

Le retard pubertaire



Michael Hauschild

Médecin associé, MER

Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique

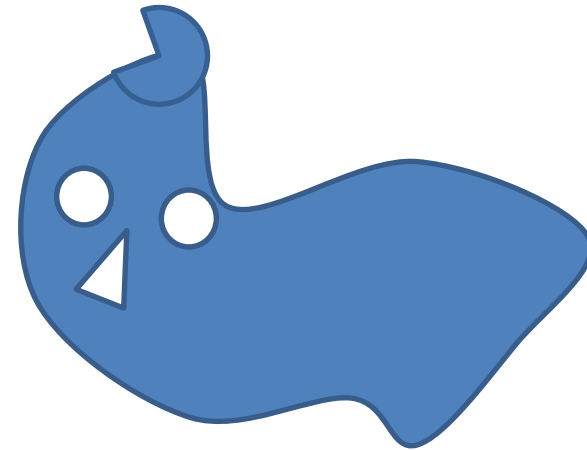
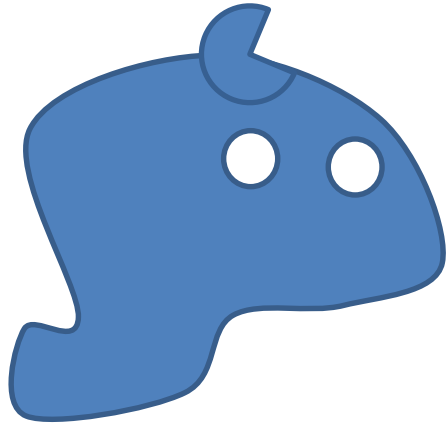
Service de Pédiatrie, CHUV Lausanne

Objectifs du cours

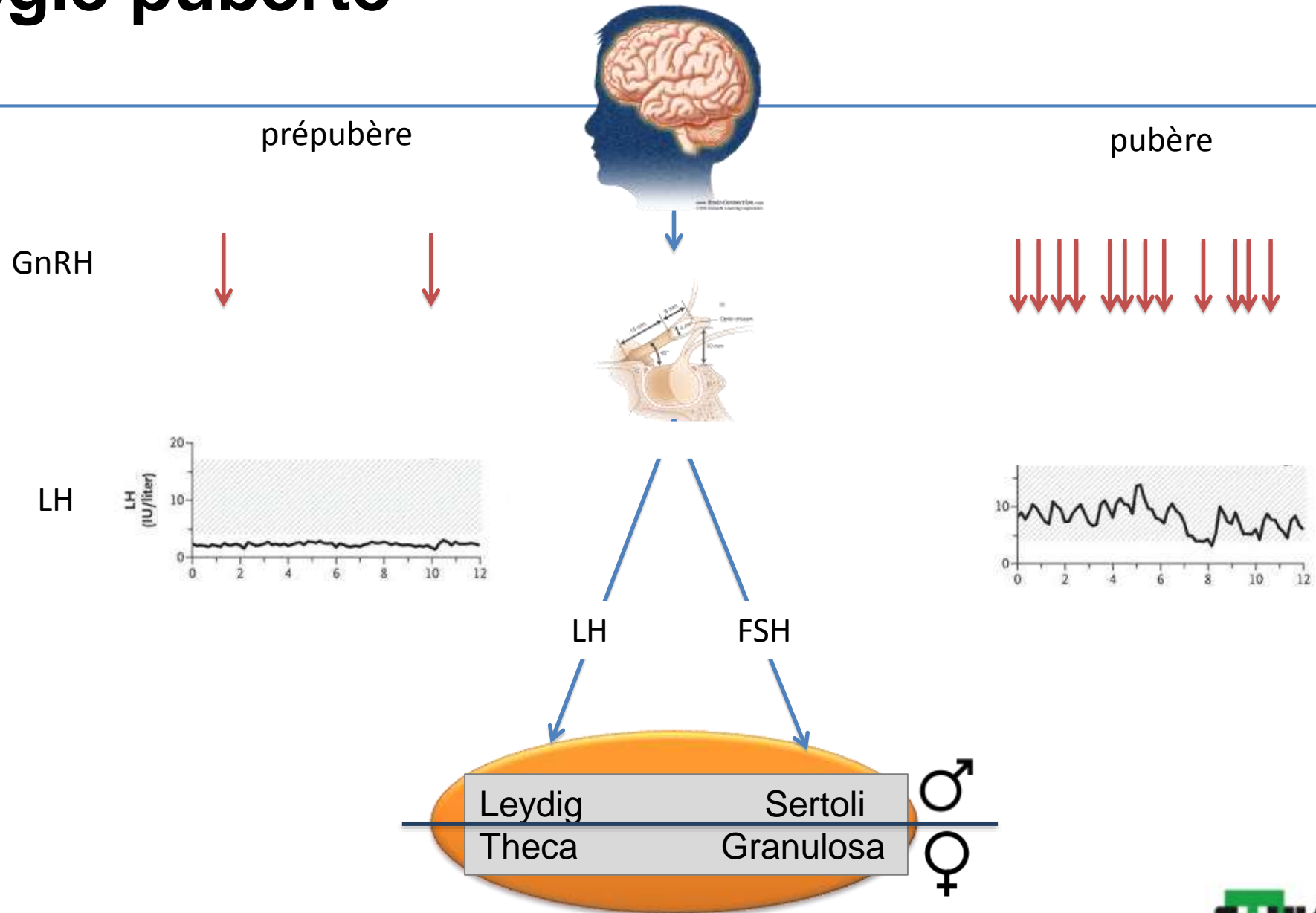
Objectifs d'apprentissage :

