



HAL
open science

Le retard pubertaire chez le garçon : effets à long terme du traitement par androgènes

Alexandre Naccache

► **To cite this version:**

Alexandre Naccache. Le retard pubertaire chez le garçon : effets à long terme du traitement par androgènes. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01128948

HAL Id: dumas-01128948

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01128948>

Submitted on 10 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2014

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Monsieur NACCACHE Alexandre

NE LE 02 SEPTEMBRE 1984 A AIX EN PROVENCE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 NOVEMBRE 2014

**LE RETARD PUBERTAIRE CHEZ LE GARCON :
EFFETS A LONG TERME DU TRAITEMENT PAR
ANDROGENES**

PRESIDENT DU JURY : LEFEBVRE, Hervé, PU-PH

DIRECTEUR DE THESE : CASTANET, Mireille, MCU-PH

MEMBRES DU JURY : MARGUET, Christophe, PU-PH

RIVES, Nathalie, PU-PH

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie

Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**

UFR Anglais

Mr Thierry **WABLE**

UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**

Chimie Thérapeutique

Mr Jean-Jacques **BONNET**

Pharmacologie

Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)

Biophysique

Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)

Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)

Parasitologie

Mr Jean Pierre **GOULLE**

Toxicologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**

Physiologie

Mme Christelle **MONTEIL**

Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)

Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN**

Pharmacognosie

Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)

Pharmacie clinique

Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et Minérale

Mme Dominique **BOUCHER**

Pharmacologie

Mr Frédéric **BOUNOURE**

Pharmacie Galénique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**

Physiologie

Mr Jean **CHASTANG**

Biomathématiques

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et je tiens à vous remercier. Je vous adresse ma profonde reconnaissance pour votre enseignement en endocrinologie clinique et fondamentale.

Veillez agréer l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Christophe MARGUET,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous adresse mes remerciements pour votre bienveillance à mon égard. Votre expérience a permis de clarifier mon projet de carrière.

Veillez agréer l'expression de mon profond respect.

Madame le Professeur Nathalie RIVES,

Vous me faites l'honneur de juger et d'apporter votre regard expert sur ce sujet de thèse.

Soyez assurée de mes remerciements les plus sincères.

Madame le Docteur Mireille CASTANET,

Merci de ta confiance et de ton enseignement. Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail de thèse. Je te suis reconnaissant pour l'encadrement que tu m'as apporté pendant ce travail de thèse, et de façon plus générale, pour ma formation en endocrinologie pédiatrique. J'aurai le plaisir de continuer à travailler avec toi sur d'autres projets.

Trouve ici l'expression de mon profond respect.

Aux équipes médicales et paramédicales des services où j'ai travaillé

Au service de pédiatrie de Charles Nicole,

Merci Philippe pour ton apprentissage rigoureux de la clinique. Céline, même si nous n'avons malheureusement pas beaucoup travaillé ensemble, je te remercie pour ta disponibilité et ta douceur. Merci Claire pour ta sincérité et ta bonne humeur.

Merci Mme Philippe, Marie-Claire et Dagmara pour vos discussions passionnantes pendant les staffs d'endocrinologie.

Merci aux autres médecins pour leurs enseignements.

Merci aux infirmières, diététiciens, auxiliaires et secrétaires pour leur collaboration positive.

Au service d'endocrinologie de Bois Guillaume,

Je garde un très bon souvenir de mon passage à Bois Guillaume.

Merci Margaux pour ton optimisme contagieux et ta combativité à toute épreuve. Merci Lucille pour ton dynamisme. Merci Alice pour ton humour acerbe omniprésent.

Merci Anne Françoise pour ta bonne humeur permanente. Merci M. Gancel, Gaëtan, Adeline et Sandrine pour votre enseignement.

Au service de pédiatrie à l'HFME de Lyon,

Merci M. Nicolino, Patricia, Claire-Lise, Carine, Delphine, Nathalie, Frédérique, Aude et Mélanie pour vos enseignements mémorables. Je n'oublierai pas la bonne humeur régnante pendant vos staffs. Merci Marie-Pierre pour ta gentillesse, je ne connais pas de secrétaire comme toi.

A Mme Claudine Lecointre,

Merci pour votre aide dans cette thèse, pour votre disponibilité et pour m'avoir transmis un peu de votre riche expérience d'endocrino-pédiatre.

Aux scientifiques du laboratoire de Mont Saint-Aignan,

Estelle, Céline, Sylvie, Isabelle, merci pour votre enseignement scientifique, votre partage de connaissance, et votre convivialité.

Merci Hadrien, Julien, Zak, Milène pour leurs amitiés sincères et les soirées sympathiques passées ensemble.

A mes co-internes et amis,

Merci Elsa, Maud, Dorothee, Noémie, Stéphanie, Isa, Shofi, Florie, Laure, Léna, Ronan. C'était un bonheur de vous connaître, de travailler avec vous, ou juste de partager quelques moments ensemble.

Merci Caroline, Céline, Clémence, Delphine, Julie et Quentin pour la bonne ambiance pendant le stage adulte et de m'avoir aidé quand nécessaire.

Merci Harmony pour les discussions passionnées sur l'endocrinologie. Ta soif de connaissance est une inspiration pour moi.

Karim, ton soutien a été si constant. Merci pour tes capacités à me transporter si facilement dans ton monde imaginaire. Julien et Cindy, j'ai beaucoup d'affection pour vous 2, merci pour votre amitié. Aurélien, tu m'impressionnes par ta façon de mener ta vie, ton amitié m'est précieuse.

Audrey, Annie, Anna, Samantha, Diane, vous m'avez accompagné pendant ces années de fac, et permis de rendre ces années de travail lumineuses.

A ma famille,

A mes parents d'abord, qui m'ont tant donné et appris. Je ne vous en remercie sûrement pas assez. Vous avez toujours été là pour moi.

A ma sœur, Angélique, qui me comprends si bien. Ta complicité est un trésor que je savoure. Simon, c'est un plaisir de te voir arriver dans la famille. Petit James, du haut de tes 4 mois, tu occupes déjà une place importante dans mon cœur.

A Malo qui a été une grand-mère spéciale, et qui a pris grand soin de moi pendant ces quelques années à Lyon. A Charlo, qui m'a probablement inconsciemment incité à devenir médecin, je penserai à toi spécialement le jour de la soutenance.

A Manie et Paco qui, bien que séparés par la distance, m'ont toujours soutenu et accompagné dans mon parcours.

A mes cousins... et la liste est longue... (!)

Adrien et Nicolas, vous êtes comme des frères. Votre présence m'a toujours apporté beaucoup de joie. Benoit, merci pour tes discussions passionnées. Jean-Baptiste, ta musique me trouble et me réjouit, j'espère pouvoir t'écouter bientôt. Pauline, quelle joie que d'avoir une consœur dans la famille, Valentin, merci d'être un cousin qui me ressemble (!), Elise, c'est toujours avec plaisir que je te retrouve pour une soirée parisienne, Benji, je suis fier de ce que tu es devenu, Louise, qui allie si bien sérieux et enjouement, Maxime pour ton humour débordant, Manon, ta créativité m'impressionne, Laura, qui restera toujours ma « petite » cousine, Sophie, c'était un plaisir de mieux te connaître, Justine qui est souvent si pétillante, Galla dont le style vestimentaire si travaillé m'étonne toujours, petite Charlotte, dont les dessins sont toujours si perspicaces.

Jérémy et Quentin, même si nous nous voyons peu, c'est à chaque fois un plaisir de vous revoir et de partager des moments ensemble.

Je pense aussi à tous mes oncles et tantes, Henry, Blandine, Dominique, Nicole, Marc, Martine, Pierre, Nathalie, Georges, Carole, Serge, Elisabeth, qui m'ont toujours chaleureusement entouré. Merci à vous de faire partie de ma famille.

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Schéma de l'axe gonadotrope	4
Figure 2 : Mécanismes du démarrage pubertaire	5
Figure 3 : Facteurs influençant l'âge d'entrée en puberté.....	6
Figure 4 : Stades de Tanner, du stade G1 au stade G5	9
Figure 5 : Orchidomètre de Prader a) et b).....	10
Figure 6 : Age d'apparition des signes pubertaires chez le garçon.....	10
Figure 7 : Evènements majeurs de la puberté masculine annotés sur une ligne du temps ..	11
Figure 8 : Evolution des valeurs de testostérone, AMH et Inhibine B en fonction de l'âge..	13
Figure 9 : Mutations génétiques responsables des hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux	16
Figure 10 : Arbre décisionnel devant un retard pubertaire	23
Figure 11 : <i>Flow Chart</i>	36
Figure 12 : Répartition des motifs de consultation initiaux	37
Figure 13 : Répartition des stades pubertaires en fonction des groupes d'âge.....	39
Figure 14 : Valeurs de LH, FSH et testostérone en fonction des stades pubertaires	41
Figure 15 : Valeurs du pic de LH et du rapport LH/FSH après test LHRH en fonction des stades pubertaires	42
Figure 16 : Répartition des âges actuels en fonction du mode de recrutement des patients	49
Tableau 1 : Stades de Tanner et survenue des autres évènements de la puberté	8
Tableau 2 : Diagnostic présomptif sur éléments cliniques et âge osseux	20
Tableau 3 : Caractéristiques de l'ensemble des patients avec retard pubertaire étudiés selon le mode de recrutement.....	38
Tableau 4 : Estimation de l'âge osseux et du retard d'âge osseux par rapport à l'âge chronologique en fonction du stade pubertaire	44
Tableau 5 : Caractéristiques initiales des patients atteints d'un hypogonadisme hypogonadotrope	45
Tableau 6 : Détail des patients ayant eu un traitement par androgénothérapie	48

SOMMAIRE

TABLE DES ABBREVIATIONS	1
RESUME	2
INTRODUCTION	3
I. Physiologie de la puberté chez le garçon.....	3
A. Axe gonadotrope	3
B. Mécanismes impliqués dans l’initiation de la puberté	4
C. La puberté en pratique clinique	7
D. Modifications biologiques liées au phénomène pubertaire :	12
II. Le retard pubertaire	13
A. Epidémiologie du retard pubertaire	13
B. Etiologies des retards pubertaires.....	14
C. Démarche diagnostique et étiologique face à un retard pubertaire	18
D. Traitements du retard pubertaire chez le garçon	23
III. Devenir des patients ayant eu un retard pubertaire simple	25
A. Taille finale	25
B. Minéralisation osseuse	25
C. Devenir psycho-social	26
D. Fonction sexuelle et fertilité à l’âge adulte.....	26
BUT DE L’ETUDE	28
POPULATION ET METHODES	29
I. Population	29
A. Critères d’inclusion	29
B. Critères d’exclusion.....	29
II. Méthodes.....	30
A. Type d’étude.....	30
B. Déroulement de l’étude.....	30
C. Données étudiées	30
D. Analyse des résultats	33
RESULTATS	35
A. Population sélectionnée	35

B.	Caractéristiques initiales de la population.....	36
C.	Analyse du devenir des patients : comparaison des patients traités vs non traités	49
	DISCUSSION	51
	CONCLUSION.....	58
	BIBLIOGRAPHIE.....	59
	ANNEXES.....	67

TABLE DES ABBREVIATIONS

AMH : Hormone anti mullérienne (*Anti-MüllerianHormone*)

CGH Array : Puce d'hybridation génomique comparative (*Array Comparative Genomic Hybridization*)

DHEA : Dihydroépiandrostérone

DHEAS : Dihydroépiandrostérone-sulfate

DHT : Dihydrotestostérone

E2 : 17 β -estradiol

FGF : Facteur de croissance des fibroblastes (*Fibroblast Growth Factor*)

FGFR1 : Récepteur 1 au facteur de croissance des fibroblastes (*Fibroblast Growth Factor Receptor-1*)

FSH : Hormone folliculo-stimulante (*Follicle Stimulating Hormone*)

GABA : Acide gamma-amino butyrique

GnRH ou LHRH: Gonadolibérine (*Gonadotropin-Releasing Hormone*)

hCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine (*human Chorionic Gonadotropin*)

hMG : Hormone gonadotrope postménopausique (*human Menopause Gonadotropin*)

IGF1 : Somatomédine C (*Insulin-like Growth Factor 1*)

IGFBP3 : *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*

IMC : Indice de masse corporelle

LH : Hormone lutéinisante (*Luteinizing Hormone*)

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

TSH : Thyréostimuline (*Thyroid-Stimulating Hormone*)

RESUME

Introduction : Le retard pubertaire du garçon est dit dans 2/3 des cas, "simple" c'est-à-dire correspondant à un simple décalage temporel. Il est parfois traité par injections mensuelles d'androgènes. Toutefois, les effets à moyen et long terme restent peu connus, d'autant plus qu'il a été montré récemment que l'administration de hautes doses de testostérone pouvait entraîner une suppression de la spermatogénèse chez des hommes sains. Le but principal de l'étude a donc été d'évaluer de façon rétrospective l'impact sur la fertilité du traitement par androgènes, les objectifs secondaires étant l'étude de la taille finale, la sociabilité et le retentissement psychologique.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique rouennaise incluant tous les garçons qui ont été suivis entre 1982 et 2005 soit au CHU soit en cabinet de ville pour retard pubertaire. Après analyse des causes du retard pubertaire, des questionnaires ont été envoyés aux patients adultes qui avaient été traités pour un retard pubertaire simple ainsi qu'à des patients non traités dit "contrôles", après appariement sur l'âge à la 1^{re} consultation et sur l'âge actuel.

Résultats : 45 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 5 patients traités par androgènes pour un retard pubertaire simple. Les données à long terme ont été recueillies pour 5 patients (30%) : 2 traités, et 3 contrôles. Aucun trouble de fertilité n'a été signalé chez les patients traités et dans tous les cas, la taille finale correspondait à la taille cible génétique. L'impact psychologique est apparu plus important chez les sujets non traités, avec un retentissement sur la vie sociale, scolaire et professionnelle.

Conclusion : Cette étude pointe la difficulté du diagnostic étiologique du retard pubertaire et montre sur 5 patients que le traitement ne semble pas impacter la fertilité mais améliorer le vécu psychologique à l'adolescence. Cependant, des études complémentaires sur une plus large population sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Mots clefs : Retard pubertaire, Hypogonadisme, Fertilité, Androgénothérapie, Suivi à long terme

INTRODUCTION

La puberté représente l'ensemble des modifications physiques et psychiques aboutissant à l'acquisition de la maturation sexuelle.

Ce passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte qui dure environ 4 ans est sous la dépendance de l'axe gonadotrope dont les fonctions chez le sujet masculin sont la synthèse de testostérone et la mise en place de la spermatogénèse.

I. Physiologie de la puberté chez le garçon

A. Axe gonadotrope

L'axe hypothalamo hypophysaire est marqué par une phase d'activité importante en période fœtale et néonatale, puis entre en phase quiescente pendant tout le reste de l'enfance jusqu'à la puberté. La puberté démarre avec la réactivation de cet axe hypothalamo-hypophysaire qui se manifeste par l'augmentation en fréquence et en amplitude de la sécrétion de GnRH hypothalamique, conduisant à l'augmentation de sécrétion des gonadotrophines LH et FSH par l'antéhypophyse. Une fois libérées dans la circulation sanguine, les gonadotrophines vont se lier à leurs récepteurs localisés au niveau testiculaire, à la surface des cellules de Leydig pour la LH et des cellules de Sertoli pour la FSH, entraînant une stimulation de la production des androgènes (testostérone et androstènedione), de la spermatogénèse et de la production d'Inhibine B. A leur tour, les stéroïdes sexuels et l'inhibine B vont entraîner un retro contrôle négatif sur la sécrétion de GnRH, LH et FSH au niveau hypothalamo-hypophysaire ⁽¹⁾.

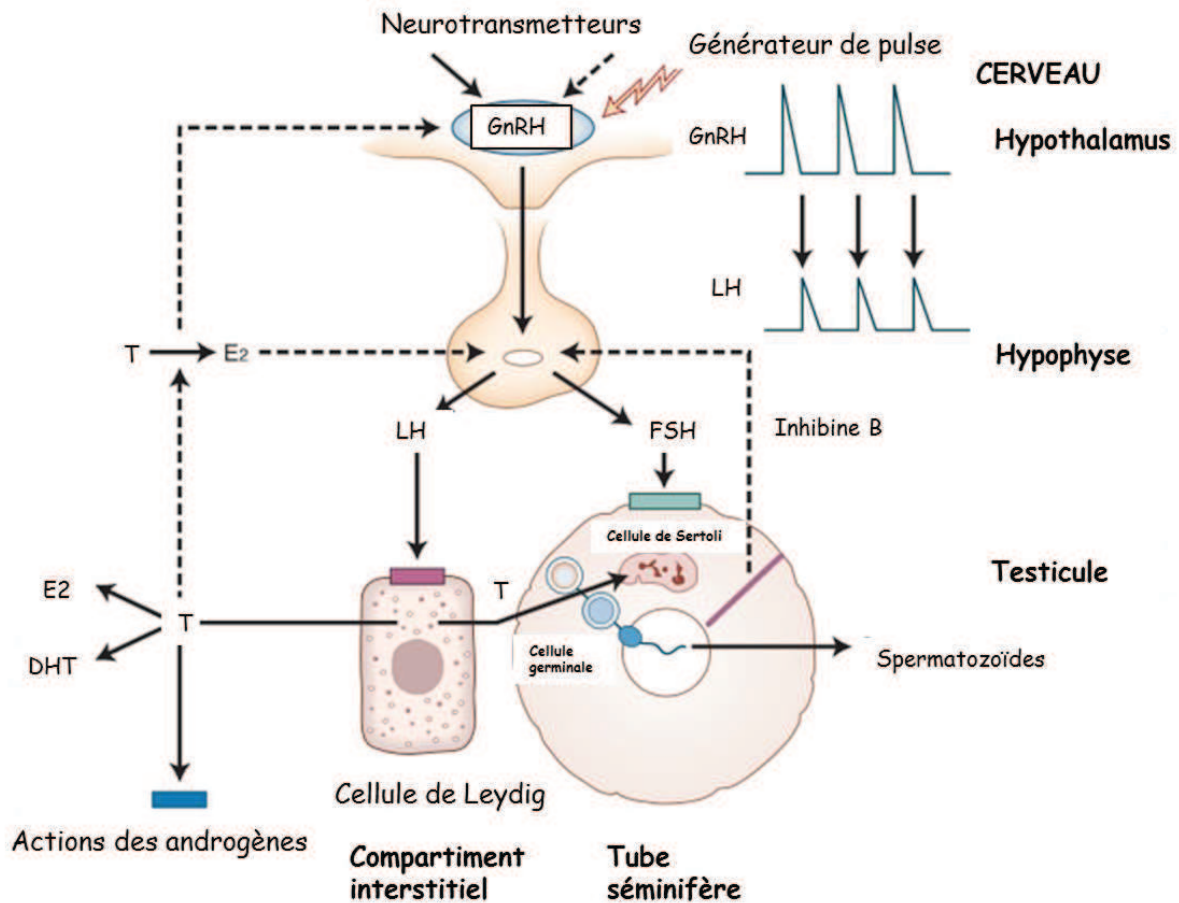


Figure 1 : Schéma de l'axe gonadotrope

D'après Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition ⁽¹⁾

B. Mécanismes impliqués dans l'initiation de la puberté

Il est de plus en plus admis qu'il n'existe pas de facteur unique suffisant au déclenchement pubertaire, mais un ensemble de facteurs ⁽²⁾. De ce fait, le concept d'horloge biologique interne s'est peu à peu imposé. Cette horloge intégrerait différents signaux permissifs dont la conjugaison déclencherai la puberté ⁽³⁾.

