ; 356 : 26-37.
- [94] Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insul bvb njh jhnyi in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 537-41.

- [95] Martha Jr. PM, Gorman KM, Blizzard RM, Rogol AD, Veldhuis JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis : relationship to age, pubertal status, and body mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 336-44.
- [96] Gourmelen M, Pham-Huu-Trung MT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res* 1979 ; 13 : 221-4.
- [97] LaFranchi S, Hanna CE, Mandel SH. Constitutional delay of growth : expected versus final adult height. *Pediatrics* 1991 ; 87 : 82-7.
- [98] Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 478-82.
- [99] Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren, Norjavaara E, Dunkel, L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty : a randomised controlled trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1743-8.
- [100] Flor-Cisneros A, Leschek EW, Merke DP, et al. In boys with abnormal developmental tempo, maturation of the skeleton and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remains synchronous. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 236-41.
- [101] Harlan WR, Grillo GP, Cornoni-Huntley J, Leaverton PE. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age : the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr* 1979 ; 95 : 293-7.
- [102] Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Perri G, Saggese G. Normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 4280-3.

- [103] Krupa B, Miazgowski T. Bone mineral density and markers of bone turnover in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 2828-30.
- [104] Yap F, Hogler W, Briody J, Moore B, Howman-Giles R, Cowell CT. The skeletal phenotype of men with previous constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 4306-11.
- [105] Reiter EO, Fuldauer VG, Root AW. Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. *J Pediatr* 1977 ; 90 : 766-70.
- [106] Sklar CA, Kaplan SL, Grumbach MM. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche : studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 51 : 548-56.
- [107] Cohen HN, Wallace AM, Beastall GH, Fogelman L, Thomson JA. Clinical value of adrenal androgen measurement in the diagnosis of delayed puberty. *Lancet* 1981 ; 1 : 689-92.
- [108] Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970 ; 45 : 13-23.
- [109] Greulich WW. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford : Stanford university press, 1970.
- [110] Andersson AM, Juul A, Petersen JH, et al. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys : relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3976-81.

- [111] Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV, Kelnar CJ. Inhibin B in boys from birth to adulthood : relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. Clin Endocrinol (Oxf) 2002 ; 56 : 215-21.
- [112] Lahlou N, Roger M. L'inhibine B en pédiatrie, un nouveau marqueur de l'activité gonadique. In : Actualités en endocrinologie pédiatrique : Pathologie gonadique de l'enfant. Paris : Publi-Fusion Editeur, 2001 : 13-32.
- [113] Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, et al. Anti-mullerian hormone and testosterone serum levels are inversely during normal and precocious pubertal development. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 77 : 1220-6
- [114] Nachtigall LB, Boepple PA, Seminara SB, et al. Inhibin B secretion in males with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency before and during long-term GnRH replacement : relationship to spontaneous puberty, testicular volume, and prior treatment- -a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3520-5.
- [115] Forest MG. Pattern of the response of testosterone and of precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children. J Clin Endocrinol Metab 1979 ; 49 : 132-7.
- [116] Am J Dis Child. 1989 Jan; 143 (1) :116-20
- [117] Item 38 - Puberté normale et pathologique, Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques 2011-2012
- [118] FRANCO B, GUIOLI S, PRAGLIOLA A, INCERTI B, BARDONI B. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. Nature. 1991; 353:529-536
- [119] LEGOUIS R, HARDELIN JP, LEVILLIERS J, CLAVERIE JM, COMPAIN S. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. Cell. 1991; 67:423-435

- [120] DODE C, LEVILLIERS J, DUPONT JM, DE PAEPE A, LE DU N. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet.* 2003; 33:463-465
- [121] STROBEL A, ISSAD T, CAMOIN L, OZATA M, STROBERG AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet.* 1998; 18:213-215
- [122] CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOU N, CABROL S, PELLOUX V. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998; 392:398-401
- [123] ZANARIA E, MUSCATELLI F, BARDONI B, STROM TM, GUIOLI S. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature.* 1994; 372:635-641
- [124] ACHERMANN JC, ITO M, HINDMARSH PC, JAMESON JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet.* 1999; 22:125-12
- [125] O'RAHILLY S, GRAY H, HUMPHREYS PJ, KROOK A, POLONSKY KS. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med.* 1995; 333:1386-1390
- [126] WU W, COGAN JD, PFAFFLE RW, DASEN JS, FRISCH H. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998; 18:147-149
- [127] DE ROUX N, GENIN E, CAREL JC, MATSUDA F, CHAUSSAIN JL, MILGROM E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:10972-10976
- [128] SEMINARA SB, MESSEGER S, CHATZIDAKI EE, THRESHER RR, ACIERNO JS JR. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003; 349:1614-1627