1. Revoir la définition du retard pubertaire
2. Connaître les principales causes ainsi que les signes suggérant une pathologie sous-jacente
3. Connaître les premiers examens à faire
4. Connaître les possibilités thérapeutiques actuelles

Les hormones



Physiologie puberté



Modulation de la puberté

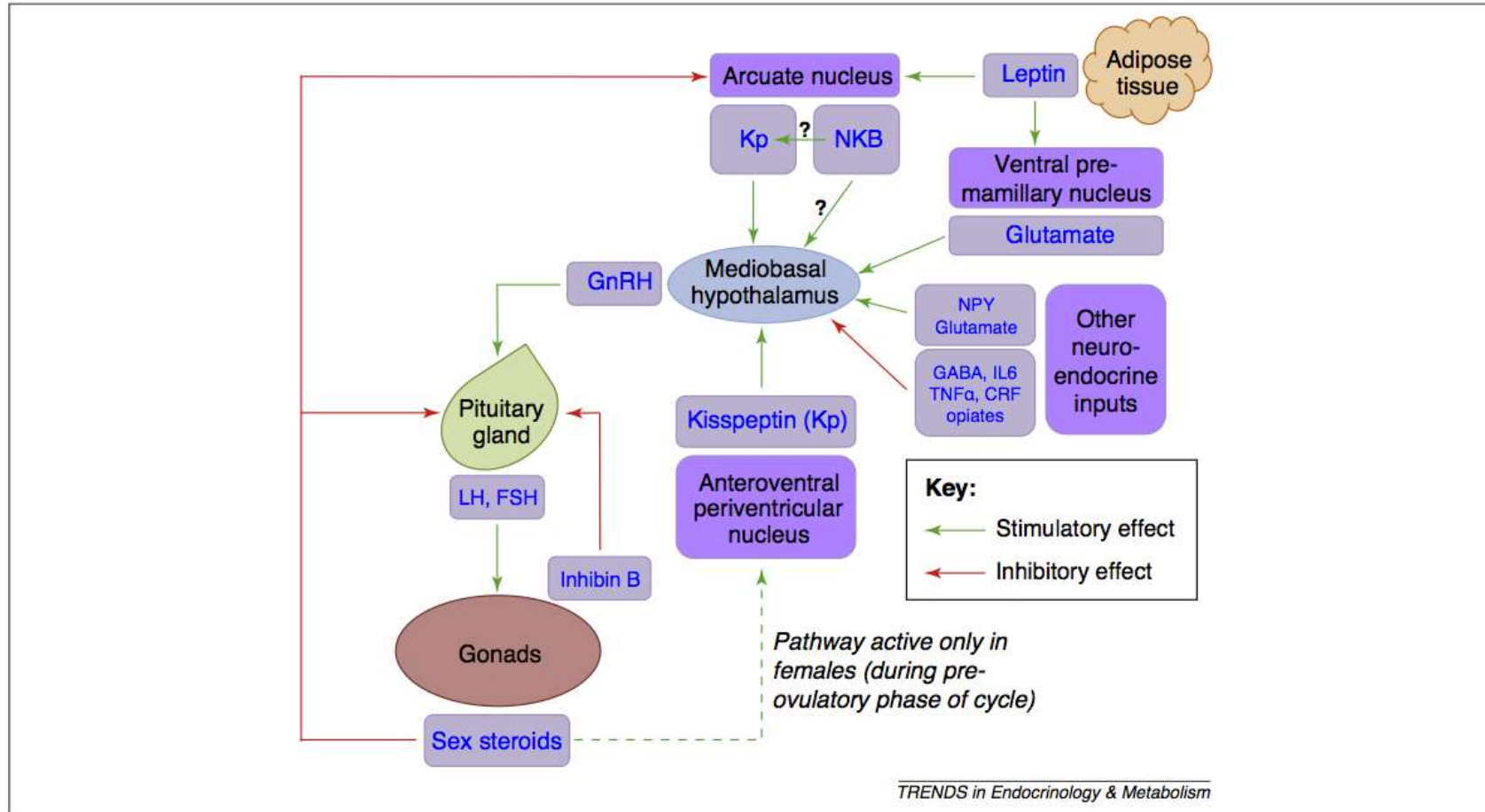


Figure 2. Schematic representation of the hierarchy of neuroendocrine inputs modulating GnRH secretion. The anatomical sites at which each input acts are shown as solid, labelled shapes. Inputs with a stimulatory effect are demonstrated with a green arrow in contrast to inputs that exert an inhibitory effect, which are shown in red.