1. Facteurs non génétiques

Les signaux centraux sont essentiellement liés au contrôle des neurones à GnRH par d'autres neurones par le biais des contacts synaptiques, avec l'action de neuromédiateurs inhibiteurs (dont l'acide gamma-amino butyrique (GABA)), et excitateurs dont le glutamate ⁽⁴⁾.

D'autres modulations centrales existent impliquant les cellules de soutien des neurones, dont les cellules gliales, qui influenceraient les neurones à GnRh par 2 mécanismes : 1) la sécrétion de facteurs de croissance tels que les prostaglandines, 2) la capacité à moduler la structure des terminaisons nerveuses ⁽⁵⁾.

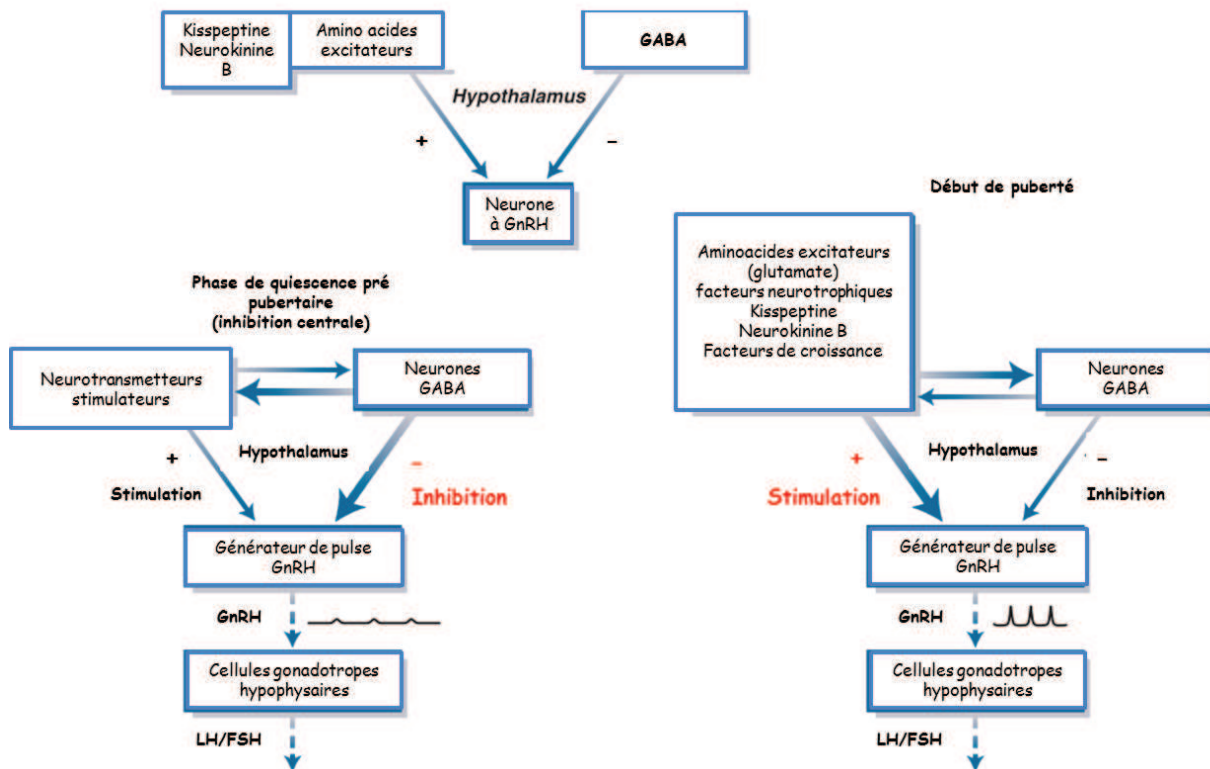


Figure 2 : Mécanismes du démarrage pubertaire

D'après *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Edition ⁽¹⁾

A côté de ces facteurs centraux, les facteurs environnementaux représentent l'ensemble des facteurs non génétiques pouvant modifier le démarrage pubertaire. Ils comprennent différents éléments, tels que les perturbateurs endocriniens, agissant directement ⁽⁶⁾ ou avec une action trans-générationnelle par des modifications épigénétiques transmissibles à la descendance ⁽⁷⁾. Le stress a également été impliqué dans ces facteurs environnementaux ^{(8) (9)}.

La masse adipeuse a été clairement incriminée dans le timing de la puberté, avec une corrélation démontrée chez la fille entre prise de poids et démarrage pubertaire ^{(10) (11)}. Les données sont cependant plus contradictoires chez le garçon ^{(12) (13)}. Cette relation pourrait être expliquée par le rôle de la leptine, sécrétée majoritairement par les adipocytes, dont l'élévation pourrait être impliquée dans la maturation de l'axe gonadotrope ⁽¹⁴⁾.

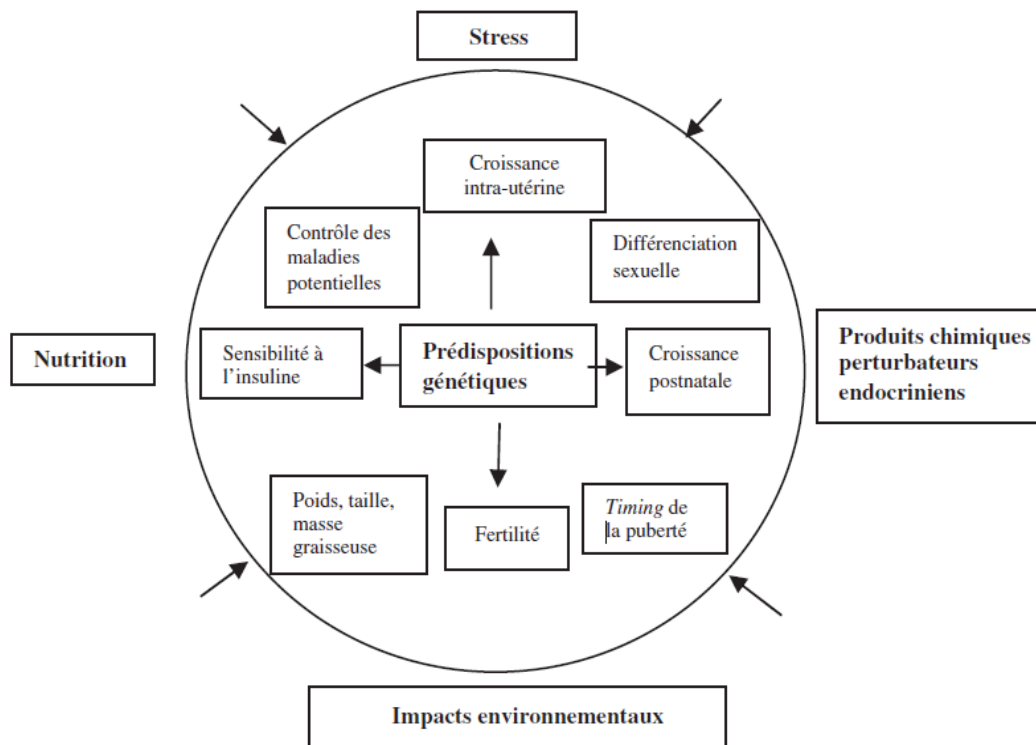


Figure 3 : Facteurs influençant l'âge d'entrée en puberté

D'après ⁽¹⁵⁾

2. Facteurs génétiques impliqués dans l'initiation de la puberté

Il existe indéniablement des facteurs de prédisposition génétique impliqués dans le timing de la puberté ⁽¹⁶⁾, avec notamment un démarrage pubertaire variant significativement en fonction de l'origine ethnique des enfants ⁽¹⁷⁾. Il est aussi décrit des familles présentant de nombreux cas de retards pubertaires, suggérant une hérédité selon un mode de transmission autosomique dominant, à pénétrance incomplète. Cette transmission semble supposer l'implication d'un petit nombre de gènes ayant un effet majeur sur le développement pubertaire et dont la pénétrance serait influencée par d'autres gènes ou par des facteurs environnementaux ⁽¹⁸⁾.

L'impact de la génétique contribuerait de 50 à 80 % dans la variation de chronologie de la puberté normale ⁽¹⁹⁾. De nombreux polymorphismes ont été impliqués dans cette prédisposition génétique, mais les études doivent être poursuivies afin d'évaluer leur responsabilité respective.

La découverte du couple Kisspeptine/GPR54 il y a une dizaine d'années en France ⁽²⁰⁾ a permis de progresser dans la compréhension du démarrage pubertaire ⁽²¹⁾. Ainsi, les kisspeptines, codées par le gène KISS1, agissant par l'intermédiaire de leur récepteur Gpr54, ont un rôle direct sur les neurones à GnRH en modulant la libération de GnRH. Les kisspeptines joueraient un rôle de gardien (*gatekeeper*), car l'expression des gènes KISS1 et GPR54 serait modulée en réponse à différents signaux métaboliques nécessaires pour permettre le démarrage pubertaire ⁽²²⁾.

C. La puberté en pratique clinique

1. Age de démarrage de la puberté

Chez le garçon, les études montrent que l'augmentation du volume des testicules, signant le démarrage pubertaire, apparaît vers l'âge de 12 ans en moyenne, allant de 10,45 à 12,05 ans ⁽²³⁾.

Alors qu'il n'existe aucun doute sur une avance séculaire du démarrage pubertaire chez la fille ⁽²⁴⁾, des incertitudes persistent sur la réalité d'une avance de démarrage pubertaire chez le garçon ⁽²⁵⁾ ⁽¹³⁾, et d'autres études devraient être menées à plus large échelle pour valider cette hypothèse.

2. Evaluation clinique de la puberté

Le premier signe de démarrage pubertaire chez le garçon est l'augmentation du volume testiculaire, supérieur à 3 ml isolé ⁽²⁶⁾. La présence de pilosité pubienne, n'est pas utilisée comme marqueur du démarrage pubertaire, car elle peut être liée à la sécrétion d'androgène d'origine surrénalienne qui peut précéder la puberté ⁽²⁷⁾.

L'évaluation de la maturation sexuelle la plus utilisée est la stadification de Tanner, initialement décrite par Marshall et Tanner ⁽²⁸⁾. Chaque paramètre est coté de I à V, le stade I représentant le stade prépubertaire, et le stade V correspondant au développement définitif d'un adulte.

STADES DE TANNER	DEVELOPPEMENT TESTICULAIRE	PILOSITE PUBIENNE	AUTRES
1	G1 , stade infantile : Volume testiculaire <4 ml (grand axe <2,5 cm)	P1 : absence de pilosité	Adrénarchie, Longueur de verge moyenne 4,84 cm
2	G2 , début pubertaire : entre 4 et 8 ml (entre 2,5 et 3,2 cm)	P2 : quelques poils droits à la base de la verge	Diminution de la masse grasse
3	G3 : entre 8 et 12 ml (entre 3,3 et 4 cm)	P3 : poils plus denses, épais et bouclés	Gynécomastie (13,2 ans), début de la mue de la voix (13,5 ans), augmentation de la masse musculaire, Spermatogenèse (13,4 ans)
4	G4 : entre 12 et 16 ml (entre 4,1 et 4,5 cm)	P4 : pilosité triangulaire fournie	Pilosité axillaire (14 ans), acné (14,3 ans)
5	G5 : > 20 ml (> 4,5 cm)	P5 : extension à la ligne ombilico-pubienne et de la racine des cuisses	Pilosité faciale (14,9 ans), poursuite du gain de masse musculaire Longueur de verge moyenne 9,5 cm

Tableau 1 : Stades de Tanner et survenue des autres évènements de la puberté

Les années entre parenthèses correspondent aux moyennes d'âge de survenue chez le garçon

D'après ⁽²⁹⁾, ⁽³⁰⁾, ⁽³¹⁾, ⁽³²⁾

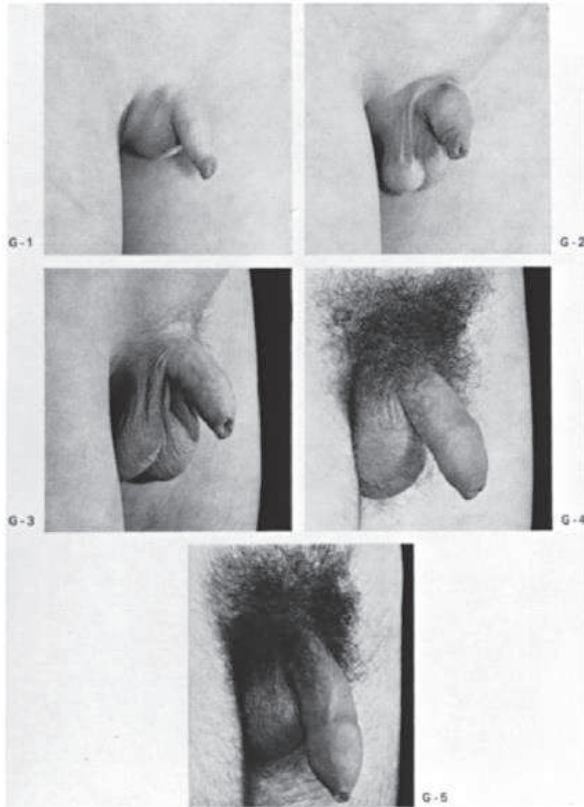


Figure 4 : Stades de Tanner, du stade G1 au stade G5

Images issues du *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Edition ⁽¹⁾

La pilosité axillaire apparait plus tardivement que la pilosité pubienne, vers le stage IV de la pilosité pubienne. La pilosité axillaire est cotée en 3 stades (A1 à A3), le stade 1 correspondant à une absence de pilosité, et le stade 3 à une pilosité fournie.

Le volume testiculaire est classiquement évalué à l'aide de l'orchidomètre de Prader ⁽³³⁾. Cet instrument de mesure se présente en une série d'épilepsoides numérotées, de volume croissant compris entre 1 et 25 ml. Les tailles correspondant à la pré-puberté vont de 1 à 3 ml, les tailles correspondant à la puberté commencent à partir de 4 ml, et les tailles adultes vont de 12 à 25 ml. Une corrélation fidèle a été reportée entre la mesure obtenue par l'orchidomètre et le volume testiculaire mesuré par échographie, conférant à cet outil de mesure une place de choix dans l'estimation du volume testiculaire ⁽³⁴⁾.



Figure 5 : Orchidomètre de Prader a) et b)

a) **Orchidomètre de Prader** - Image provenant de *Pediatric Practice: Endocrinology 2010*, McGraw-Hill Companies, Inc. ⁽³⁵⁾

b) **Technique d'évaluation du volume testiculaire** Image provenant du *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Edition ⁽¹⁾

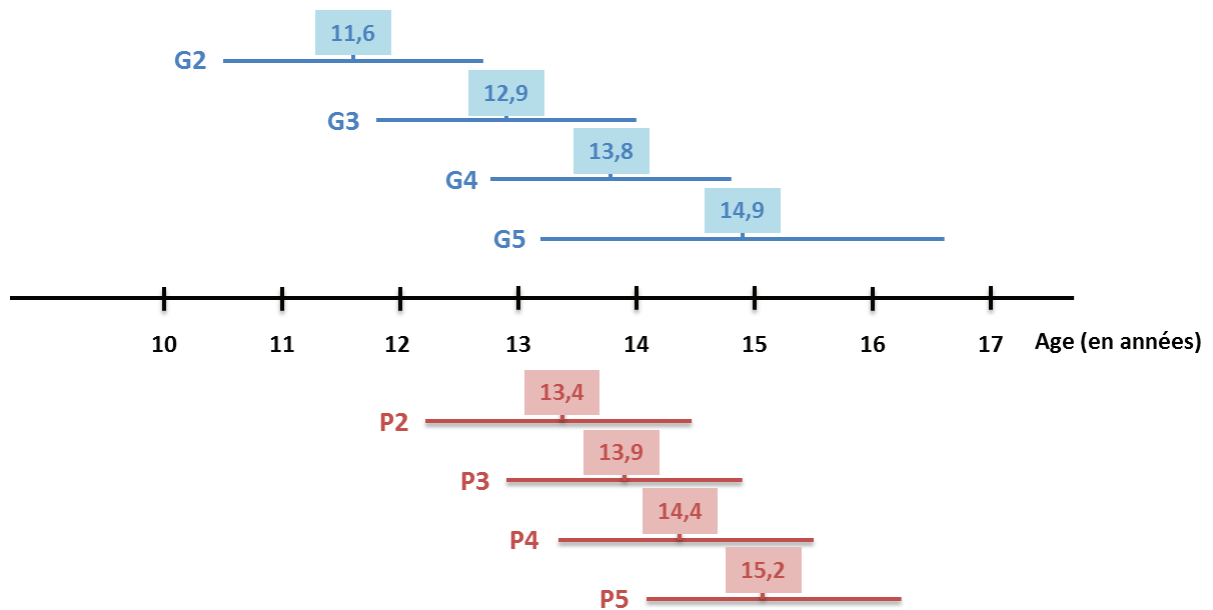


Figure 6 : **Age d'apparition des signes pubertaires chez le garçon.** Moyenne et déviations standards

D'après ⁽²⁸⁾

3. Autres modifications cliniques survenant pendant la puberté

Il existe pendant la puberté un gain statural important. La croissance staturale pubertaire contribuerait de 17 à 18 % à la taille finale adulte, avec un gain moyen estimé de 28 à 32 cm. La vitesse de croissance, exprimée en nombre de centimètres acquis sur un an, est un élément essentiel du suivi de la puberté. Chez le garçon, la période pubertaire est caractérisée par la survenue d'un pic de croissance avec une vitesse de croissance de 9,5 cm/an en moyenne. Ce pic, survenant après un ralentissement de la vitesse de croissance pré pubertaire, comporte une amplitude variable selon les individus. Après le pic, la vitesse de croissance diminue rapidement, et la taille adulte est atteinte chez le garçon vers 18-19 ans⁽²³⁾.

Durant cette phase pubertaire, d'autres changements se mettent en place. La puberté est associée à des changements significatifs en termes de composition corporelle, avec, chez les garçons, une tendance à la diminution de la masse grasse en début de puberté, puis à l'augmentation importante de la masse maigre⁽³⁶⁾.

La puberté est également un moment clef pour l'acquisition de la masse osseuse : il est estimé qu'environ un quart de la masse osseuse est acquise lors de la puberté⁽³⁷⁾.