- [129] DE ROUX N, YOUNG J, MISRAHI M, GENET R, CHANSON P. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med*. 1997; 337:1597-1602
- [130] PHILLIP M, ARBELLE JE, SEGEV Y, PARVARI R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med*. 1998; 338:1729-1732
- [131] MATTHEWS CH, BORGATO S, BECK-PECCOZ P, ADAMS M, TONE Y. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet*. 1993; 5:83-86
- [132] KARGES B, DE ROUX N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev*. 2005; 8:67-80
- [133] DUNGAN HM, CLIFTON DK, STEINER RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006; 147:1154-1158
- [134] Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 47-52.
- [135] Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 1251-8.
- [136] Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone secretion before the onset of male puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 29-37.
- [137] Wu FC, Brown DC, Butler GE, Stirling HF, Kelnar CJ. Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 26-31.

[138]Data Sheet. Primoteston® depot. Available from:
<http://www.bayerresources.com.au>. [Last accessed on 2012 Feb 7].

[139] Aycan Z, Öcal G, Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Adýyaman P. Monitoring serum testosterone levels on androgen therapy with long-acting testosterone esters in the prepubertal and pubertal age groups. *Turk J Endocrinol Metab* 2004;3:113-6.

[140] Yilmaz D, Ersoy B, Bilgin E, Gümüºer G, Onur E, Pinar ED. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: Relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters. *J Bone Miner Metab* 2005;23:476-82.

[141] Schubert M, Minnemann T, Hübler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, *et al*. Intramuscular testosterone undecanoate: Pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5429-34.

[142] Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Testosterone-action, deficiency, substitution*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1998. p. 93-328.

[143] NIH numéros subventions U01 AI068632, U01 AI41110, U01-04 HD052102, HD052104 et U01-01.

[144] *Clinical Endocrinology (Oxf)*. Jun 2004, 60 (6) :682-7.

[145]Zadik Z, Sinai T, Zung A, Reifen R. 2004 Vitamin A and iron supplementation is as efficient as hormonal therapy in constitutionally delayed children. *Clinical Endocrinology* 60,682–687 (3.02, 30/87, 6).

[146] Coutant R, Bouhours-Nouet N. Puberté Normale chez le garçon. In « *Traité d'Endocrinologie* ». Chanson P, Young J, Eds. Médecine-Sciences Flammarion 2007, pp 594-600.

- [147] Coutant R, Bouhours-Nouet N. Retard Pubertaire chez le garçon. In « Traité d'Endocrinologie ». Chanson P, Young J, Eds. Médecine-Sciences Flammarion 2007, pp 662- 668.
- [148] Zevenhuijzen H, K Elmar CH, Crofton PM. Utilitaire de diagnostic d'un test de l'hormone de libération des gonadotrophines à faible dose dans le contexte des troubles pubertaires. Horm Res 2004; 62:168-76.
- [149] De Luca F, Argente J, L Cavallo, Crowne E, Delemarre-Van de Waal HA, De Sanctis C, *et al.* Gestion de la puberté chez retard constitutionnel de croissance et la puberté. Atelier international sur la gestion de la puberté pour obtenir des résultats optimaux auxologiques. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14 (Suppl 2) :953-7
- [150] F Pey, A Sevely, M Irsutti-Fjortoft, P Moulin, C Pienkowski, C Manelfe, les malformations cranio-encéphalique et sd de kalmann-morsier.
- [151] A. Prader, « Testicular size: assessment and clinical importance », *Triangle*, vol. 7, n° 6, 1966, p. 240-3.
- [152] Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. 1997. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics* 99:505-512.
- [153] Maude Millette Résidente 5, Endocrinologie pédiatrique Hôpital de Montréal pour Enfants, Université McGill Janvier 2011