Génétique de la puberté

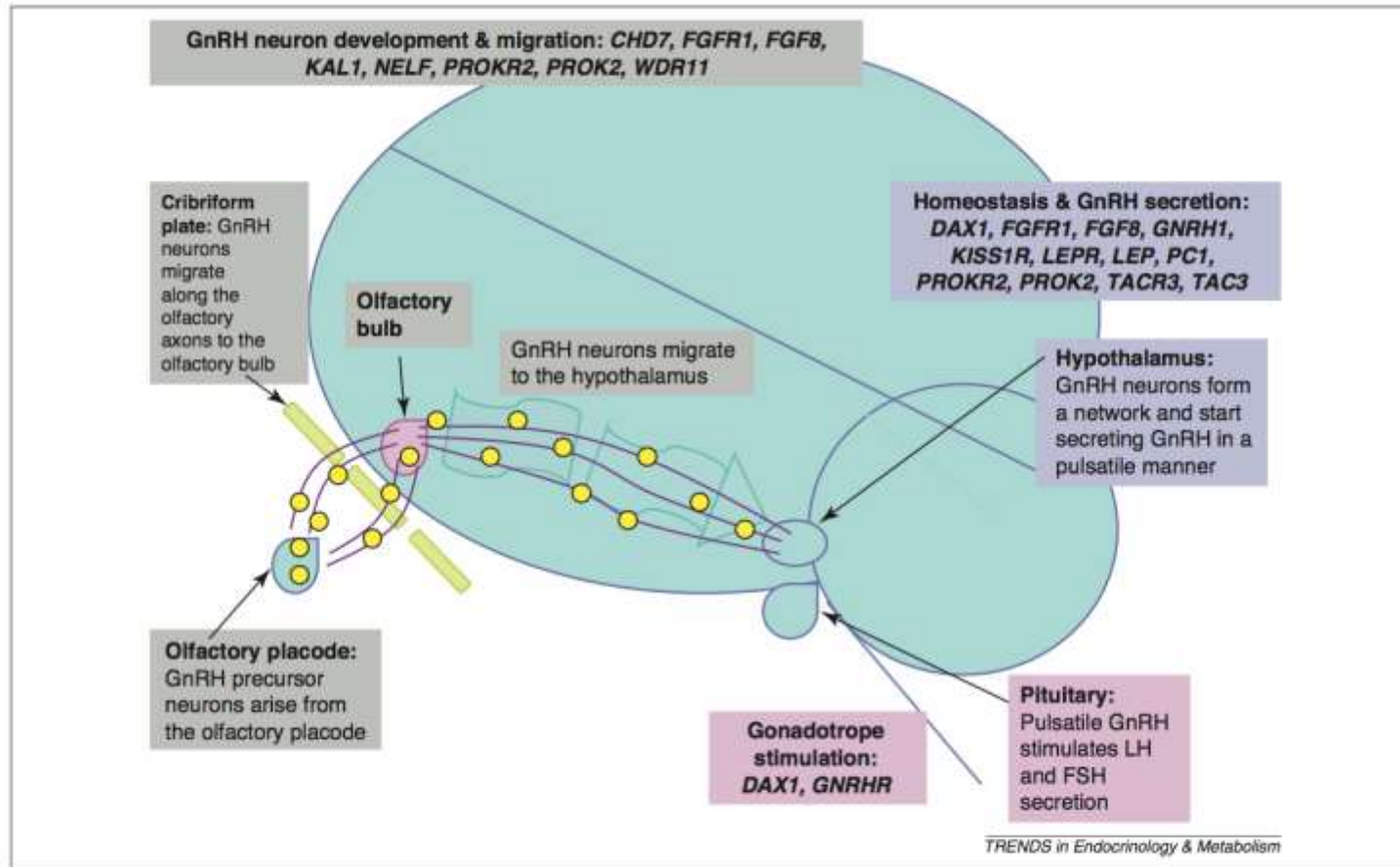