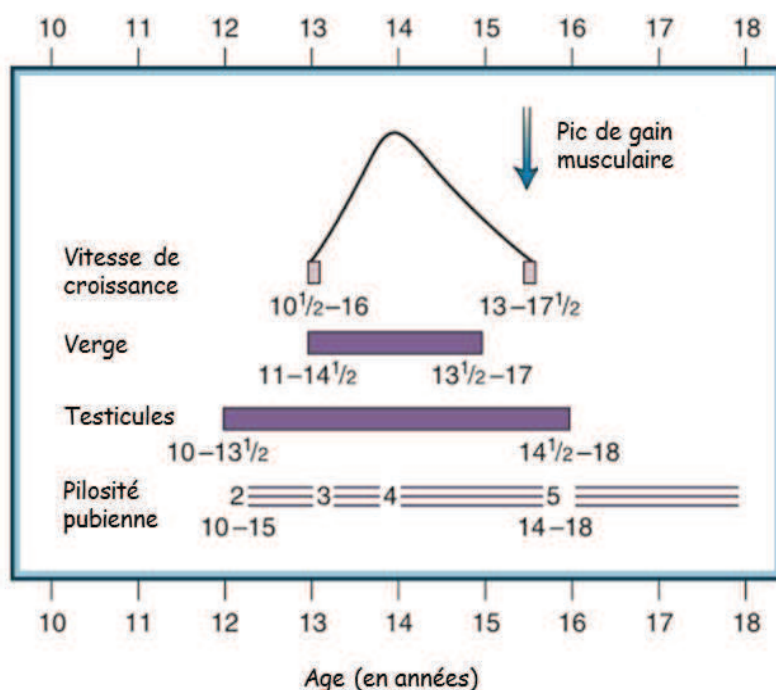


Figure 7 : Evènements majeurs de la puberté masculine annotés sur une ligne du temps

D'après⁽²⁸⁾

D. Modifications biologiques liées au phénomène pubertaire :

1. Testostérone et gonadotrophines

La testostérone est l'hormone principale impliquée dans les modifications pubertaires du garçon⁽³⁸⁾. La testostérone est sécrétée en majorité par les cellules de Leydig, situées dans le compartiment interstitiel des testicules. Son action peut être directe ou indirecte après la conversion en dihydrotestostérone (DHT) et 17 β -estradiol (E2) par l'action respective de la 5-alpha réductase et de l'aromatase. La testostérone a schématiquement 3 rôles distincts au moment de la puberté. Elle va entraîner d'une part le développement des caractères sexuels secondaires, l'accélération de la vitesse de croissance, et la modification de la répartition masse grasse/masse maigre. Elle contribue également à l'induction et au maintien de la spermatogénèse, et elle participe également dans la modification du comportement à l'adolescence⁽³⁹⁾.

Les garçons pré pubères ont une concentration plasmatique de testostérone inférieure à 0.3 nmol/l (ou 0,1 ng/ml). Une testostéronémie >0,5 ng/ml (ou 1,5 nmol/l) signe habituellement le début de la puberté⁽⁴⁰⁾.

Au cours de la puberté, les taux de LH, FSH et testostérone augmentent graduellement. Mitamura et al. ont montré sur une cohorte de garçons âgés de 4 à 16 ans la présence d'une rythmicité dans les sécrétions de LH, FSH et testostérone dans tous les groupes d'âge, même chez les sujets les plus jeunes, avec notamment un pic de testostérone le matin à jeun⁽⁴⁰⁾. Wu et al. ont rapporté qu'une valeur de testostérone prélevée entre 7 et 9 heures du matin > 0,7 nmol/l prédisait la survenue de la puberté dans les 12 mois chez 77 % des patients, et dans les 16 mois chez 100 % des cas⁽⁴¹⁾. Ainsi, l'augmentation des dosages plasmatique de testostérone précède l'apparition des premiers signes cliniques de puberté.

2. Hormones d'origine sertolienne

Les cellules de Sertoli sont des cellules localisées à l'intérieur des tubes séminifères, et ont un rôle essentiel de soutien (en formant la barrière hémato testiculaire), et de nutrition pour les futurs spermatozoïdes. L'augmentation du volume testiculaire est pour la plupart liée au développement des tubes séminifères et des cellules de Sertoli ; les cellules de Leydig n'occupant qu'un faible volume. L'AMH et l'Inhibine B représentent 2 marqueurs essentiels permettant d'évaluer la fonction sertolienne.

Les valeurs sériques d’Inhibine B et d’AMH évoluent de manière opposée pendant la puberté, avec une augmentation progressive de l’Inhibine B et une décroissance de l’AMH ⁽⁴²⁾.

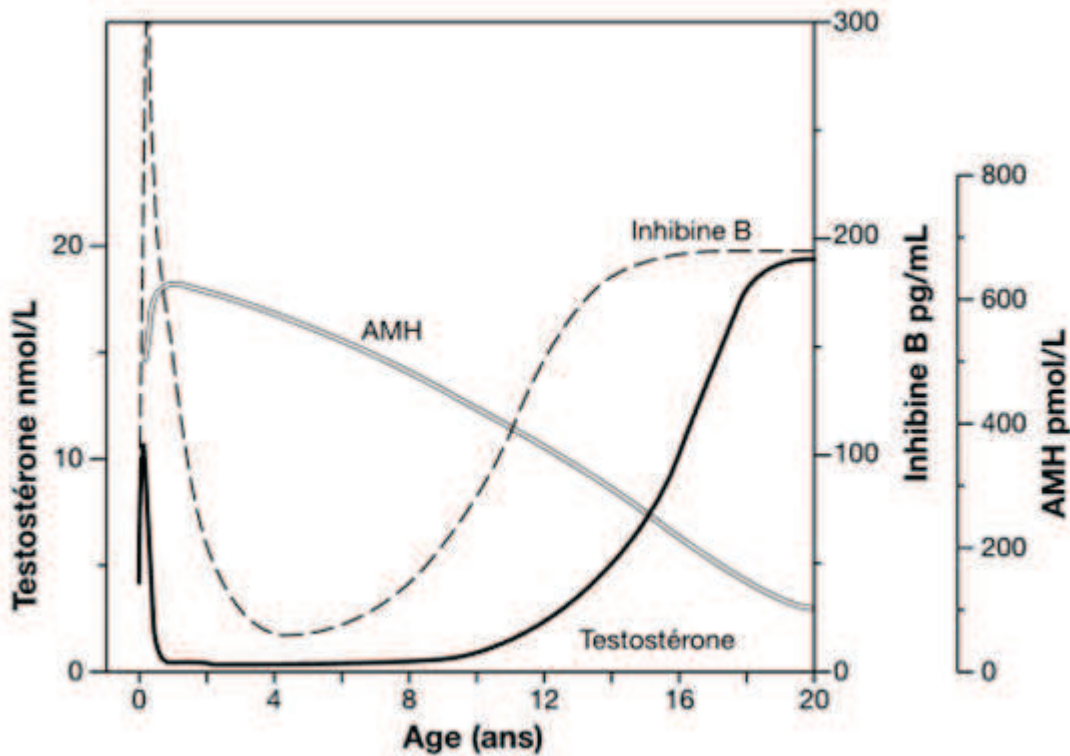


Figure 8 : Evolution des valeurs de testostérone, AMH et Inhibine B en fonction de l'âge

D'après ⁽⁴³⁾

II. Le retard pubertaire

Le retard pubertaire est généralement défini comme un développement des caractères sexuels secondaires à un âge où 95 % des enfants ont commencé leur maturation sexuelle (en prenant en compte les différences ethniques). Il correspond approximativement à un démarrage pubertaire après 14 ans pour les garçons (sur l'absence d'augmentation du volume testiculaire).

A. Epidémiologie du retard pubertaire

Le retard pubertaire est un motif très fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrie ⁽²⁸⁾. Le recours à la consultation est dans la grande majorité des cas lié au retard de croissance associé au retard pubertaire. Il est beaucoup plus rare que l'absence de développement des organes génitaux soit le motif primitif. Le sex ratio est de 1 fille pour 2 garçons ⁽⁴⁴⁾.

B. Etiologies des retards pubertaires

Il existe 5 grands cadres étiologiques concernant les retards pubertaires. On distingue :

- Les hypogonadismes hypergonadotropes, définis par la présence de gonadotrophines élevées
- Les hypogonadismes hypogonadotropes définis par une sécrétion insuffisante des gonadotrophines LH et FSH retentissant sur la fonction gonadique. Ils peuvent résulter d'une dysfonction de l'hypothalamus ou de l'hypophyse isolée ou s'inscrivant dans un tableau de déficit antéhypophysaire plus complet. Ils sont soit congénitaux soit acquis
- Les hypogonadismes fonctionnels
- Les retards simples de la puberté

Une étude rétrospective ayant inclus 232 adolescents dont 158 garçons admis dans une structure hospitalo-universitaire pour retard de croissance a analysé la répartition des étiologies ⁽¹⁸⁾ : chez les garçons, les formes réversibles de retard pubertaire ont été notées dans une majorité de cas (83 %), avec dans 20 % des cas un hypogonadisme fonctionnel et dans 63 % un retard pubertaire simple. Un diagnostic d'hypogonadisme permanent a été objectivé dans 16 % des cas, reparti en 9 % de formes hypogonadotropes, et 7 % de formes hypergonadotropes. Le retard simple de la puberté représente donc la grande majorité des causes de retard pubertaire.

1. Hypogonadisme hypergonadotrope

L'hypogonadisme hypogonadotrope est lié à une pathologie gonadique primitive entraînant un défaut du rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope. Le diagnostic est aisé au vu des taux élevés des gonadotrophines. L'anamnèse oriente parfois facilement le diagnostic étiologique, comme en cas d'antécédents de torsion testiculaire ou d'exposition à des agents alkylants dans un contexte de tumeurs ou de greffes de moelle par exemple ⁽⁴⁵⁾. Une autre cause d'hypogonadisme hypergonadotrope est le syndrome de Klinefelter, lié à la

présence d'au moins un chromosome X surnuméraire, dont la prévalence est estimée à 1 homme sur 500 ⁽⁴⁶⁾. L'absence d'augmentation du volume testiculaire malgré le développement normal de la verge, associé à une gynécomastie et une grande taille oriente vers ce diagnostic. Le phénotype d'hypogonadisme est très variable chez les individus atteints, allant d'une virilisation normale à un impubérisme marqué. De nombreux patients Klinefelter sont ainsi non diagnostiqués ; une étude danoise avait ainsi estimé que seulement un patient présentant un syndrome de Klinefelter sur 4 était diagnostiqué à l'âge adulte ⁽⁴⁷⁾.

2. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital

Les déficits gonadotropes congénitaux sont secondaires à des maladies génétiques pouvant être transmises selon un mode autosomique dominant, autosomique récessif ou lié à l'X. Cependant, il est probable qu'il existe également une composante polygénique, suggérée devant l'expressivité variable et la pénétrance incomplète de certaines mutations présentes chez différents membres d'une même famille ⁽⁴⁸⁾. La plupart des cas semblent cependant en apparence sporadiques.

Les hypogonadismes hypogonadotropes peuvent d'accompagner de troubles de l'odorat (anosmie et hyposmie), notamment en cas d'anomalies de migration des neurones à GnRH, l'anosmie étant liée à un défaut de migration conjointe des bulbes olfactifs (mutation des gènes KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2). À côté de ces formes syndromiques, les hypogonadismes normosmiques peuvent être liés soit à des anomalies de la régulation de l'axe gonadotrope (mutation des gènes GnRHR, GnRH1, KISS1, KISS1R), soit à des anomalies plus globales du développement antéhypophysaire.

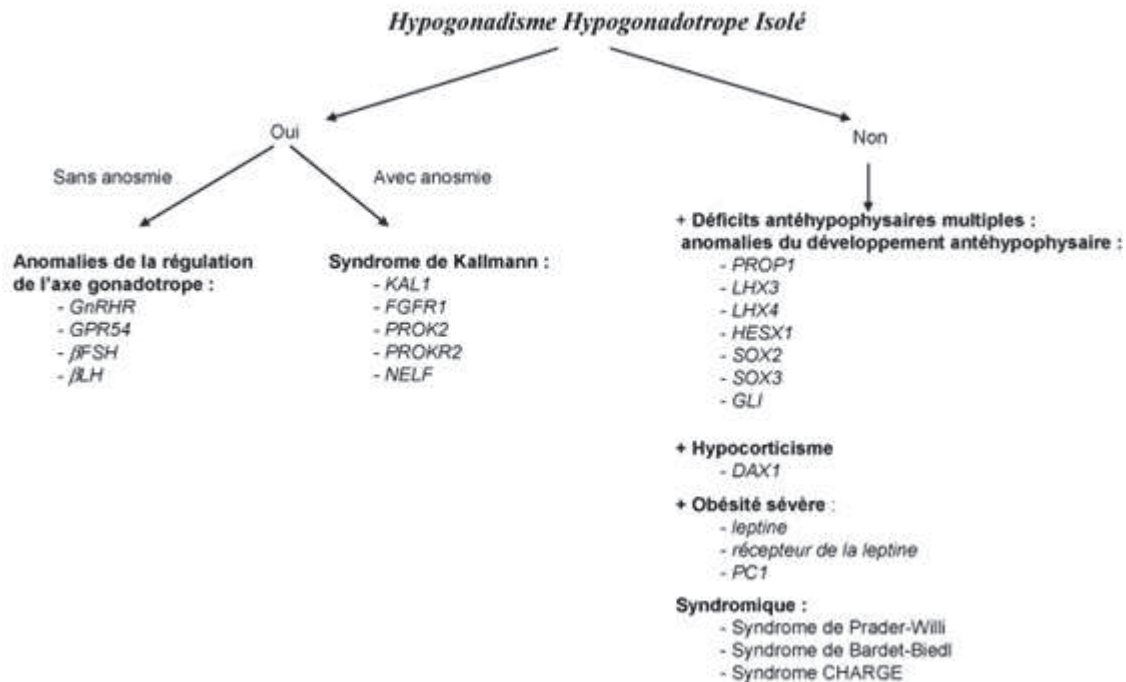


Figure 9 : Mutations génétiques responsables des hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux

D'après ⁽⁴⁹⁾

3. Hypogonadisme hypogonadotrope acquis

L'hypogonadisme hypogonadotrope acquis est un déficit gonadotrope qui apparaît après la naissance, par opposition aux déficits congénitaux. Les causes des hypogonadismes hypogonadotropes acquis sont dominées par les tumeurs hypothalamique ou hypophysaire. Le craniopharyngiome, tumeur bénigne développée aux dépens de reliquats embryonnaire, représente la cause la plus fréquente chez l'enfant ⁽⁵⁰⁾, mais d'autres tumeurs de cette région peuvent être en cause, notamment les gliomes, les astrocytomes, les germinomes et les macroprolactinomes. Les autres causes acquises sont facilement identifiables par l'anamnèse, en cas notamment d'antécédent de traumatisme crânien sévère, ou de radiothérapie encéphalique pouvant entraver la fonction gonadotrope ⁽⁵¹⁾.

4. Hypogonadisme fonctionnel

L'hypogonadisme d'origine fonctionnel est dû au retentissement d'une pathologie sur l'organisme pouvant retarder ou arrêter le développement pubertaire. La plupart des pathologies chroniques non contrôlées de l'enfant et de l'adolescent peuvent ainsi entraîner

un retard pubertaire. On retrouve ainsi dans ce chapitre, des pathologies de sévérité variable comme l'asthme, les pathologies inflammatoires chroniques, la mucoviscidose et certaines pathologies gastro-intestinales ⁽⁵²⁾ ⁽⁵³⁾. Les causes peuvent être également multifactorielles, comme dans le cas des adolescents présentant une anorexie mentale qui associe la pratique d'une activité sportive intensive, une perte de poids importante et une modification de la composition corporelle, dont les rôles respectifs sur la puberté ne sont pas élucidés.

Enfin, certaines maladies endocriniennes, dont l'hypothyroïdie et l'hypercorticisme peuvent également retentir sur la puberté sans que le mécanisme physiopathologique soit bien compris.

5. Retard pubertaire simple

Le retard pubertaire simple est un diagnostic fréquent chez le garçon. Il se présente comme un déficit gonadotrope avec absence de développement testiculaire après l'âge de 14 ans associé à des taux bas de gonadotrophines, ce qui pose un problème de diagnostic différentiel avec le déficit gonadotrope congénital normosmique et non syndromique. La principale caractéristique de ce diagnostic est l'apparition décalée effective de la puberté, même en l'absence de tout traitement. Il est donc à priori possible d'écarter ce diagnostic si la puberté n'a pas démarrée après l'âge de 18 ans. Les patients ayant un retard pubertaire simple ont le plus souvent un ralentissement de la vitesse de croissance en période pré pubertaire, une maturation osseuse retardée, et une maturation des androgènes surrénaliens retardée également.

Toutefois, la question du diagnostic différentiel se pose d'autant plus qu'il existe des formes dites réversibles d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Ces formes ont été décrites il y a près de trente ans sous forme de «cas cliniques» isolés, et depuis, de nombreux cas similaires ont été notés dans des publications. Ainsi, le groupe de Raivio et al. s'est beaucoup intéressé à la description de ces formes réversibles ⁽⁵⁴⁾. Ce groupe notait ainsi dans une cohorte de 50 patients présentant un authentique déficit gonadotrope, la survenue d'une réversibilité de ce déficit chez 15 patients, soit près de 30 %. A noter que 5 de ces patients présentaient un trouble de l'olfaction. La réversibilité s'observait tant sur le plan clinique que sur le plan biologique. Chez ces patients, la valeur moyenne de testostérone allait de 1,9 nmol/l (+/- 1) à 13,4 nmol/l (+/- 3,2), et les valeurs de FSH de 2,5 à 9,5 UI/l à distance de toute injection de testostérone.

Sur le plan génétique, dans ces formes transitoires, il a été retrouvé la présence de mutations connues pour être responsables des formes définitives, dont les mutations FGFR1, PROKR2, GHRHR ⁽⁵⁵⁾ avec cependant une fréquence plus importante de mutations impliquant la voie de signalisation des neurokinines B. L'explication moléculaire n'est pour le moment

pas bien comprise, mais il est probable que ces mutations soient responsables d'un retard d'activation des neurones à GnRh. La notion de réversibilité de l'hypogonadisme hypogonadotrope après traitement par androgènes suggère un effet positif des androgènes sur l'activation des neurones à GnRh.

Ceci rend compte des problèmes diagnostiques de plus en plus difficiles, avec une probable confusion entre des retards pubertaires constitutionnels et des déficits gonadotropes partiels.

C. Démarche diagnostique et étiologique face à un retard pubertaire

Le but de cette démarche est d'une part d'authentifier le retard pubertaire, et d'autre part de recueillir des éléments permettant d'orienter l'étiologie du retard pubertaire.

1. Démarche diagnostic

(1) Données anamnestiques

L'anamnèse permettra de déterminer si le développement pubertaire est totalement absent ou si celui-ci a débuté puis s'est arrêté.

(2) Examen clinique

Outre un examen clinique général, l'examen devra permettre une évaluation précise de caractères sexuels secondaires par la cotation du stade de Tanner : le volume testiculaire (soit à l'aide d'un orchidomètre, soit en mesurant la largeur et la longueur des testicules), la pilosité axillaire et pubienne seront ainsi étudiés. La mesure de la verge (longueur et largeur) sera également notée.

(3) Place de l'imagerie

Une radiographie de la main et du poignet gauche de face sera effectuée afin d'évaluer l'âge osseux. L'âge osseux, reflet de la maturation globale de l'organisme, est classiquement lu à partir des atlas de Greulich et Pyle ⁽⁵⁶⁾, comparant la radiographie du patient à un atlas de référence. La maturation osseuse est sous l'influence de différentes hormones (hormones thyroïdiennes, hormone de croissance et IGF1, et hormones sexuelles). Les stéroïdes sexuels jouent un rôle majeur dans cette maturation pendant la puberté ; l'apparition du sésamoïde du pouce, approximativement vers 13 ans chez le garçon, est classiquement utilisé comme marqueur du démarrage pubertaire.

Aux âges péri pubertaires, l'âge osseux calculé à partir selon Greulich et Pyle est moins précis. Il peut être intéressant d'utiliser en complémentaire la méthode de Sauvegrain et Nahum à partir de 10-11 ans. Cette méthode permet sur l'étude d'une radiographie du coude d'évaluer la maturation osseuse sur l'observation des noyaux épiphysaires. Cette méthode permet une estimation semi annuelle de l'âge osseux ⁽⁵⁷⁾. Le démarrage pubertaire correspond en théorie à un âge osseux compris entre 11 ans et 12 ans et demi.