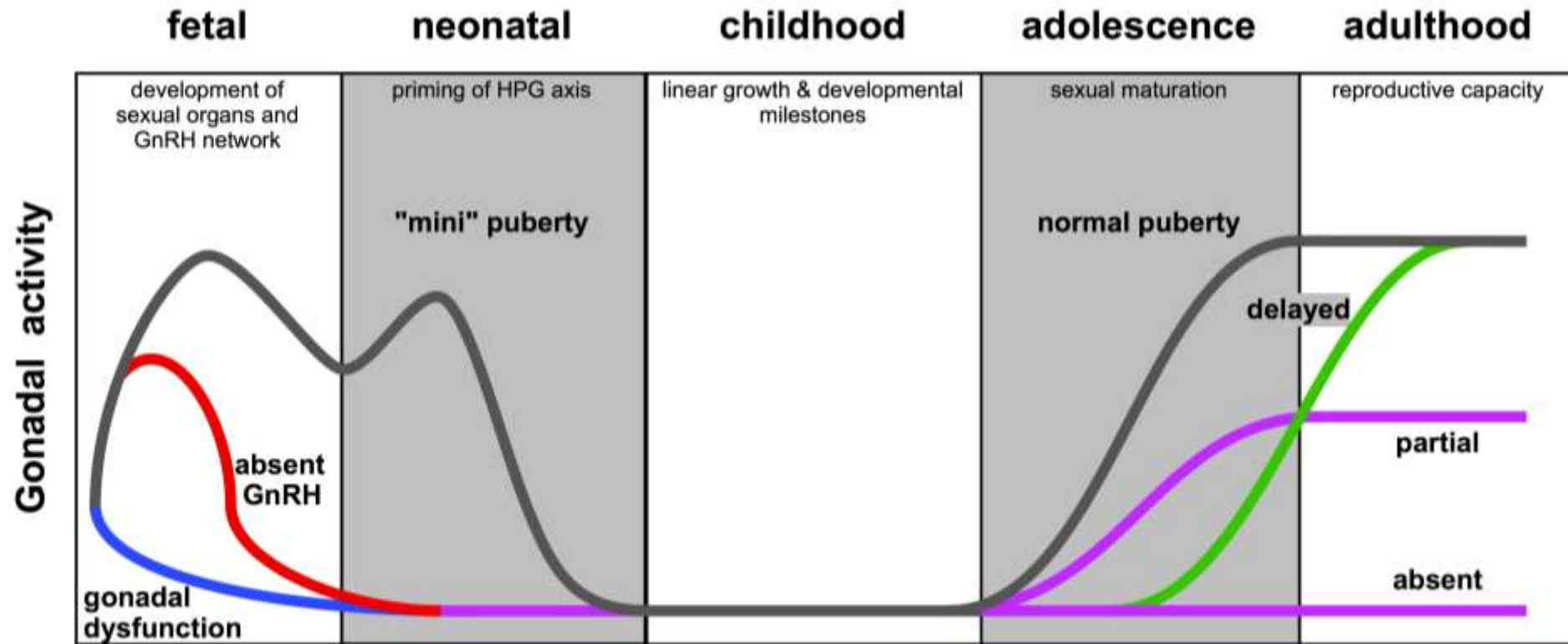


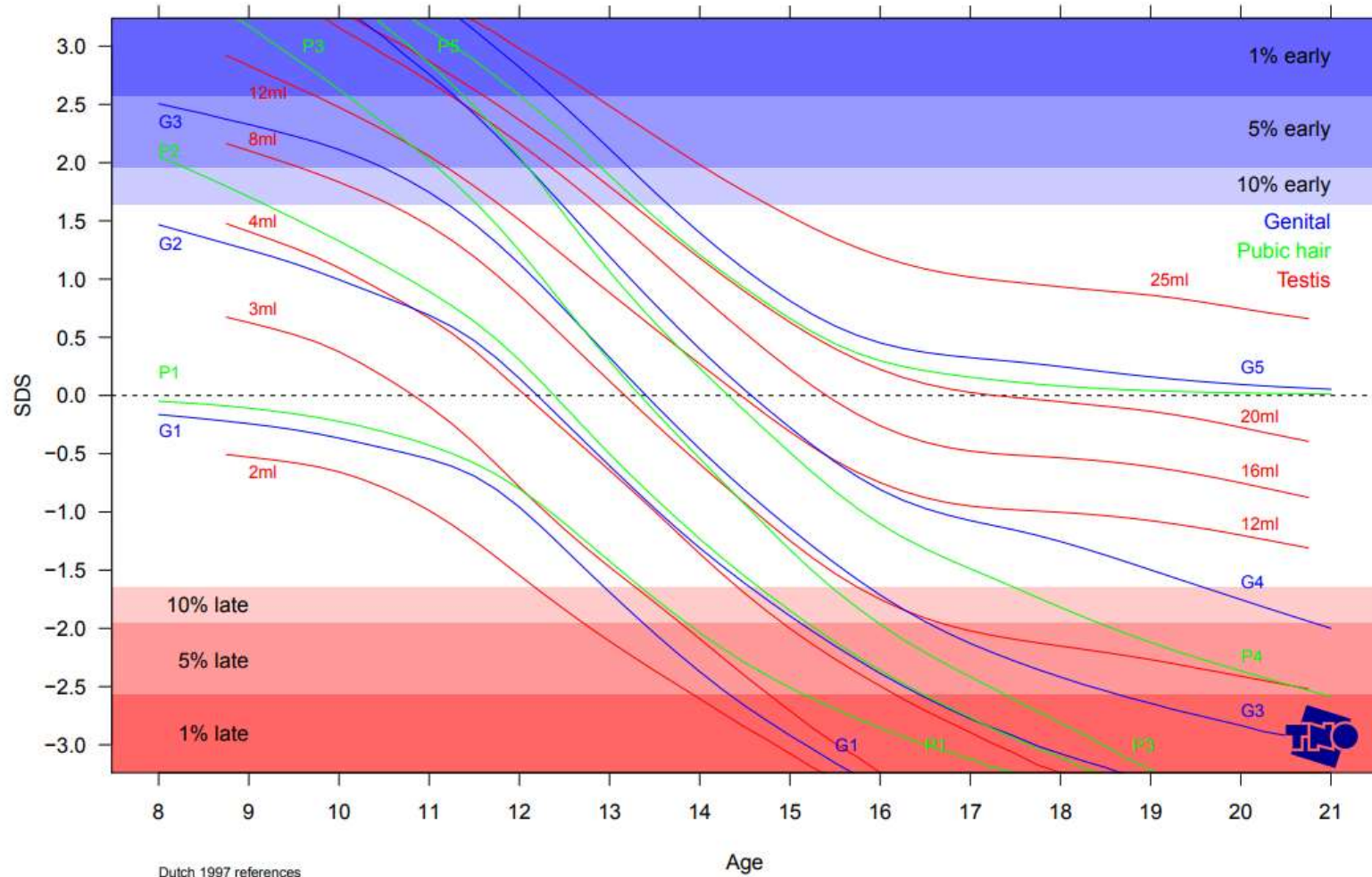
Figure 1. Schematic representation of the development and migration of GnRH neurons from the olfactory placode to the hypothalamus. At the hypothalamus, these neurons begin to secrete GnRH, which stimulates gonadotrophs in the pituitary gland to produce and secrete LH and FSH. Known IHH mutations are grouped together to illustrate the points at which they exert their influence within this crucial biological pathway.