2. Démarche étiologique

(1) Données anamnestiques

L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux de retards pubertaires simples, déficits gonadotropes, anosmie ou infertilité. Ces antécédents familiaux peuvent orienter vers l'étiologie du retard pubertaire du sujet, néanmoins, la présence de retards pubertaires dans la famille ne permet d'orienter formellement car elle peut se retrouver tant dans les retards pubertaires simples que dans les hypogonadismes hypogonadotropes ⁽¹⁸⁾.

La présence d'anomalies congénitales (anomalies de la ligne médiane, cryptorchidie, micropénis, anomalies squelettiques) suggère un déficit gonadotrope congénital. Des symptômes neurologiques comme des céphalées, des troubles visuels, une anosmie, une épilepsie, une dyskinésie, un déficit intellectuel suggèrent une anomalie du système nerveux central.

La présence d'une hyposmie ou d'une anosmie oriente fortement vers le diagnostic de syndrome de Kallmann.

Les autres données à rechercher sont les habitudes nutritionnelles, l'intensité de l'activité physique, la présence éventuelle de maladies chroniques, la prise de médicaments pouvant retarder ou ralentir le démarrage de la puberté, qui orientera vers un retard pubertaire d'origine fonctionnel.

(2) Examen clinique

Cliniquement, la taille et l'envergure doit être mesurée, en effet, une envergure importante (supérieure de 5 cm à la taille), suggère un retard de soudure des cartilages épiphysaires secondaire à l'hypogonadisme. La vitesse de croissance et la taille comparée au couloir de taille cible (taille père + taille mère / 2 + 6,5), sera aussi une donnée intéressante, un ralentissement orientant plus facile vers un retard pubertaire simple.

Il faudra de plus rechercher toute asymétrie testiculaire à la palpation pouvant orienter vers certaines tumeurs gonadiques.

(3) Place de l'imagerie

Les adolescents présentant un retard pubertaire constitutionnel ont généralement un âge osseux compris entre 12 et 13 ans et demi mais progressent rarement au-delà sans la présence de stéroïdes sexuels à des valeurs pubertaires, car les stéroïdes sexuels sont nécessaire à la soudure épiphysaire.

Retard pubertaire simple	Déficit gonadotrope isolé ou combiné
ATCD familiaux de retard pubertaire	ATCD familiaux d'infertilité ou d'anosmie
Absence d'ATCD familiaux d'infertilité ou d'anosmie	Impubérisme
Infléchissement statural modéré	Vitesse de croissance stable ou cassure de la taille
Absence d'obésité	Obésité
Absence d'anosmie	Anosmie
Pas de troubles visuels ou de signes d'HTIC	Troubles visuels ou signes d'HTIC
Pas d'autres déficits hypophysaires	Signes d'autres déficits hypophysaires
Retard d'âge osseux important	Micropénis, cryptorchidie, hypospade
Adrénarche retardée	Absence de retard d'âge osseux
Puberté évolutive avant 18 ans	

Tableau 2 : Diagnostic présomptif sur éléments cliniques et âge osseux

D'après ⁽⁵⁸⁾

En fonction des résultats cliniques et des résultats biologiques, d'autres examens peuvent être éventuellement proposés, tels qu'une échographie testiculaire si une masse testiculaire a été trouvée à l'examen clinique, ou bien une IRM hypophysaire s'il existe des signes neurologiques, ou si les examens biologiques sont en faveur d'un déficit gonadotrope d'origine centrale.

(4) Place des examens biologiques dans l'exploration d'un retard pubertaire

Certains examens biologiques à visée générale doivent être effectués en fonction de la clinique. Ainsi, devant la possibilité d'une cause nutritionnelle ou de la présence de maladie chronique pouvant affecter l'axe hypothalamo hypophysaire, le bilan initial devra comporter une NFS, une VS, une urée et créatinine, le dosage des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT), et la recherche d'une maladie coéliqua par la recherche de positivité des anticorps anti transglutaminase.

D'autres examens servent à assoir le diagnostic de retard pubertaire tel que sur le plan hormonal, la valeur de testostéronémie qui quand elle est basse conforte le diagnostic d'hypogonadisme.

Le dosage des gonadotrophines (LH et FSH) plasmatiques corrélé à la testostérone permet lui de distinguer les hypogonadismes hypo- et hypergonadotropes. Les résultats des gonadotrophines ne doivent pas être adaptés selon l'âge du patient mais sont à interpréter en fonction des valeurs normales établies par le laboratoire.

Lorsque les gonadotrophines circulantes sont augmentées en regard de la valeur de la testostéronémie, le diagnostic d'hypogonadisme hypergonadotrope peut être porté. La FSH a une valeur plus discriminante : un dosage de FSH >10 UI/l est classiquement retenu comme témoin de l'origine primitivement gonadique du retard pubertaire ⁽⁵⁸⁾.

Si les valeurs de gonadotrophines sont « normales » ou basses alors que la testostéronémie est indosable, cela permet d'orienter le diagnostic soit vers un hypogonadisme hypogonadotrope soit vers un retard simple de la puberté. Du fait de la difficulté de différencier les 2 entités sur le plan clinique, de nombreux auteurs ont proposé d'autres explorations endocriniennes, telles que le test de stimulation à la GnRh. Ce test de stimulation explore la réponse des gonadotrophines LH et FSH à la stimulation d'un analogue du GnRH exogène ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾. A partir d'un âge osseux de 13 ans, le diagnostic de début de puberté était posé si la réponse de la LH dépassait 5 UI/l. Actuellement, il n'est cependant plus recommandé d'effectuer ce test dans les retards pubertaires, car il a été évalué que celui-ci ne permet pas formellement d'exclure un déficit gonadotrope.

(5) Autres dosages endocriniens

D'autres dosages endocriniens peuvent être nécessaires afin de rechercher les causes du retard pubertaire. Par exemple, le dosage de la prolactine qui permet de dépister l'hyperprolactinémie, conséquence d'un adénome à prolactine ou de n'importe quelle anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire interrompant l'inhibition hypothalamique de la sécrétion de la prolactine.

La recherche d'une hypothyroïdie devra être également effectuée, notamment si la vitesse de croissance se ralentit brusquement, ou s'il existe un retard franc d'âge osseux. Les valeurs de TSH seront élevées en cas d'hypothyroïdie périphérique. Cependant, les valeurs de TSH peuvent être basses ou normales en cas d'hypothyroïdie d'origine hypothalamique ou hypophysaire, et un dosage de T4 devra donc être associé en cas de suspicion d'hypothyroïdie centrale.

Si le déficit statural est marqué, il faudra rechercher un déficit somatotrope, en s'aidant du dosage de l'IGF1 et de l'IGFBP3 en première intention. Si les dosages des facteurs de croissance sont abaissés, il sera nécessaire de réaliser un test de stimulation de l'hormone de croissance. Ce test peut être d'interprétation difficile dans cette tranche d'âge car les sécrétions d'hormone de croissance et d'IGF1 sont dépendantes des stéroïdes sexuels et il y a donc un risque d'attribuer un diagnostic de déficit en hormone de croissance par excès. Il est donc d'usage courant de réaliser un *priming* avec injection de testostérone avant le test de stimulation afin d'augmenter sa sensibilité chez des garçons de plus de 13 ans n'ayant pas de signe clinique de puberté ⁽⁶¹⁾.

Par ailleurs, il a été décrit que le dosage des androgènes surrénaliens, dont la DHEA-S plasmatique, un stéroïde sexuel d'origine quasi exclusivement surrénalienne, pouvait aider à différencier entre les diagnostics d'hypogonadisme hypogonadotrope et de retard pubertaire simple. En effet, les patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrope ont plus volontiers une maturation surrénalienne normale (et donc des taux d'androgènes surrénaliens normaux) par rapport aux patients ayant un retard pubertaire simple ⁽⁶²⁾. Il existe cependant là encore des valeurs se chevauchant, et donc ce dosage ne permet pas de différencier de façon catégorique les 2 entités.

Un autre dosage a été plus récemment tenté afin de différencier ces 2 entités. Il s'agit du dosage de l'inhibine B à l'adolescence : ainsi, une valeur basse associée à des valeurs basses des gonadotrophines semble en faveur d'un déficit gonadotrope et non d'un retard pubertaire simple ⁽⁶³⁾. Néanmoins, des études sont encore nécessaires pour déterminer la sensibilité et la spécificité de la mesure à l'adolescence.

(6) Intérêt du caryotype dans l'exploration du retard pubertaire

Un caryotype et/ou une *CGH array* devrait être effectué chez tous les patients présentant un hypogonadisme hypergonadotrope à la recherche d'un syndrome de Klinefelter. Ces patients présentent généralement d'autres caractéristiques cliniques qui suggèrent cette pathologie, cependant le caryotype devra être effectué même en absence de dysmorphie évocatrice.

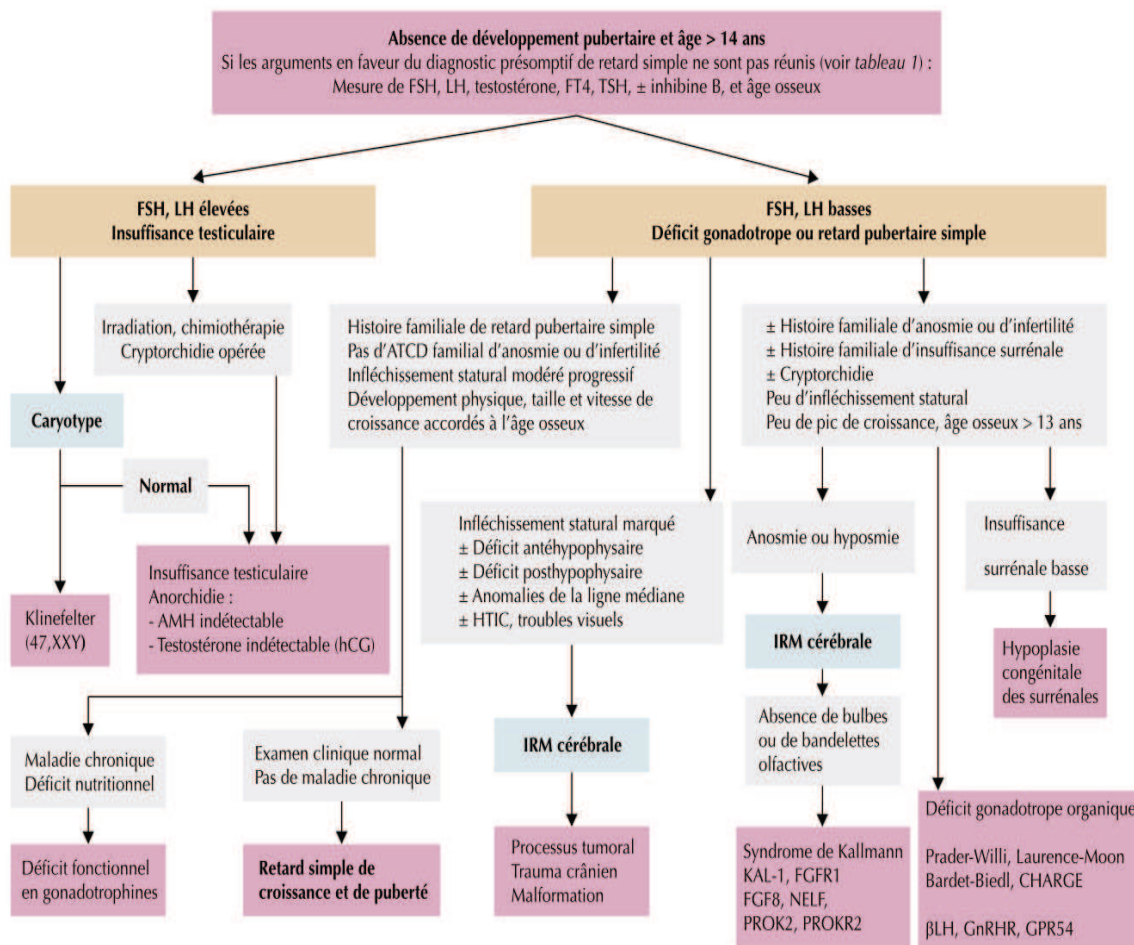


Figure 10 : Arbre décisionnel devant un retard pubertaire

D'après ⁽⁵⁸⁾

D. Traitements du retard pubertaire chez le garçon

1. Dans le cas d'un hypogonadisme fonctionnel ou acquis

Si une cause spécifique a été mise en évidence, celle-ci devra être traitée en priorité. Ainsi, on peut citer le traitement substitutif en L-thyroxine s'il existe une hypothyroïdie, l'instauration d'agonistes dopaminergique dans le cas d'un adénome lactotrope, ou bien l'exérèse chirurgicale d'un craniopharyngiome. Cette prise en charge peut suffire à restaurer une maturation sexuelle normale ⁽⁶⁴⁾.

2. Dans le cas d'un hypogonadisme hypogonadotrope ou d'un retard pubertaire simple

Du fait de la difficulté à distinguer l'hypogonadisme hypogonadotrope le retard pubertaire simple, l'approche thérapeutique est assez similaire dans ces 2 cas. Les 2 options majeures sont :

- Surveillance rapprochée, avec réassurance du patient et de sa famille
- Induction pharmacologique de la puberté par l'administration de stéroïdes sexuels

La surveillance peut en effet être envisagée car les adolescents ayant un retard pubertaire simple auront à terme une puberté spontanée permettant une virilisation normale.

Un traitement de courte durée à base de testostérone peut être envisagé chez les garçons de plus de 14 ans lorsque le retard pubertaire est sévère ou lors de l'existence d'une réelle souffrance psychologique. Le traitement de courte durée à base d'androgène a de multiples objectifs. Il permet d'une part l'induction d'un pic de croissance pubertaire sans entraîner une soudure prématurée des cartilages de croissance, et d'autre part l'accélération de l'apparition des caractères sexuels secondaires, améliorant par la même l'estime de soi chez ces garçons qui souffrent de la comparaison avec leurs paires ⁽⁶⁵⁾.

Le traitement par testostérone est le traitement qui a été le plus utilisé comme inducteur de la puberté. Celui-ci peut s'administrer selon plusieurs galéniques. Une forme orale de testostérone est disponible dans certains pays, avec la nécessité d'une observance stricte de la prise de 3 comprimés par jour. Cependant, les taux plasmatiques de testostérone ainsi obtenus sont erratiques avec une variation en fonction de la teneur en lipide de l'alimentation ⁽⁶⁶⁾. Il existe également un autre mode d'administration à base de gel transdermique ⁽⁶⁷⁾, cependant cette forme n'a pas été validée chez des patients mineurs ⁽⁶⁸⁾.

La plupart des études existantes ont été menées sur l'administration d'esters de testostérone par voie intra musculaire ⁽⁶⁹⁾. Une approche assez consensuelle repose dans l'administration de Testostérone Enanthate (50 mg IM par mois) pendant 6 mois, puis d'évaluer la fonction gonadique 6 mois après. Cette dose, correspondant à des valeurs comprises entre 15 à 25 % d'une dose adulte, est généralement suffisante pour promouvoir une virilisation, et un pic de croissance sans entrainer une maturation osseuse trop rapide. L'instauration d'un traitement par testostérone IM de courte durée ne semble pas influencer sur la taille finale ⁽⁷⁰⁾.

Si un déficit gonadotrope se confirme, ou bien si l'on constate un développement pubertaire absent ou très modéré après l'utilisation de faibles doses de testostérone, le traitement sera prolongé à long terme, permettant de mimer la cadence normale de la puberté, puis de maintenir un taux plasmatique d'androgènes en accord avec les normes adultes.

D'autres traitements ont été plus récemment envisagés, par administration de GnRH, gonadotrophines ou de l'association hCG/hMG.

III. Devenir des patients ayant eu un retard pubertaire simple

A. Taille finale

Les résultats des études concernant la taille finale des garçons ayant présenté un retard pubertaire sont contradictoires. Certaines mettent en avant une absence de différence entre la taille adulte et la taille cible génétique ⁽⁷¹⁾, et d'autres rapportent une taille finale réduite, notamment chez les patients qui avaient un ralentissement de la vitesse de croissance avant l'âge de 9 ans ^{(72) (73)}. Ces résultats contradictoires sont probablement en lien avec l'hétérogénéité de la population de garçons ayant un retard pubertaire simple.

Le traitement par androgène ne semble pas avoir d'impact sur la taille finale mais les études menées concernent peu de sujets et méritent donc d'être refaites dans de plus larges cohortes avant de conclure formellement ^{(74) (75)}.

B. Minéralisation osseuse

Concernant la minéralisation osseuse, les résultats sont en faveur d'une minéralisation osseuse normale, mais avec une réduction de la masse osseuse totale et une diminution de la taille des vertèbres en rapport avec un défaut de l'apposition périostée survenant habituellement pendant la puberté ⁽⁷⁶⁾. Les conséquences à long terme de ce phénomène ne sont pour le moment pas connues.

Le traitement par androgènes quant à lui ne semble pas modifier la minéralisation osseuse à moyen et long terme des patients adultes ⁽⁷⁶⁾.

C. Devenir psycho-social

Les données sur l'impact psychologique du retard pubertaire sont limitées, et il semble difficile de distinguer l'impact respectif de la petite taille et du retard pubertaire. Des études ont montré que le décalage dans l'initiation de la puberté était un facteur de risque de dépression chez les garçons ⁽⁶⁵⁾. Dans une étude publiée en 1990, Crowne et al. ont montré que 65 % des sujets d'une cohorte ayant eu un retard pubertaire non traité estimaient que le retard statural avait retenti sur les activités scolaires, sportives ou sociales, et que 53 % d'entre eux auraient souhaiter un traitement pour accélérer leur puberté ⁽⁷⁷⁾.

De plus, il semble admis qu'il existe un impact de la taille à l'adolescence sur le devenir professionnel. Persico et al. ont montré notamment la présence d'une corrélation entre la taille à 16 ans et le salaire moyen à l'âge de 33 ans, pouvant être expliquée selon les auteurs par une diminution des activités sociales chez les adolescents les plus petits, et donc une diminution du capital humain ⁽⁷⁸⁾.

Le traitement par androgènes semble avoir un effet bénéfique sur ce point en améliorant l'état psychologique des adolescents. Dans une étude réalisée en 1995, Soliman et al. ont montré par exemple que la totalité des garçons traités étaient psychologiquement satisfaits de l'augmentation de leur taille et de leur masse musculaire après 6 mois de traitement ⁽⁶⁹⁾.

D. Fonction sexuelle et fertilité à l'âge adulte

Chez les patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope, de nombreuses études ont montré de clairs effets positifs du traitement par testostérone démontrant un effet bénéfique sur la fonction sexuelle, et le volume prostatique ^{(39) (79)}.

En revanche, peu d'études ont été réalisées chez les patients présentant un retard pubertaire simple. Dans le cadre de mises au point de méthodes de contraceptions

masculines, il a été montré que l'administration de hautes doses de testostérone pouvait entraîner une suppression de la spermatogénèse chez des hommes sains ⁽⁸⁰⁾, ce qui pose la question du retentissement du traitement sur la fonction sexuelle et la fertilité chez ces patients.

BUT DE L'ETUDE

Objectif principal

Le but de l'étude présente a donc été d'évaluer de façon rétrospective l'impact à moyen et long terme du traitement par androgènes administrés à l'adolescence dans le cadre d'un retard pubertaire, en se focalisant sur la fertilité des garçons ayant présenté un retard pubertaire simple.

Objectifs secondaires

Par ailleurs, les objectifs secondaires ont été d'étudier l'impact du traitement sur la taille finale, la sociabilité et le retentissement psychologique à l'âge adulte.

POPULATION ET METHODES

I. Population

Les patients étudiés sont ceux qui ont été diagnostiqué avec un retard pubertaire et qui ont été suivis en endocrinologie pédiatrique entre 1982 et 2005, soit au cabinet de ville du Dr Lecointre, soit au CHU de Rouen.

A. Critères d'inclusion

- Patient de sexe masculin
- Consultant en endocrino-pédiatrie pour petite taille à l'adolescence ou retard pubertaire entre 1982 et 2005
- Suivi en endocrinologie pédiatrique soit par le Dr Lecointre dans un cabinet de ville à Rouen, soit au CHU de Rouen

B. Critères d'exclusion

- Absence de suivi (1 unique consultation médicale)
- Stade de Tanner > G2
- Age à la consultation initiale de moins de 14 ans
- Age actuel < 25 ans
- Absence de dossier médical manuscrit retrouvé complet
- Présence d'une pathologie associée au retard pubertaire pouvant avoir une influence sur l'âge à l'initiation de la puberté (tels que tumeur, chimio ou radiothérapie) ou avec une petite taille liée à un déficit en hormone de croissance non traités par hormone de croissance après le 1^{er} bilan

II. Méthodes

A. Type d'étude

Etude rétrospective, bicentrique

B. Déroulement de l'étude

Sélection des patients à partir des données du codage au CHU « garçon » et « retard pubertaire » sur la période 1995-2005 ou de la base de données manuscrite pour les patients suivis en ville au cabinet du Dr Lecointre sur la période 1982-2005

Analyse des critères d'inclusion et d'exclusion

Etude des données présentes dans le dossier médical des patients inclus au moment de l'adolescence (cf. détails ci-dessous)

Envoi des questionnaires ainsi que d'une lettre d'information sur l'étude aux patients inclus devenus adultes

Envoi des questionnaires aux adresses enregistrées dans les dossiers médicaux (adresse des parents). Pour les patients dont le courrier nous a été renvoyé pour fausse adresse, nous avons cherché à les contacter avec le numéro de téléphone inscrit dans le dossier, ou de rechercher une autre adresse en s'aidant des pages jaunes. Nous avons également interrogé la base de données du CHU de Rouen pour connaître si les patients avaient consulté au CHU et ainsi connaître leurs coordonnées plus récentes.

Délai de 6 mois entre envoi des questionnaires et la fin de l'étude

Analyse des données

C. Données étudiées

1. Données initiales

Pour tous les patients sélectionnés, les données suivantes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux :

Données anamnestiques :

- Age et motif de consultation à la 1^{ère} consultation
- ATCD de RCIU (Retard de croissance intra utérin défini sur une taille ou un poids de naissance inférieurs à - 2 DS), cryptorchidie ou micropénis à la naissance
- ATCD familiaux de retard pubertaire (croissance staturale après 15 ans chez le père, 1^{ère} règles après 15 ans chez la mère)
- Taille des parents et/ou taille cible génétique (calculée selon la formule suivante : taille père + taille mère /2 + 6.5)
- Présence d'une pathologie ou d'un traitement chronique pendant l'enfance
- Présence d'une hypo ou anosmie
- Présence d'un traitement inducteur de la puberté : si oui, type de traitement, posologie, durée

Données cliniques à chaque consultation durant l'adolescence :

- Taille, poids, vitesse de croissance et indice de masse corporelle (IMC) en valeurs absolues et en déviations standards selon les courbes du groupe français d'auxologie)
(81)
- Stade de Tanner
- Particularités de l'examen clinique (gynécomastie, dysmorphie, longueur de verge si précisée)
- Statut nutritionnel et données éventuelle sur la prise alimentaire insuffisante ou excessive

Données paracliniques :

Biologiques

- Valeurs de base de LH, FSH, Testostérone. Ces hormones étaient estimées indosables si les valeurs étaient respectivement < 1 UI/l pour la LH et la FSH et ≤ 0.5 ng/ml pour la testostérone.
- Valeurs d'AMH, et d'Inhibine B

- Valeur du pic de LH après stimulation par LH-RH si effectué. Le test est dit compatible avec un hypogonadisme si le pic de LH est ≤ 5 UI/l et si le pic de LH est $<$ au pic de FSH.
- Valeur de l'IFG1 (en Z score selon l'âge et le stade de Tanner à l'aide du calculateur du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance ⁽⁸²⁾).
- Valeur du pic de GH après stimulation de l'hormone de croissance si fait. Un déficit en hormone de croissance étant défini comme complet s'il existe un pic de GH < 10 mUI/l à 2 tests de stimulation, et partiel si le pic est compris entre 10 et 20 mUI/l.

Radiographiques

- Age osseux déterminé sur une radiographie du poignet selon l'atlas de Greulich et Pyle comparé à l'âge civil
- Imagerie cérébrale : étude de la taille de l'hypophyse, de la position de la post hypophyse et de la présence des bulbes olfactifs

2. Données du questionnaire (cf. questionnaire en annexe)

Le questionnaire portait sur les points suivants :

- Questions générales :
 - Age actuel
 - Taille adulte en cm
 - Poids actuel en kg
 - Diplôme le plus élevé obtenu
 - Profession actuelle
- Questions sur le ressenti à l'adolescence (réponse oui, non, ne sait pas):
 - Questions sur la vie familiale et sociale (choix multiples avec réponse libre)
 - Questions sur la scolarité (choix multiples avec réponse libre)

- Questions sur la vie professionnelle sociale (choix multiples avec réponse libre)
- Informations concernant la fertilité (réponse oui, non, ne souhaite pas répondre):
 - Notion de problème de fertilité identifié
 - Notion de traitement pour problème de fertilité
 - Paternité (nombre d'enfants)
 - Délai de conception pour chaque enfant
 - ATCD familiaux de troubles de fertilité
- Commentaires libres

D. Analyse des résultats

1. Analyse de la population incluse dans l'étude

Nous avons comparé les caractéristiques initiales de la population selon le mode de recrutement des patients (ville ou CHU), que ce soit sur le plan des données anamnestiques, anthropométriques, biologiques et/ou de l'imagerie. Nous avons ensuite recensé les étiologies de retard pubertaire conclues dans le dossier, et le nombre de patients traités en fonction de l'étiologie.

2. Etude des critères de jugement principal et secondaires

Afin d'analyser le devenir des patients traités pour un retard pubertaire, un appariement a été effectué avec un sujet traité apparié à 2 sujets non traités selon les paramètres suivants : âge au moment de la consultation initiale et âge actuel.

Afin d'étudier la fertilité des patients, nous avons comparés le nombre d'enfants déclarés, et le délai de conception pour chacun d'entre eux.

Nous avons ensuite comparé les réponses des patients concernant leur taille adulte et leur vécu à l'adolescence.

3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel dédié GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). La comparaison des variables quantitatives a été effectuée en utilisant le test t de Student. Le seuil de significativité était retenue pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS

A. Population sélectionnée

Au total, 45 patients ont été inclus dans l'étude.

Concernant les patients pris en charge au cabinet de ville, 71 patients remplissaient les critères d'inclusion. Parmi ceux-ci, 38 ont été exclus en raison d'un âge actuel < 25 ans (n = 7), d'un âge à la première consultation ≤ 14 ans (n = 18), d'un stade pubertaire G3 à la 1^{re} consultation (n = 7), de la présence d'une pathologie associée remettant en question le diagnostic de retard pubertaire simple (n = 3) (gynécomastie et déficit en hormone de croissance), d'une absence de dossier retrouvé (n = 2) ou de l'absence de suivi (n = 1). Au total, seuls 33 patients suivis en ambulatoire ont été inclus dans l'étude.

Concernant les patients suivis en milieu hospitalier, 66 patients remplissaient les critères d'inclusion. Parmi ces derniers, 44 patients ont été exclus pour les raisons suivantes : 9 avec un âge actuel de moins de 25 ans, 7 avec un âge à la première consultation < 14 ans, 10 sans retard pubertaire avéré, 3 avec pathologies associées (1 leucémie aiguë lymphoblastique, 1 craniopharyngiome, 1 déficit en hormone de croissance), 8 enfants dont le dossier n'a pas été retrouvé, et 17 non suivis. Au total, seuls 12 patients issus de la consultation du CHU ont donc été inclus.

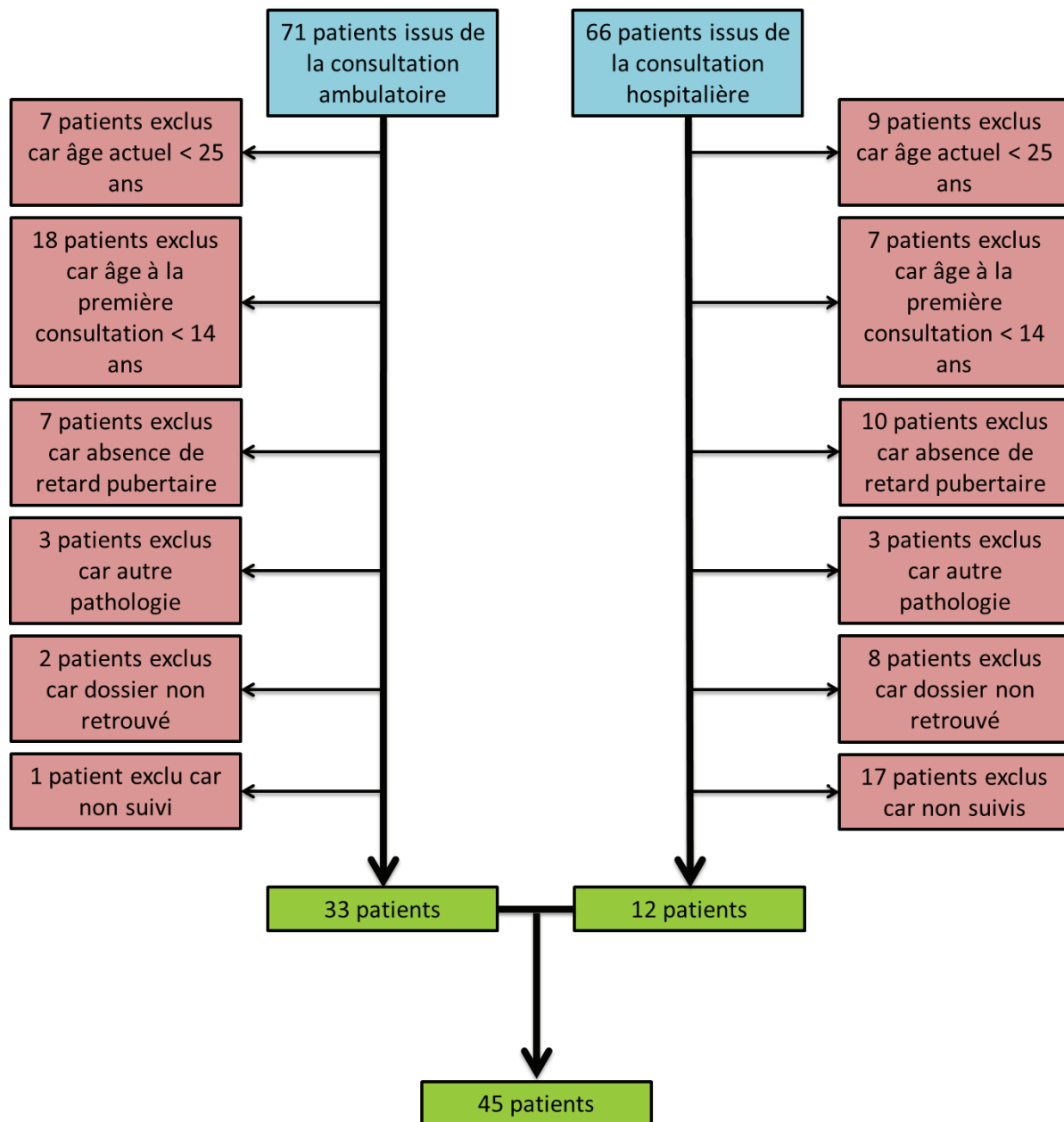


Figure 11 : *Flow Chart*

B. Caractéristiques initiales de la population

1. Age à la première consultation

L'âge à la consultation initiale était de 15,2 ans [14 ; 19,5] dans l'ensemble de la population, sans différence significative selon le mode de recrutement : 15,4 ans [14 ; 19,5] chez les patients issus de la consultation hospitalière, et 15,2 ans [14 ; 17,9] chez ceux issus de la consultation ambulatoire.

2. Motifs de consultation initiaux

Les motifs de consultation initiaux en endocrino-pédiatrie ont été les suivants : petite taille pour 30 patients (67 %), retard pubertaire pour 10 (22 %) et autre cause pour 5 patients (11 %) parmi lesquels : micropénis, gynécomastie et surpoids (Figure 12). Il n’y avait pas de différence entre la répartition des motifs de consultation en fonction du mode de recrutement.

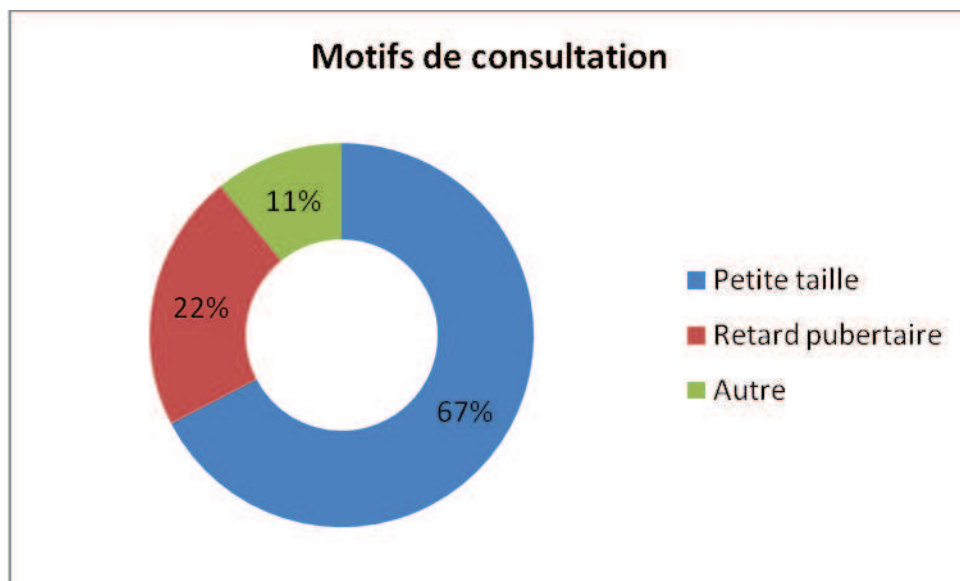


Figure 12 : Répartition des motifs de consultation initiaux

3. Données anthropométriques initiales

A la première consultation, la taille moyenne des garçons était de -1,9 DS [-4 ; 1] dans la population totale, sans différence significative selon le mode de recrutement : -1,8 DS [4 ; 0,6] dans la population hospitalière et -1,9 DS [-4 ; 1] dans la population ambulatoire.

La vitesse de croissance moyenne dans l'ensemble de la population était de -2,15 DS [-5 ; 4], de -2,56 DS [-5 ; 4] dans la population hospitalière et de -2 DS [-4 ; 3] dans la population ambulatoire. En valeur absolue, elle était de 3,7 cm/an [2 ; 5,5] : de 3,1 cm/an [2 ; 4] dans la population hospitalière et de 3,9 cm/an [2,5 ; 5,5] dans la population ambulatoire.

Le poids moyen était de -1,1 DS [-4,5 ; 5,5] : -0,5 DS [-4,5 ; 5] dans la population hospitalière et -1,4 DS [-4,5 ; 2,1] dans la population ambulatoire.

L'IMC moyen en était quant à lui de -0,16 DS dans la population générale [-3,7 ; 5] : 0,52 DS dans la population hospitalière [-2,9 ; 5] et -0,41 DS [-3,7 ; 3,2] dans la population ambulatoire.

Notons que dans la population, la taille cible moyenne était de 173,4 cm [161,5 ; 184], soit en DS de -0,22 DS [-2,3 ; 1,5]. Le delta entre la taille et la taille cible moyen était de -1,7 DS [- 4 ; 0,8], sans différence significative selon le mode de recrutement (p = 0,64).

	Population totale (n = 45)	Population CHU (n = 12)	Population cabinet de ville (n = 33)	p
Age 1 ^{re} consultation	15,2 [14 ; 19,5]	15,4 [14 ; 19,5]	15,2 [14 ; 17,9]	0,5
Age actuel moyen	35,1 [26 ; 48]	31 [26 ; 37]	37 [28 ; 48]	0,003
Taille moyenne (cm)	153,1 [131 ; 175]	153,7 [131 ; 166]	153,4 [140 ; 175]	0,72
Taille moyenne (DS)	-1,9 [-4 ; 1]	-1,8 [-4 ; 0,6]	-1,9 [-4 ; 1]	0,43
Poids moyen (kg)	47,5 [29 ; 93]	52,1 [29 ; 93]	45,8 [32 ; 75,8]	0,2
Poids moyen (DS)	-1,1 [-4,5 ; 5,5]	-0,5 [-4,5 ; 5]	-1,4 [-4,5 ; 2,1]	0,23
VC (cm/an)	3,7 [2 ; 5,5]	3,1 [2 ; 4]	3,9 [2,5 ; 5,5]	0,036
VC (DS)	-2,15 [-5 ; 4]	-2,56 [-5 ; 4]	-2 [-4 ; 3]	0,48
IMC moyen (kg/m ²)	20 [13 ; 34,2]	21,7 [13 ; 34,2]	19,3 [14,1 ; 27,7]	0,13
IMC moyen (DS)	-0,16 [-3,7 ; 5]	0,52 [-2,9 ; 5]	-0,41 [-3,7 ; 3,2]	0,17

Tableau 3 : Caractéristiques de l'ensemble des patients avec retard pubertaire étudiés selon le mode de recrutement

4. Etude du stade pubertaire initial des patients

Si l'on se base sur le volume pubertaire, 14 patients n'avaient pas débuté leur puberté, dont 3 avec un début de pilosité (stade de Tanner G1P1 ou G1P2 respectivement), et 31 avec une légère augmentation de leur volume testiculaire (8 enfants avec un stade de Tanner côté G2P1, et 23 G2P2). Le graphe suivant détaille la répartition de ces patients en fonction de leur groupe d'âge (Figure 13).