Développement pubertaire



Nomogramme pubertaire

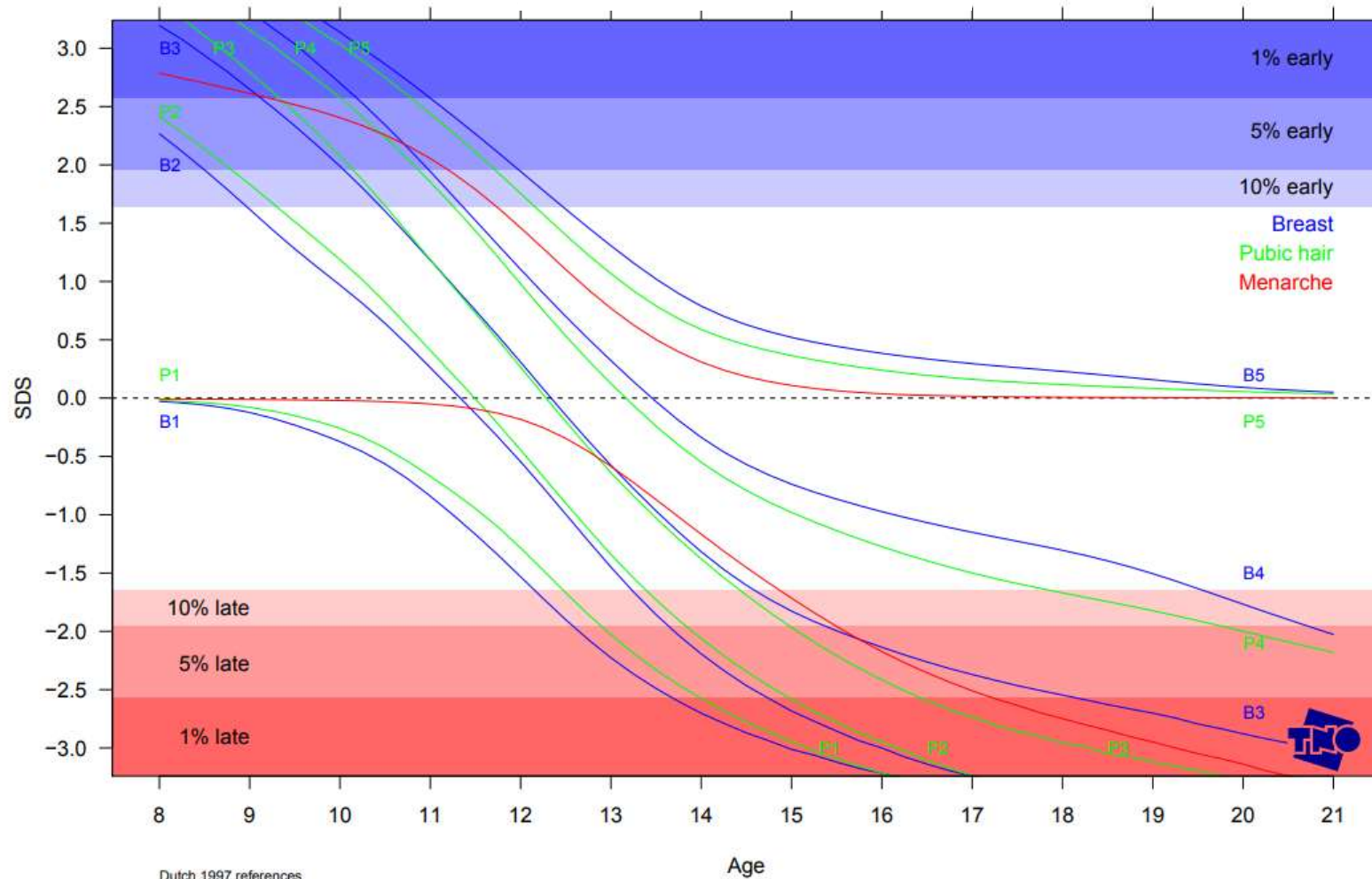
Garçon