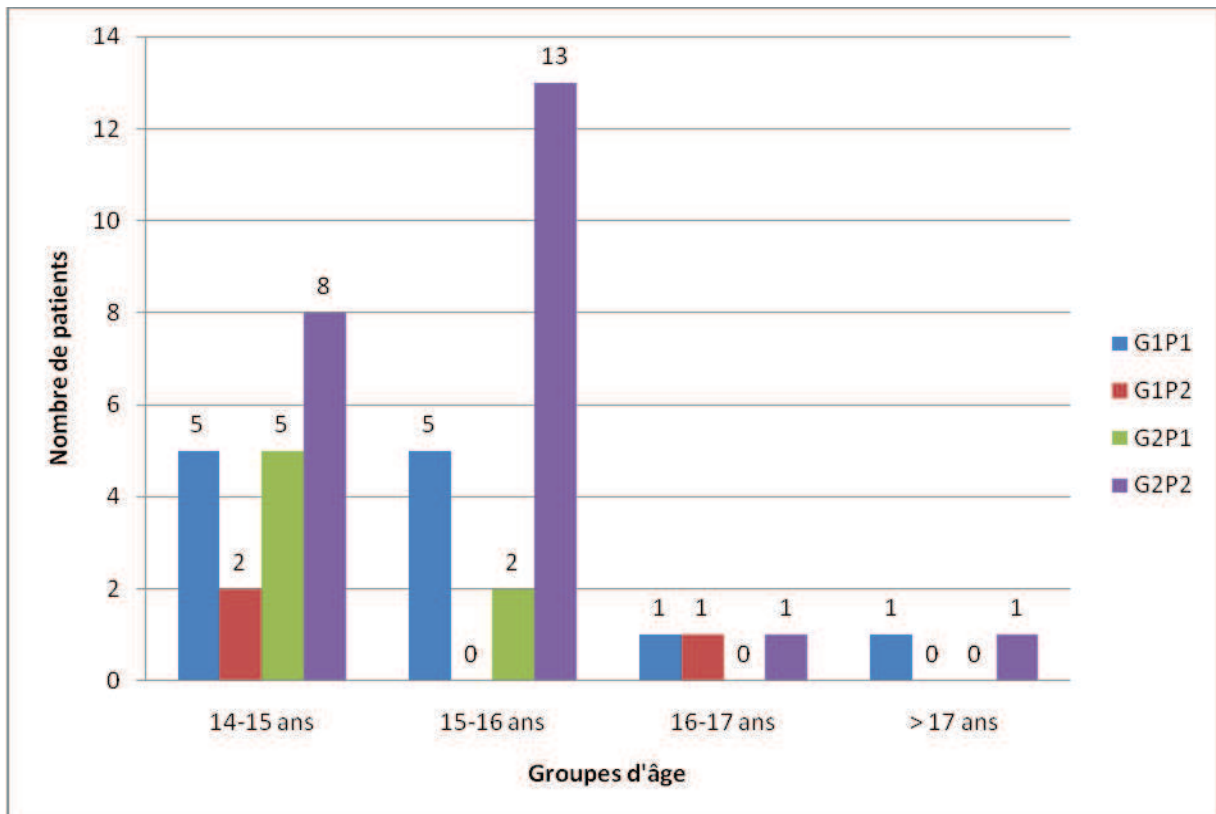


Figure 13 : Répartition des stades pubertaires en fonction des groupes d'âge

5. Autre élément clinique initial

Concernant les particularités notés de l'examen clinique, 4 patients présentaient une gynécomastie (8.8 %), 3 une verge enfouie (6.6 %), 2 un micropénis (longueur de verge à 3,5 cm, soit <-2 DS) (4,5 %) et 1 une dysmorphie faciale (2%).

Le statut olfactif était noté chez 11 patients (24,4 %), dont 1 seul déclarait être atteint d'une anosmie. Aucun patient n'a été exploré par olfactométrie.

6. Données anamnestiques

Parmi les 45 patients inclus dans l'étude, 6 patients avaient un ATCD de RCIU (13 %), 5 un ATCD de cryptorchidie (11,1 %), et 4 un micropénis (8,8 %).

4 patients avaient un ATCD d'asthme pendant l'enfance, 1 une paraplégie de Strümpell-Lorrain, 1 une fente labio-palatine, 1 une verge coudée de taille normale opérée. 1 patient avait eu des injections d'HCG pendant l'enfance pour « testicules ascenseurs », 2 autres des injections de Testostérone Enanthate IM pour un micropénis aux âges de 18 mois et 2 ans et demi (4 injections de 50 mg pour l'un, 3 injections de 25 mg pour l'autre).

La présence ou non d'un ATCD familiaux de retard pubertaire a été notée chez 38 patients (84,4 %). Chez ces patients, 17 avaient un apparenté au premier degré qui avait présenté un retard pubertaire (44,7 %). Le plus souvent, c'était le père qui avait présenté un retard pubertaire (n = 11 ; 64,7 %). Le retard pubertaire était présent chez la mère dans 4 cas (23,5 %), chez les 2 parents pour un patient, et chez un frère pour un autre patient.

7. Données biologiques

(1) Exploration de l'axe gonadotrope

31 patients sur 45 (68,8 %) ont eu une exploration biologique suite à la consultation d'endocrinologie. Parmi les 12 patients stade 1 de Tanner, 9 avaient une LH < 1 UI/l (75 %), 5 une FSH < 1 UI/l (41,6 %) et 10 une testostérone > 0,5 ng/ml (83,3 %). Par les 19 patients stade 2 de Tanner, 11 avaient une LH > 1UI/l (57,9 %), 13 une FSH > 1UI/l (68,4 %), et 14 une testostérone > 0,5 ng/ml (73,8 %). Il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs de LH, FSH et testostérone en fonction des stades pubertaires.

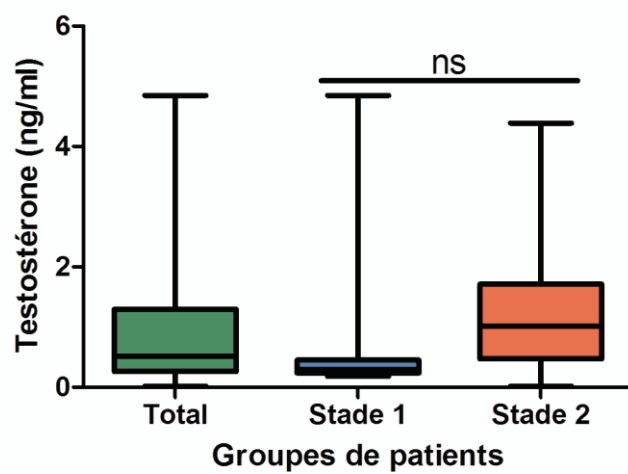
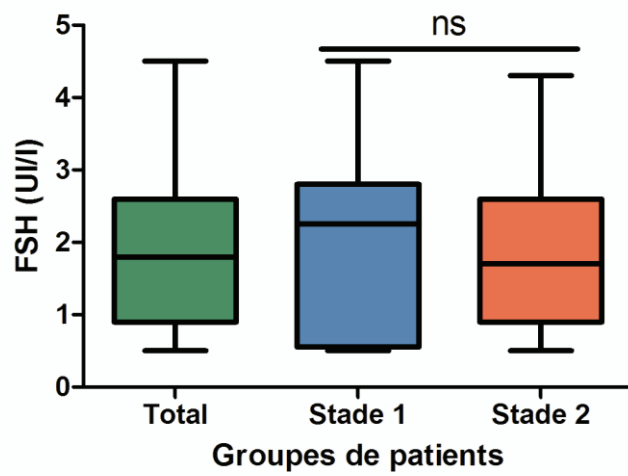
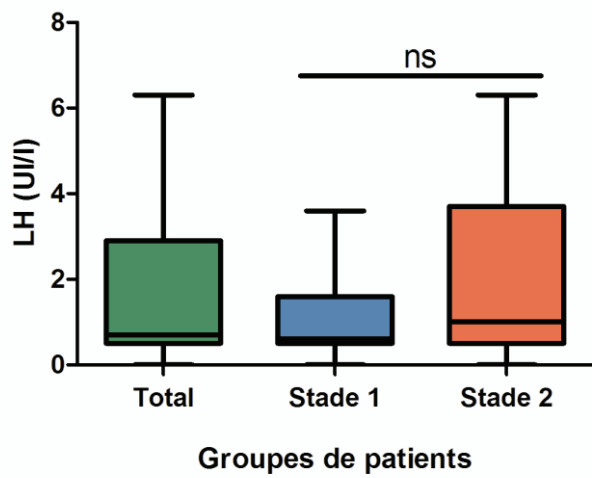


Figure 14 : Valeurs de LH, FSH et testostérone en fonction des stades pubertaires

Aucun patient n'a eu de dosage d'Inhibine B, 1 patient âgé de 16 ans et demi a eu un dosage d'AMH, à 540 pmol/l. Le diagnostic de déficit gonadotrope a été porté chez ce patient, et la valeur d'AMH a été interprétée comme valeur haute dans les hypogonadismes hypogonadotropes.

Le test LHRH a été effectué chez 19 patients (42 %), dont 7 patients avec un stade 1 de la puberté, et 12 avec un stade 2. Le résultat du test était compatible avec un hypogonadisme hypogonadotrope chez 6 patients. La médiane du pic de LH était significativement différente en fonction du stade pubertaire (0,9 UI/l pour le groupe stade 1, contre 15,05 UI/l pour le groupe stade 2, $p = 0,0007$). Un seul des patients ayant un stade pubertaire à 2 avait un pic de LH < 5 UI/l.

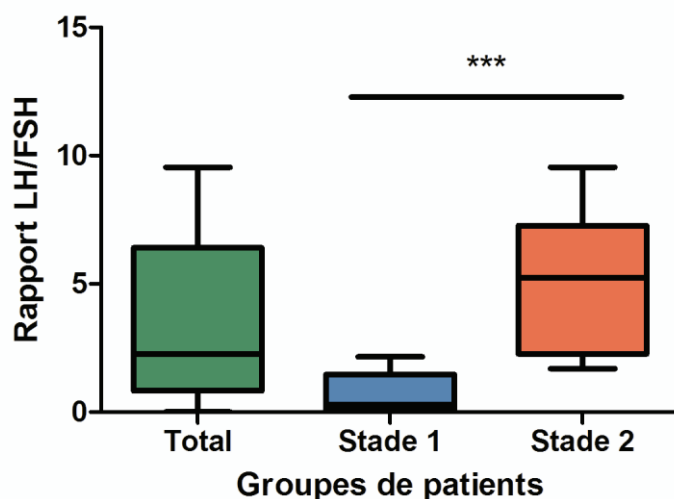
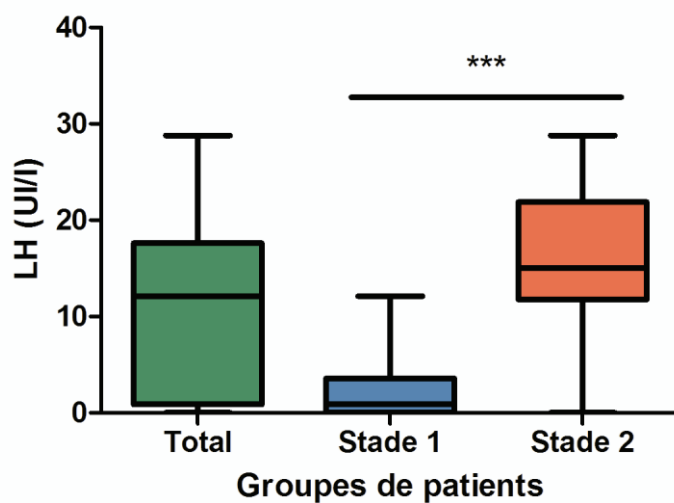


Figure 15 : Valeurs du pic de LH et du rapport LH/FSH après test LHRH en fonction des stades pubertaires

Le rapport entre le pic de LH et de FSH était également significativement différent en fonction du stade pubertaire (0,28 parmi le groupe stade 1 contre 5,25 dans le groupe stade 2, $p = 0,0008$). Aucun des 12 patients ayant un stade 2 de la puberté n'avait de rapport LH/FSH < 1.

(2) Exploration de l'axe somatotrope

15 patients ont eu un dosage d'IGF1 (33 %). La valeur d'IGF1 moyenne en Z score était de -1,18 [-5,03 ; 3,30]. 17 patients ont eu un test de stimulation de l'hormone de croissance (37 %). Le résultat était compatible avec un déficit partiel en hormone de croissance (pic à 16 mUI/l après GHRH) chez un seul d'entre eux mais sans 2^e contrôle effectué. Pour les 16 autres patients, les tests ont permis de montrer l'absence de déficit en GH (2 tests chez 6 patients, et 1 seul test pour 10 patients). Notons que pour 4 patients, le 2^e test a été effectué après un priming à la testostérone.

Les patients ayant eu une exploration de l'axe gonadotrope étaient en moyenne plus petits que la population générale (taille moyenne -2,4 DS, contre -1,9 dans la population générale).

8. Imagerie

(1) Age osseux

L'âge osseux a été déterminé chez la majorité des patients ($n = 41$, 91%). 26 avaient un âge osseux inférieur ou égal à 13 ans, et 15 un âge osseux > 13 ans (c'est-à-dire avec présence d'un sésamoïde du pouce). Le retard d'âge osseux moyen était de 2 ans [0 ; 5].

	G1	G2	p
Age Osseux moyen (en années)	13,09 ± 0,3682	12,94 ± 0,1421	0,6514
Ecart moyen entre Age Chronologique et Age Osseux (en années)	-1,8	-2,2	0,2227

Tableau 4 : Estimation de l'âge osseux et du retard d'âge osseux par rapport à l'âge chronologique en fonction du stade pubertaire

(2) Autre imagerie

Une IRM hypophysaire a été réalisée chez 4 patients et une radiographie de la selle turcique chez 2 patients. Ces examens ont permis de montrer la présence d'anomalies hypophysaires chez 2 patients (rupture de tige et post hypophyse ectopique chez l'un, et rupture de tige, hypoplasie hypophysaire, post hypophyse ectopique chez l'autre). Le premier patient était âgé de 16 ans et demi, et présentait un stade 1 de Tanner, une taille de -2DS, et un test LHRH compatible avec hypogonadisme. Le deuxième patient, âgé de 14 ans, était déjà suivi pour un panhypopituitarisme, et présentait un stade 1 de Tanner et un test LHRH compatible avec hypogonadisme.

9. Caryotype

L'analyse du caryotype a été effectuée chez 11 patients (24,4 %). Seuls 2 caryotypes se sont révélés anormaux avec translocation des bras court des chromosomes Y et 7 chez un patient, et un syndrome des gènes contigus avec délétion Xp22.1 chez le 2^e patient.

10. Etiologie du retard pubertaire

Parmi les 45 patients, le diagnostic de retard pubertaire simple a été porté chez 41 patients, le diagnostic de déficit gonadotrope n'ayant été porté que chez 4 patients (10%).

Les patients étaient âgés de 14 ans et 10 mois à 16 ans et 7 mois. Le diagnostic a été porté devant l'association d'éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et radiologiques compatibles avec un déficit gonadotrope. Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau 5.

Patient	Age	Taille (DS)	Stade Tanner	Clinique	ATCD familiaux de retard pubertaire	ATCD	LH (UI/l)	FSH (UI/l)	T (ng/ml)	Test LHRH	AMH	AO	Imagerie cérébrale	Caryotype
1	16 ans 7 mois	-2	G1P2	Cryptorchidie et micropénis	Non	Imperforation anale, plastie du col vésical	0,7	2,3	0,49	Absence de pic	540	14 ans	Rupture de tige, post hypophyse ectopique	Non réalisé
2	14 ans 10 mois	0	G1P2	Dysmorphie faciale Cryptorchidie et micropénis	Non noté	Fente labio-palatine opérée	<0,7	<0,5	0,34	Absence de pic	NR	13 ans 1/2	IRM normale	Normal
3	15 ans 10 mois	-4	G1P1	Sans particularité	Non	Pan hypopituitarisme suivi	<0,5	<0,5	0,24	Absence de pic	NR	11 ans 1/2	Rupture de tige, hypoplasie hypophysaire, post hypophyse ectopique	Normal
4	16 ans 3 mois	-4	G1P1	Cryptorchidie Membres courts, dysmorphie faciale, Anosmie	Oui	Ichtyose	0	0,7	0,18	Absence de pic	NR	15 ans 1/2	Non réalisée	Syndrome gènes contigus (délétion Xp22.3)

Tableau 5 : Caractéristiques initiales des patients atteints d'un hypogonadisme hypogonadotrope

(T : Testostérone, AO : Age osseux)

11. Traitement

Dans la population étudiée, seuls 9 ont été traités par androgénothérapie dont 4 patients atteints de déficit gonadotrope. Au total, seuls 5 patients avec retard pubertaire simple ont été traités (12 %). Chez ces patients, le motif de traitement était pour 2 d'entre eux une petite taille ayant une répercussion négative dans la vie professionnelle (apprentissage mécanique), et pour les 3 autres la persistance d'un impubérisme mal toléré à l'âge de 15 ans, 15 ans et demi, et 16 ans et demi respectivement. Aucun patient n'avait initié sa puberté (stade G1) sauf 1 patient (coté G2 à 15 ans et 11 mois).

La posologie de Testostérone Enanthate a été variable (cf. tableau 5). Aucun patient n'a signalé d'effets secondaires à court terme.

Après 6 mois de traitement, un gain de croissance staturale a été constaté pour l'ensemble des patients traités, avec la prise en moyenne de 3,5 cm en 6 mois, soit doublée en comparaison de la valeur pré thérapeutique moyenne (3,3 cm en 1 an). Le traitement a également permis une progression de la puberté clinique avec une avance du stade de Tanner chez l'ensemble des patients traités. Une augmentation du volume testiculaire était notée chez la totalité des patients présentant un retard pubertaire simple, et chez un seul patient atteint de déficit gonadotrope.

Patient	Diagnostic	Date instauration traitement	Posologie de Testostérone Enanthate	Durée du traitement	Vitesse de croissance avant traitement (DS)	Vitesse de croissance à 6 mois (DS)	Stade de Tanner avant traitement	Stade de Tanner à 6 mois
1	Hypogonadisme hypogonadotrope	17 ans 8 mois	50 mg/mois pendant 3 mois, puis 100mg/mois		1	>5	G1P2	G2P3
2	Hypogonadisme hypogonadotrope	15 ans 5 mois	25 mg/mois pendant 3 mois, puis 50 mg/mois pendant 3 mois, puis 100 mg/mois		Non connue	1,5	G1P2	G1P2
3	Pan hypopituitarisme	18 ans 0 mois	25 mg/mois pendant 1 an, puis 50 mg/mois pendant 6 mois, puis 100 mg/mois		0	2,5	G1P1	G1P2
4	Hypogonadisme hypogonadotrope	17 ans 6 mois	100 mg/mois		0	3	G1P1	G1P3
5	Retard pubertaire simple	15 ans 4 mois	25 mg/mois	6 mois	-4	-2	G1P1	G2P2
6	Retard pubertaire simple	15 ans 11 mois	100 mg/mois	3 mois	-2	4	G2P2	G3P3
7	Retard pubertaire simple	16 ans 1 mois	50 mg/3 semaines	6 mois	-1	2	G1P1	G2-3
8	Retard pubertaire simple	15 ans 5 mois	50 mg /3semaines	3 mois	-3,5	1,5	G1P1	G2P2-3
9	Retard pubertaire simple	16 ans 9 mois	125 mg/mois	6 mois	-4	0	G1P1	G3

Tableau 6 : Détail des patients ayant eu un traitement par androgénothérapie

C. Analyse du devenir des patients : comparaison des patients traités vs non traités

L'âge moyen au moment du questionnaire était de 35,1 ans [26 ; 48] dans l'ensemble de la population, de 31 ans [26 ; 37] dans la population hospitalière, et de 37 ans [28 ; 48] dans la population ambulatoire. La répartition des âges est présentée dans le graphe ci-dessous (figure 16).

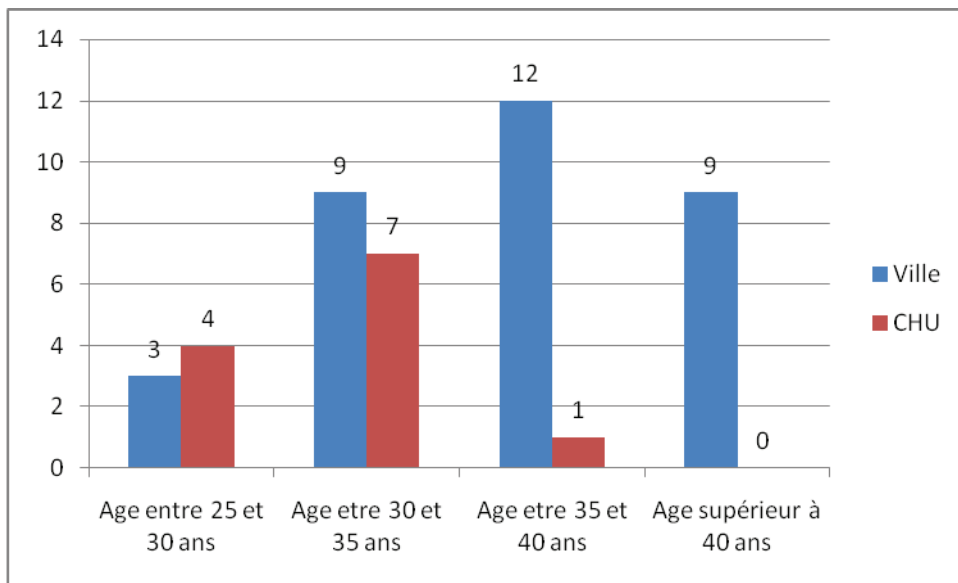


Figure 16 : Répartition des âges actuels en fonction du mode de recrutement des patients

1. Sélection des patients

Afin d'analyser la fertilité à moyen et long terme chez les 5 patients qui avaient présenté un retard pubertaire simple et qui avaient été traités par Testostérone Enanthate, nous avons sélectionné 11 autres patients qui avaient présenté un retard pubertaire simple et qui n'avaient pas été traité avec un appariement effectué sur l'âge initial. 16 questionnaires ont donc été envoyés.

2. Taux de réponse

Parmi les 16 patients, 5 patients ont rempli et renvoyé le questionnaire (31,2 %) : 2 patient ayant eu un traitement et 3 contrôles.

3. Analyse des réponses

(1) Données générales

L'âge actuel moyen de ces 5 patients était de 32 ans chez les sujets traités [30 ; 37], et de 31,6 ans chez les sujets contrôles [30 ; 34]. Le delta entre la taille cible génétique et la taille adulte réelle était de 0,9 DS chez les sujets traités [-0,6 ; 1,5], et de -0,4 DS chez les sujets non traités [-0,8 ; 0,4].

Le diplôme le plus élevé obtenu était un bac professionnel et un brevet des collèges chez les sujets traités, et un bac, un bac professionnel et un master 2 chez les sujets non traités.

(2) Données sur l'impact du retard pubertaire à l'adolescence

Pour les 2 sujets traités, un patient indiquait que le retard pubertaire avait eu des conséquences sur sa vie sociale, mais pas sur la vie scolaire ou professionnelle. L'autre patient ne s'est pas prononcé.

Pour les 3 sujets non traités, 2 relataient des difficultés tant sur la vie sociale, scolaire que professionnelle, avec difficultés d'insertion dans la vie professionnelle. Le 3^e décrivait également des conséquences sur la scolarité avec un redoublement liée à une immaturité.

(3) Données concernant la fertilité

Aucun des 2 sujets traités n'avait eu de problèmes de fertilité identifié. Les 2 patients avaient 1 enfant, obtenu aux âges respectifs de 29 et 25 ans, avec un délai de conception entre 6 mois et 1 an.

Chez les sujets contrôles, aucun n'avait de problème de fertilité connu également. Un patient avait eu 2 enfants, obtenus à l'âge de 26 et 29 ans, sans préciser le délai de conception pour chacun des enfants. Un patient âgé de 31 ans n'avait jamais tenté d'avoir d'enfants. Enfin, un patient avait un désir d'enfant depuis au moins 6 mois sans grossesse actuelle chez la partenaire.

DISCUSSION

Conclusion générale de la thèse :

Cette étude a permis de mieux étudier les retards pubertaires chez le garçon, leur prise en charge et leur devenir en s'intéressant plus particulièrement à leur devenir à long terme notamment après traitement par androgènes administrés à l'adolescence dans le cadre du retard pubertaire simple. Nous avons ainsi pu voir les difficultés du diagnostic étiologique et parmi les 5 réponses que nous avons eu, nous n'avons pas identifié d'impact sur la fertilité ultérieure des sujets traités, ni sur la taille adulte, mais avons authentifié un impact positif sur le vécu psychologique à la puberté.

Difficultés du diagnostic initial

Concernant le diagnostic du retard pubertaire

La question de la pertinence du diagnostic de retard pubertaire s'est posée dans notre étude. En effet, parmi les 45 patients inclus, 13 patients âgés entre 14 et 15 ans avaient un stade de Tanner à 2. Peut-on parler de retard pubertaire chez ces patients ? L'un des points pour y répondre est le caractère évolutif de la puberté, mais étant donné que l'âge de début d'augmentation du volume testiculaire est une donnée souvent non connue des patients, il est difficile d'utiliser ce paramètre. Parmi ces patients, 9 ont eu un dosage de testostérone, et la valeur était < 0.5 ng/ml pour 3 d'entre eux, ce qui peut suffire à asseoir le diagnostic. En revanche pour les 6 autres patients, il est difficile d'affirmer la réalité d'un retard pubertaire. Cependant, il faut se poser la question des kits de dosage utilisés, qui manquent souvent de sensibilité et de fiabilité à ces niveaux proches des valeurs limites de détection analytique des kits. Il existe ainsi des valeurs de testostérone se recoupant entre les stades de Tanner G1 et G2 ^{(83) (84)}.

Concernant le diagnostic étiologique du retard pubertaire

Plus encore que le diagnostic positif de retard pubertaire, c'est surtout le diagnostic étiologique qui peut être soumis à des questionnements.

Les 4 patients atteints d'un déficit gonadotrope avaient une valeur de testostérone le matin $< 0,5$ ng/ml. Cependant, cela était également le cas de 9 patients présentant un retard pubertaire simple. La valeur de testostérone basale ne peut pas être utilisée pour l'enquête étiologique du retard pubertaire.

Parmi les 19 patients qui ont eu un test de stimulation par LHRH, ce test était en faveur d'un hypogonadisme chez 6 patients, bien que le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope n'ait été porté que chez 4 patients. Parmi les 2 patients non répondeurs au test, pour qui un diagnostic de retard pubertaire simple a été retenu, on retrouve un patient, âgé de 15 ans, avec Tanner G1P1 et un âge osseux estimé à 13 ans au moment du test. Ce garçon n'a pas été traité, et a débuté sa puberté dans sa 16^e année ce qui confirme finalement le simple décalage pubertaire du retard simple. Le deuxième patient avait des caractéristiques assez similaires, âgé de 14 ans et 2 mois, non pubère (stade G1P1), avec un âge osseux estimé à 13 ans. Ce patient a été traité pendant 6 mois par injections intramusculaire de testostérone, du fait du retentissement psychologique, qui a permis le démarrage pubertaire, mais cela ne permet pas de conclure quant au diagnostic étiologique. D'une façon générale, pour les 19 patients, on notait cependant une bonne corrélation entre le stade pubertaire clinique et le résultat du test de stimulation, mais on peut se poser la question de l'intérêt d'un test biologique contraignant s'il n'apporte pas plus d'information que l'examen clinique. Le manque de sensibilité de ces résultats du test LHRH sont largement évoqués dans la littérature qui ne recommande actuellement plus ce test dans cette indication, car bien que les pics de LH et FSH après stimulation soient plus bas chez les sujets présentant un hypogonadisme hypogonadotrope, ce test ne permet pas d'exclure les retards pubertaires simples de cette catégorie avec suffisamment de précision⁽⁸⁵⁾. Même en ajustant au mieux le seuils du test, (réponse non déficitaire si présence d'un pic de LH supérieur à 2,8 UI/l), ce test ne permet d'atteindre une sensibilité de 90% qu'au prix d'une spécificité médiocre de 84 % sans effet de l'âge osseux⁽⁸⁶⁾. Certains auteurs ont proposé de coupler le test LHRH avec un test HCG afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du test. Cependant, des études à plus large échelle seraient à réaliser pour tester l'intérêt d'un double test assez contraignant⁽⁸⁶⁾.

D'autres dosages biologiques sont actuellement à l'étude afin de mieux différencier les patients atteints d'hypogonadisme de ceux présentant un retard pubertaire simple. L'AMH avait été évoqué, une AMH >110 pmol/l orientant plus vers un retard pubertaire simple⁽⁴²⁾. Dans notre population, un patient avait pourtant eu un diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope avec une valeur d'AMH à 540 pmol/l. Ce résultat démontre bien la difficulté du diagnostic étiologique sur la base de résultats biologiques.

L'autre dosage biologique qui semble être un marqueur prometteur est l'inhibine B. L'inhibine B est une glycoprotéine principalement sécrétée par les cellules de Sertoli intra testiculaire sous l'influence de la FSH, pouvant également être sécrétée de façon beaucoup plus marginale par la surrénale. L'inhibine est libérée de manière pulsatile et va entraîner un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH hypophysaire. Les concentrations circulantes d'Inhibine B sont détectables dès la naissance, puis marquent un pic en période néonatale pendant la période de la mini puberté. Elles s'abaissent ensuite, et restent à des valeurs basses entre 4 et 9 ans, puis augmentent progressivement, et les concentrations adultes sont atteintes dès 14 ans chez le garçon⁽⁸⁷⁾. Coutant et al. ont montré dans un groupe de 67

adolescents âgés de 15 ans ayant un retard pubertaire qu'une Inhibine B > 35 pg/ml permettait de différencier un hypogonadisme d'un retard pubertaire avec 100 % de sensibilité et de spécificité ⁽⁸⁸⁾. Ces données sont intéressantes et seraient à tester dans un groupe de patients plus hétérogène. Dans notre étude, le dosage d'Inhibine B n'a été réalisé chez aucun patient, car à l'époque où les adolescents étaient explorés, ce dosage n'était pas réalisé de manière courante. Il serait intéressant de l'inclure dans une future étude pour mieux distinguer les étiologies.

Quoi qu'il en soit, dans tous les cas, il existe un chevauchement important de l'ensemble des marqueurs biologiques entre les 2 entités cliniques que sont le déficit gonadotrope et le retard pubertaire simple, l'inhibine B n'étant peut-être pas aussi spécifique que précédemment décrite dans les hypogonadismes modérés. Cela s'explique probablement par l'hétérogénéité entre les populations de retard pubertaire simple, déficit gonadotrope sévère et déficit gonadotrope partiel. Aussi, actuellement, seule l'absence d'activité de l'axe gonadotrope à l'âge de 18-20 ans semble permettre de poser le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope avec certitude. Toutefois il faut garder en mémoire la possibilité d'un hypogonadisme hypogonadotrope réel transitoire

Aussi, une autre approche serait de s'aider de façon plus systématique de la génétique pour afin de poser un diagnostic plus certain. Cependant, malgré les progrès remarquables réalisés ces dernières années dans l'identification des gènes impliqués dans l'hypogonadisme hypogonadotrope, les mutations connues n'expliquent que 30-40 % des cas de syndrome de Kallmann et de déficit gonadotrope idiopathique ⁽⁸⁹⁾. La rentabilité de cette recherche semble pour le moment encore faible.

Le suivi au long court de ces patients constitue donc un point important de la prise en charge.

Difficulté de recrutement

La base de données utilisée pour retrouver les patients suivis au CHU a été établie à partir de 1995 lors de l'informatisation de l'hôpital. Cette dernière est généralement complétée par les secrétaires ou par les personnes référentes des codages. Ce listing n'est cependant pas exhaustif, car le codage du diagnostic lié à la consultation n'est pas réalisé de façon systématique. Il n'y a pas d'autres bases de données exploitables au CHU de Rouen qui recenseraient les différentes pathologies suivies. Il serait donc intéressant pour une étude ultérieure de mettre en place un codage non seulement des hospitalisations de jour mais également des consultations ceci afin de permettre un recueil exhaustif de tous les patients atteints de retard pubertaire.

Concernant la base de données des patients suivis en libéral, celle-ci a été créée manuellement par le Dr Lecointre dès son installation. Cette liste manuscrite a été régulièrement mise à jour et elle est donc à priori exhaustive.

Alors que nous avons inclus à peu près le même nombre de patients en fonction de leur provenance, il est intéressant de noter que nous avons dû exclure 81 % des patients issus de la consultation hospitalière versus 53 % de ceux suivis en ville. 3 différences majeures sont à l'origine de cet écart. Le suivi était meilleur au cabinet de ville qu'au CHU. En effet, 25 % des patients provenant de la consultation du CHU ont été exclus en raison d'une absence de suivi, alors que ce chiffre ne représentait que moins de 2 % dans la consultation ambulatoire. L'autre point marquant est le nombre de dossiers perdus, représentant 12 % des causes d'exclusion dans la population hospitalière contre 3 % dans la population ambulatoire. On note également que les patients avaient tendance à consulter plus tôt à la consultation de ville qu'au CHU, 25 % des patients se présentant pour éventuel « retard pubertaire » avant l'âge de 14 ans en ville, contre seulement 11 % au CHU.

Au total, afin d'améliorer les capacités de recrutement pour une étude à long terme, il serait intéressant non seulement de suivre les patients au CHU et/ou d'inclure plus de cabinets de ville de la région lorsqu'ils prennent en charge ce type de pathologie tels que le cabinet des médecins d'endocrinologie adulte, qui voient régulièrement des garçons à l'adolescence surtout s'ils sont des médecins hommes.

Choix du Traitement utilisé

L'ensemble des patients qui ont été traités pour induire leur puberté, que ce soit dans le cadre de retard pubertaire simple ou d'hypogonadisme, l'ont été par des injections intra musculaires de testostérone. Ce traitement n'est encadré par aucun consensus, et nous avons pu voir dans notre étude une importante hétérogénéité dans les prises en charge, que ce soit pour la dose ou la durée du traitement, sans qu'il y ait retrouvé dans les dossiers d'explication médicale à ces choix.

Aucun des patients traité n'a présenté d'effets secondaires à court terme. Il a été reporté dans la littérature quelques cas de priapisme chez des adolescents traités par testostérone, mais ces patients avaient été traités avec des doses d'emblée plus importantes de testostérone⁽⁹⁰⁾.

Fertilité

Nous n'avons pas mis en évidence de troubles de fertilité chez les patients traités par testostérone pendant l'adolescence pour un retard pubertaire simple. Les 2 patients ayant été traité avaient tous les 2 pu obtenir une paternité dans une période de 6 mois à 1 an après le désir de conception. Aussi, nous pouvons poser l'hypothèse qu'il n'y a pas d'effet secondaire sur la fertilité d'un traitement de courte durée par testostérone.

Cependant, au vu du faible nombre de patients inclus dans l'étude, il est difficile de conclure concernant les résultats obtenus. Toutefois, dans le cadre d'adultes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope ⁽⁹¹⁾, le traitement par androgènes a un impact négatif sur la fertilité, car il représente un facteur indépendant diminuant la rapidité d'induction de la spermatogénèse. Aussi, la question de la fertilité dans le cadre du retard pubertaire simple mériterait d'être explorée dans des études à plus large échelle.

Le questionnaire utilisé a été créé pour l'étude. Il a été discuté en interne mais n'a pas été validé sur des sujets tests. Ce questionnaire n'était pas destiné à être un questionnaire exhaustif d'enquête de troubles de fertilité qui englobe beaucoup plus de paramètres anamnestiques ⁽⁹²⁾. Le but de ce questionnaire était d'évaluer de façon générale la présence de difficultés à la conception chez les patients ayant eu une induction médicamenteuse de leur puberté. C'est également pour cette raison que nous n'avons pas proposé en première intention d'examen complémentaires spermiologiques. Si des troubles de fertilité avaient été rapportés, le patient aurait alors été invité à consulter le service d'aide médicale à la procréation pour une exploration plus poussée.

Si l'impact du traitement par androgène sur la fertilité peut se discuter, d'autres traitements inducteurs de la puberté plus récemment développés peuvent maintenant être envisagés essentiellement dans le cadre des hypogonadismes hypogonadotropes.

Autres traitements

Le but ultime d'un traitement d'un hypogonadisme est d'associer un développement harmonieux des caractères sexuels secondaires à la possibilité d'une fertilité future. La substitution androgénique par testostérone permet une virilisation adéquate d'un individu mâle, mais n'a aucune action sur le développement testiculaire. Pour induire ce développement testiculaire, la présence des gonadotrophines LH et FSH est nécessaire. Ce type de traitement s'est donc développé depuis quelques années ⁽⁹³⁾ permettant en plus du développement pubertaire une maturation gonadique par l'action de la FSH sur les cellules de Sertoli.

GnRH

L'administration IV de GnRH de façon pulsatile est l'approche la plus physiologique pour rétablir un déficit en GnRH. La manière la plus efficace consiste en l'injection de GnRH à des intervalles de 90-120 minutes. Ce traitement permet un développement testiculaire complet que ce soit dans le cadre de la fonction ou de la sécrétion testiculaire. Quand une spermatogénèse a pu être établie, le maintien à long terme des caractères sexuels secondaires peut être obtenu par des injections sous cutané d'hCG humaines⁽⁹³⁾.

Gonadotrophines

Chez le garçon, l'augmentation précoce de FSH est nécessaire pour obtenir une bioactivité optimale de la LH, car la FSH stimule le développement des cellules de Leydig, par l'intermédiaire de facteurs paracrines sécrétés par les cellules de Sertoli⁽⁹⁴⁾. Le traitement par gonadotrophines (injections pluri hebdomadaires sous cutanées ou par pompe de LH ou HCG et FSH) est habituellement utilisé chez l'adulte pour le traitement des troubles de fertilité des patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope⁽⁹⁵⁾, mais il peut également être utilisé pour induire la puberté⁽⁹⁶⁾. Ce traitement présente cependant des inconvénients, comme un coût plus élevé et la nécessité d'injections intramusculaires pluri hebdomadaires, et l'apparition d'effets secondaires mineurs comme une gynécomastie. De ce fait, leur place dans l'arsenal thérapeutique n'est pas encore bien établie.

Il existe ainsi des protocoles d'induction pubertaire par gonadotrophines dans certains CHU français, cependant l'indication de ce traitement est discutée au cas par cas.

hCG +/- hMG

L'association de 2 hormones hCG et hMG, ayant respectivement une activité LH et FSH a montré des résultats significatifs sur l'augmentation du volume testiculaire et la présence de spermatozoïdes dans le sperme chez des sujets présentant un hypogonadisme hypogonadotrope⁽⁹⁷⁾. Cependant ce traitement est encore à l'étape de recherche et n'est pas discuté en pratique clinique

Taux de réponse, difficulté des études à long terme, perspectives

Le point faible de ce travail est le nombre restreint de patients ayant répondu aux questionnaires envoyés. Nous avons enregistré en effet un taux de réponse de 31 % malgré une durée de plus de 6 mois et des relances à plusieurs reprises.

Il y a peu d'études pédiatriques qui se sont intéressées au devenir des patients à long terme dans la littérature avec un recul d'au moins 10 ans par rapport au suivi pédiatrique. Dans une étude non publiée portant sur le devenir des jeunes adultes ayant une hypothyroïdie congénitale, après envoi de questionnaire à l'ensemble des patients français âgés de 20 à 30 ans atteints d'une hypothyroïdie congénitale, le taux de réponse était de 68 % ⁽⁹⁸⁾. Afin de diminuer au maximum la survenue d'adresses postales erronées, cette étude s'est appuyée sur le registre national des hypothyroïdies congénitales, sur les bases de données d'études antérieures et du répertoire national interrégimes des bénéficiaires de l'assurance maladie. Le croisement de différentes sources a permis de limiter l'absence de réponse par impossibilité de joindre les patients. Dans notre étude, nous n'avons pas été jusqu'à interroger le registre de l'assurance maladie mais ceci pourrait éventuellement se discuter si l'on donnait suite à cette étude préliminaire.