<http://vps.stefvanbuuren.nl/puberty/>

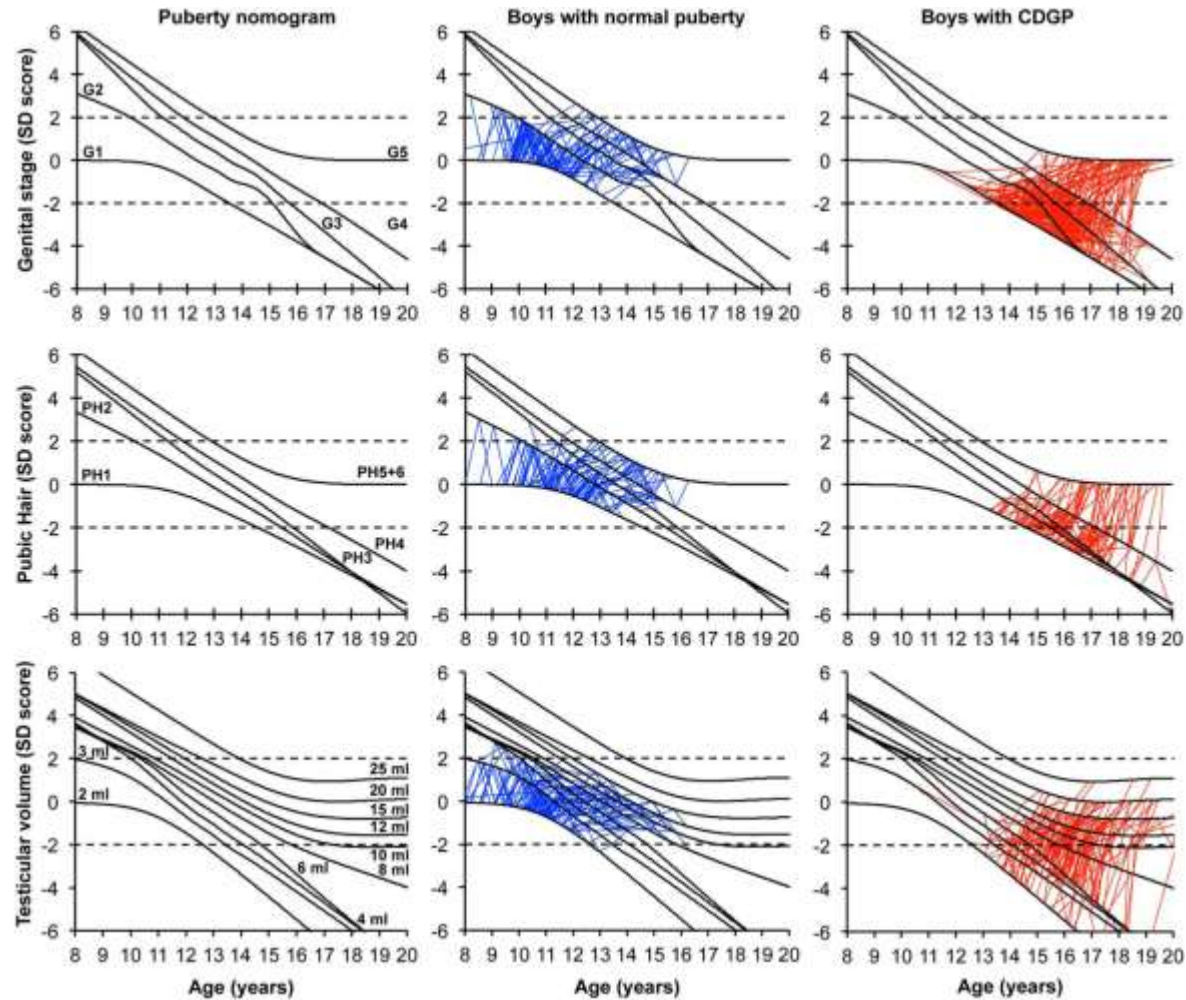
Nomogramme pubertaire