Le faible nombre de patients à l'inclusion intervient également pour expliquer la faible puissance de l'étude. Nous avons choisi de n'inclure que les patients ayant au moins 25 ans actuellement afin de pouvoir étudier leur fertilité. L'âge moyen de paternité en Haute Normandie est en moyenne de 30,7 ans, stable entre 2000 et 2012 ⁽⁹⁹⁾. Notons que l'âge du père au premier enfant était en moyenne de 27 ans dans les études anciennes (hommes nés entre 1955 et 1959), et il n'y a pas à notre connaissance d'étude plus récente ⁽¹⁰⁰⁾. Dans cette étude, nous avons choisi d'exclure de l'analyse de l'évolution à long terme les patients atteints d'un déficit gonadotrope et de n'étudier que les patients ayant eu un diagnostic de retard pubertaire simple. En effet, les patients atteints d'un déficit gonadotrope peuvent présenter des troubles de fertilité en rapport avec le déficit hormonal sans lien avec le traitement par testostérone.

Par ailleurs, cette étude rétrospective s'intéresse à des patients pour lesquels le choix thérapeutique date des années 1980-1990. Or à cette époque, il est probable que les retards pubertaires simples étaient moins traités que de nos jours, ce qui a limité le nombre de patients incluables dans l'étude à long terme. Notons que les patients traités provenant dans une même proportion de la consultation hospitalière et de la consultation ambulatoire, nous pouvons dire que l'indication thérapeutique n'était probablement pas liée au prescripteur mais à une conduite à tenir partagée par différents experts à cette époque-là. Dans la littérature, il n'existe pas d'études sur le taux de patients traités parmi ceux qui consultent pour retard pubertaire, mais il est probable qu'une étude effectuée avec les patients actuels permettrait de recenser une plus large cohorte.

CONCLUSION

En conclusion, cette étude préliminaire suggère que le traitement par androgènes prescrit dans le retard pubertaire simple n'aurait pas d'effet négatif sur la fertilité, donnée jamais considérée jusqu'à présent, mais améliore le vécu psychologique à l'adolescence. Elle pointe également la difficulté du diagnostic étiologique du retard pubertaire avec une grande hétérogénéité dans la présentation clinique et biologique et pose la question de la prise en charge.

Cependant, l'exploitation des données n'a pu être réalisée que pour 5 patients et des études complémentaires sur une plus large population sont donc indiquées pour mieux répondre à la question du retentissement du retard pubertaire et de son traitement notamment sur la spermatogénèse et la fertilité en incluant des patients traités plus récemment, suivis de manière prolongée non seulement en milieu hospitalier mais également en cabinet de ville par des endocrinopédiatres et/ou des endocrinologues adultes.

Ce type d'étude à long terme est indispensable pour mieux prendre en charge les patients au moment de l'adolescence tout en limitant les effets secondaires et se développe de plus en plus en endocrinologie pédiatrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th Edition. Elsevier Saunders;
2. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci.* 2004;7(10):1040–7.
3. Choi J-H, Yoo H-W. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):62–8.
4. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001;22(1):111–51.
5. Sharif A, Baroncini M, Prevot V. Role of glia in the regulation of gonadotropin-releasing hormone neuronal activity and secretion. *Neuroendocrinology.* 2013;98(1):1–15.
6. Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers K, et al. Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek’s hypothesis revisited. *Environ Health Perspect.* 2002;110(8):771–6.
7. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005;308(5727):1466–9.
8. Bogaert AF. Age at puberty and father absence in a national probability sample. *J Adolesc.* 2005;28(4):541–6.
9. Campbell BC, Udry JR. Stress and age at menarche of mothers and daughters. *J Biosoc Sci.* 1995;27(2):127–34.
10. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science.* 1970;169(3943):397–9.
11. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, et al. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics.* 2007;119(3):e624–630.
12. Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, et al. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(2):139–44.
13. Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, et al. Recent Changes in Pubertal Timing in Healthy Danish Boys: Associations with Body Mass Index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010 Jan;95(1):263–70.
14. Issad T, Strobel A, Camoin L, et al. [Leptin and puberty in humans: hypothesis of the critical adipose mass revisited]. *Diabetes Metab.* 1998;24(4):376–8.

15. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668–93.
16. Eaves L, Silberg J, Foley D, et al. Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal change. *Twin Res.* 2004;7(5):471–81.
17. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, et al. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1058–1068.
18. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1613–20.
19. Gajdos ZK, Hirschhorn JN, Palmert MR. What controls the timing of puberty? An update on progress from genetic investigation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 Feb;16(1):16–24.
20. De Roux N, Genin E, Carel J-C, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(19):10972–6.
21. Seminara SB, Crowley WF Jr. Kisspeptin and GPR54: discovery of a novel pathway in reproduction. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):727–31.
22. Luque RM, Kineman RD, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology.* 2007;148(10):4601–11.
23. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics.* 1998;102(2 Pt 3):507–11.
24. Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature.* 1973;243(5402):95–6.
25. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to 1994 for Secular Trends: Panel Findings. *Pediatrics.* 2008;121(Supplement):S172–S191.
26. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, et al. Pubertal staging in boys. *J Pediatr.* 1995;127(1):100–2.
27. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Feb;17(1):41–56.
28. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45(239):13–23.
29. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. *Am Fam Physician.* 1999;60(1):209–18, 223–4.

30. Harries MLL, Walker JM, Williams DM, et al. Changes in the male voice at puberty. *Arch Dis Child*. 1997;77(5):445–7.
31. Tomova A, Deepinder F, Robeva R, et al. Growth and development of male external genitalia: a cross-sectional study of 6200 males aged 0 to 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(12):1152–7.
32. Nielsen CT, Skakkebaek NE, Richardson DW, et al. Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Mar;62(3):532–5.
33. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle*. 1966;7(6):240–3.
34. Goede J, Hack WWM, Sijstermans K, et al. Normative Values for Testicular Volume Measured by Ultrasonography in a Normal Population from Infancy to Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(1):56–64.
35. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. *Pediatric Practice - Endocrinology*. Mc Graw Hill Medical; 2010.
36. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, et al. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):344–50.
37. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;16(1):53–64.
38. Lewis K, Lee PA. Endocrinology of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009 Feb;16(1):5–9.
39. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2670–7.
40. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, et al. Diurnal Rhythms of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, and Testosterone Secretion before the Onset of Male Puberty 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):29–37.
41. Wu FC, Brown DC, Butler GE, et al. Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):26–31.
42. Hero M, Tommiska J, Vaaralahti K, et al. Circulating antimüllerian hormone levels in boys decline during early puberty and correlate with inhibin B. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1242–7.
43. Lahlou N, Bouvattier C, Linglart A, et al. Intérêt clinique du dosage des peptides gonadiques. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009. p. 283–92.
44. Papadimitriou A, Chrousos GP. Reconsidering the sex differences in the incidence of pubertal disorders. *Horm Metab Res*. 2005;37(11):708–10.

45. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3408–16.
46. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Hum Genet*. 1991;87(1):81–3.
47. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):622–6.
48. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest*. 2007;117(2):457–63.
49. Roze C, Touraine P, Leger J, et al. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70:2–13.
50. İnci MF, Özkan F, Bozkurt S, et al. A rare presentation of craniopharyngioma: delayed puberty. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
51. Güemes Hidalgo M, Muñoz Calvo MT, Fuente Blanco L, et al. [Endocrinological outcome in children and adolescents survivors of central nervous system tumours after a 5 year follow-up]. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(6):357–64.
52. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, et al. Puberté, fertilité et maladies chroniques. *Arch Pediatr*. 2013;(6):673–84.
53. Umławska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):19–23.
54. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*. 2007;357(9):863–73.
55. Sidhoum VF, Chan Y-M, Lippincott MF, et al. Reversal and Relapse of Hypogonadotropic Hypogonadism: Resilience and Fragility of the Reproductive Neuroendocrine System. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;jc.2013–2809.
56. Greulich W. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford university press. 1970;
57. Diméglio A, Charles YP, Daures J-P, et al. Accuracy of the Sauvegrain method in determining skeletal age during puberty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(8):1689–96.
58. Coutant R, Bouhours-Nouet N. Retard pubertaire simple chez le garçon. *mt médecine de la reproduction*. 2007;9(5):311–7.
59. Savage MO, Preece MA, Cameron N, et al. Gonadotrophin response to LH-RH in boys with delayed growth and adolescence. *Arch Dis Child*. 1981;56(7):552–6.

60. Harman SM, Tsitouras PD, Costa PT, et al. Evaluation of pituitary gonadotropic function in men: value of luteinizing hormone-releasing hormone response versus basal luteinizing hormone level for discrimination of diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(1):196–200.
61. Lazar L, Phillip M. Is Sex Hormone Priming in Peripubertal Children prior to Growth Hormone Stimulation Tests Still Appropriate? *Horm Res Paediatr.* 2010;73(4):299–302.
62. Copeland KC, Paunier L, Sizonenko PC. The secretion of adrenal androgens and growth patterns of patients with hypogonadotropic hypogonadism and idiopathic delayed puberty. *J Pediatr.* 1977;91(6):985–90.
63. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3056–67.
64. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(1):73–90.
65. Graber JA. Pubertal timing and the development of psychopathology in adolescence and beyond. *Horm Behav.* 2013;64(2):262–9.
66. Yin A, Alfadhli E, Htun M, et al. Dietary fat modulates the testosterone pharmacokinetics of a new self-emulsifying formulation of oral testosterone undecanoate in hypogonadal men. *J Androl.* 2012;33(6):1282–90.
67. Mayo A, Macintyre H, Wallace AM, et al. Transdermal testosterone application: pharmacokinetics and effects on pubertal status, short-term growth, and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):681–7.
68. Dobs A, Norwood P, Potts S, et al. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. *J Sex Med.* 2014;11(3):857–64.
69. Soliman AT, Khadir MM, Asfour M. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay of growth and development. *Metab Clin Exp.* 1995;44(8):1013–5.
70. Kelly BP, Paterson WF, Donaldson MDC. Final height outcome and value of height prediction in boys with constitutional delay in growth and adolescence treated with intramuscular testosterone 125 mg per month for 3 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(3):267–72.
71. Cools BLM, Rooman R, Op De Beeck L, et al. Boys with a simple delayed puberty reach their target height. *Horm Res.* 2008;70(4):209–14.
72. Wehkalmppi K, Vangonen K, Laine T, et al. Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res.* 2007;68(2):99–104.

73. Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr.* 1995;(126):545–50.
74. Zachmann M, Studer S, Prader A. Short-term testosterone treatment at bone age of 12 to 13 years does not reduce adult height in boys with constitutional delay of growth and adolescence. *Helv Paediatr Acta.* 1987;42(1):21–8.
75. Richman RA, Kirsch LR. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development. *N Engl J Med.* 1988;319(24):1563–7.
76. Yap F, Högler W, Briody J, et al. The skeletal phenotype of men with previous constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4306–11.
77. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WH, et al. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child.* 1990;65(10):1109–12.
78. Persico N, Postlewaite A, Silverman D. The effect of adolescent experience on labor market outcomes: the case of height. National Bureau of Economic Research; 2004. [consulté le 14 Octobre 2014] Disponible: <http://www.nber.org/papers/w10522>
79. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2560–75.
80. Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, et al. Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1774–83.
81. Le Groupe Français d'Auxologie. [En ligne]. 2014 [mis à jour le 24 Octobre 2014 ; consulté le 24 Octobre 2014]. Disponible: www.auxologie.com
82. Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance. Calculateur SDS pour IGF-1 et IGFBP3. [consulté le 14 Octobre 2014]. Disponible: http://urc-paris-nord.aphp.fr/login/root/IRSA_web/index.php
83. Lee PA, Gollenberg AL, Hediger ML, et al. Luteinizing hormone, testosterone and inhibin B levels in the peripubertal period and racial/ethnic differences among boys aged 6-11 years: analyses from NHANES III, 1988-1994: LH, testosterone and inhibin B levels from NHANES III boys. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(6):744–51.
84. Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. Changes of diurnal rhythm and levels of total and free testosterone secretion from pre to late puberty in boys: testis size of 3 ml is a transition stage to puberty. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(6):747–57.
85. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):707–18.
86. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, et al. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone and Human Chorionic Gonadotropin Stimulation Tests in Differentiating Patients with

- Hypogonadotropic Hypogonadism from Those with Constitutional Delay of Growth and Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):780–5.
87. Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, et al. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):215–21.
 88. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, et al. Baseline Inhibin B and Anti-Mullerian Hormone Measurements for Diagnosis of Hypogonadotropic Hypogonadism (HH) in Boys with Delayed Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5225–32.
 89. Bianco SDC, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(10):569–76.
 90. Donaldson JF, Davis N, Davies JH, et al. Priapism in teenage boys following depot testosterone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1173–6.
 91. Liu PY, Baker HWG, Jayadev V, et al. Induction of Spermatogenesis and Fertility during Gonadotropin Treatment of Gonadotropin-Deficient Infertile Men: Predictors of Fertility Outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):801–8.
 92. Huyghe E, Bonal M, Daudin M, et al. [Sexual dysfunctions and infertility]. *Prog Urol.* 2013;23(9):745–51.
 93. Delemarre EM, Feliuss B, Delemarre-van de Waal HA. Inducing puberty. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(suppl_1):S9–S15.
 94. Verhoeven G, Cailleau J. A Leydig cell stimulatory factor produced by human testicular tubules. *Mol Cell Endocrinol.* 1987;49(2-3):137–47.
 95. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68 Suppl 1:81–8.
 96. Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(1):105–11.
 97. Yang L, Zhang SX, Dong Q, et al. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(2):393–9.
 98. Larroque B. Devenir des jeunes adultes ayant une hypothyroïdie congénitale : étude de cohorte longitudinale. 4^e conférence d'épidémiologie clinique; Paris; 2010.
 99. Institut national de la statistique et des études économiques. Âge moyen du père à la naissance de l'enfant de 1990 à 2012. [consulté le 25 Octobre 2014]. Disponible: http://www.insee.fr/fr/regions/haute-normandie/default.asp?page=themes/dossiers/femmes_hommes/tableau_06.htm

100. Mazuy M. Situations familiales et fécondité selon le milieu social - Résultats à partir de l'enquête EHF de 1999. Paris: Institut national d'études démographiques; 2002.

ANNEXES

Enquête sur le devenir à long terme après un retard pubertaire

Nom _____

Prénom _____

Date de naissance ____/____/____

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire ____/____/2014

Données générales :

Quelle est votre taille actuelle ? |_|_|_| cm

Quel est votre poids actuel ? |_|_|_|Kg

Quel est le diplôme le plus élevé que vous ayez obtenu ?

Aucun diplôme

Bac

Bac et plus, précisez:

.....

Autre, précisez :

.....

Quelle est votre profession actuelle ?

.....

Concernant votre Retard pubertaire au moment de votre adolescence:

Pensez-vous que votre retard pubertaire ait eu des conséquences sur votre vie familiale et/ou sociale durant votre adolescence?

- Oui Non Ne sait pas

Si oui, lesquelles ? (plusieurs réponses possibles)

- Resserrement des liens familiaux
 Détérioration de l'atmosphère familiale
 Eloignement des amis
 Autre (précisez) :

.....
Pensez-vous que votre retard pubertaire ait eu des conséquences sur votre scolarité ?

- Oui Non Ne sait pas

Si oui, lesquelles ? (plusieurs réponses possibles)

- Redoublement
 Difficultés dans les activités physiques et sportives (EPS)
 Autre (précisez) :

.....
Pensez-vous que votre retard pubertaire ait eu des conséquences sur votre vie professionnelle ?

- Oui Non Ne sait pas

Si oui, lesquelles ? (plusieurs réponses possibles)

- Difficultés à entrer dans la vie professionnelle
 Nécessité d'une reconversion professionnelle
 Autre (précisez) :

Informations sur votre fertilité :

Avez-vous un problème de fertilité identifié ?

- Oui Non Ne souhaite pas répondre

Si oui, précisez lequel

.....
Avez-vous pris un traitement en particulier pour des problèmes de fertilité ?

- Oui Non Ne souhaite pas répondre

Si oui, précisez quel(s) traitement(s) :

.....
Avez-vous des enfants ?

- Oui Non Ne souhaite pas répondre

Si vous avez un ou des enfant(s) :

Combien d'enfant(s) ?

.....

Précisez la ou les années de naissances :

.....

.....

Quel a été le délai de conception(s) pour chacun des enfants ?

Pour le 1^{er} enfant: <6 mois 6 à 12 mois 1 à 2 ans > 2 ans

Pour le 2^e enfant: <6 mois 6 à 12 mois 1 à 2 ans > 2 ans

Pour le 3^e enfant: <6 mois 6 à 12 mois 1 à 2 ans > 2 ans

Autres enfants :

.....

Si vous n'avez pas d'enfant :

Avez-vous déjà tenté d'avoir un enfant ?

Oui Non Ne souhaite pas répondre

Si oui, Quel a été le délai pendant lequel vous avez tenté de concevoir un enfant ?

<6 mois 6 à 12 mois 1 à 2 ans > 2 ans

ATCD familiaux :

A votre connaissance, y a-t-il dans votre famille des problèmes de fertilité et/ou fécondité ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, préciser le lien de parenté :

.....

Si oui, préciser le type de problème connu :

.....

Questions générales :

Souhaitez-vous recevoir les résultats de l'étude ? (disponibles à partir de fin 2014)

Oui Non

Si oui, par courrier (si l'adresse a changé, merci de la préciser)

.....

par mail :

.....

Acceptez-vous que nous contactions votre médecin généraliste pour complément d'information sur votre santé ?

Oui Non

Si oui, nom du médecin :

.....

Adresse du médecin :

.....

Souhaitez-vous être contacté ou être vu en consultation au CHU ?

Oui Non

Si oui, motif de la demande :

.....

LE RETARD PUBERTAIRE CHEZ LE GARÇON : EFFETS A LONG TERME DU TRAITEMENT PAR ANDROGENES

Résumé

Introduction : Le retard pubertaire du garçon est dit dans 2/3 des cas, "simple" c'est-à-dire correspondant à un simple décalage temporel. Il est parfois traité par injections mensuelles d'androgènes. Toutefois, les effets à moyen et long terme restent peu connus, d'autant plus qu'il a été montré récemment que l'administration de hautes doses de testostérone pouvait entraîner une suppression de la spermatogénèse chez des hommes sains. Le but principal de l'étude a donc été d'évaluer de façon rétrospective l'impact sur la fertilité du traitement par androgènes, les objectifs secondaires étant l'étude de la taille finale, la sociabilité et le retentissement psychologique.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique rouennaise incluant tous les garçons qui ont été suivis entre 1982 et 2005 soit au CHU soit en cabinet de ville pour retard pubertaire. Après analyse des causes du retard pubertaire, des questionnaires ont été envoyés aux patients adultes qui avaient été traités pour un retard pubertaire simple ainsi qu'à des patients non traités dit "contrôles", après appariement sur l'âge à la 1^{re} consultation et sur l'âge actuel.

Résultats : 45 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 5 patients traités par androgènes pour un retard pubertaire simple. Les données à long terme ont été recueillies pour 5 patients (30%) : 2 traités, et 3 contrôles. Aucun trouble de fertilité n'a été signalé chez les patients traités et dans tous les cas, la taille finale correspondait à la taille cible génétique. L'impact psychologique est apparu plus important chez les sujets non traités, avec un retentissement sur la vie sociale, scolaire et professionnelle.

Conclusion : Cette étude pointe la difficulté du diagnostic étiologique du retard pubertaire et montre sur 5 patients que le traitement ne semble pas impacter la fertilité mais améliorer le vécu psychologique à l'adolescence. Cependant, des études complémentaires sur une plus large population sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Mots clefs : Retard pubertaire, Hypogonadisme, Fertilité, Androgénothérapie, Suivi à long terme