Fille

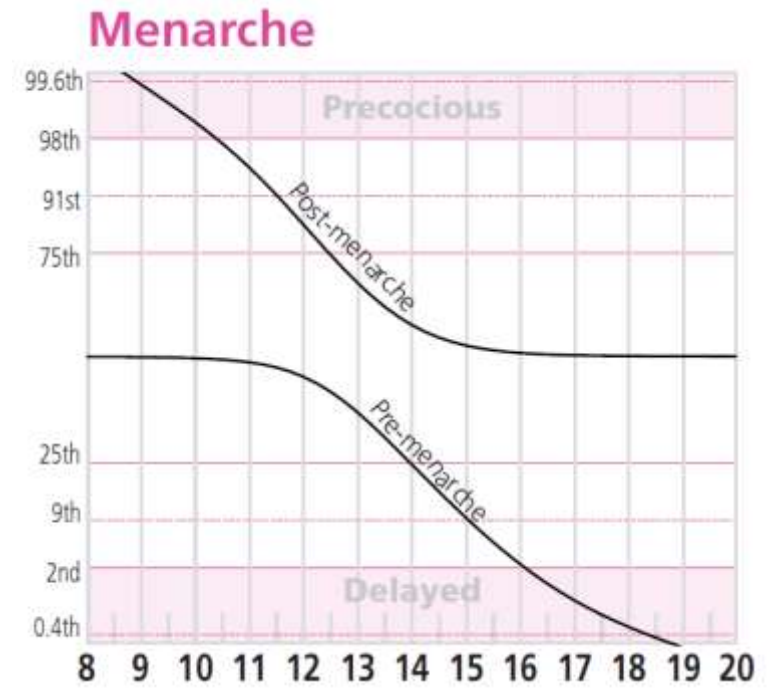
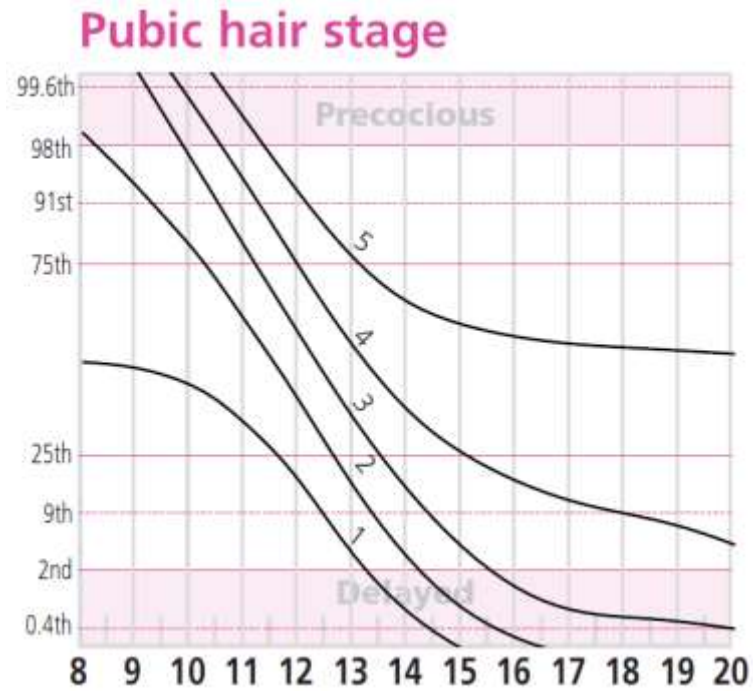
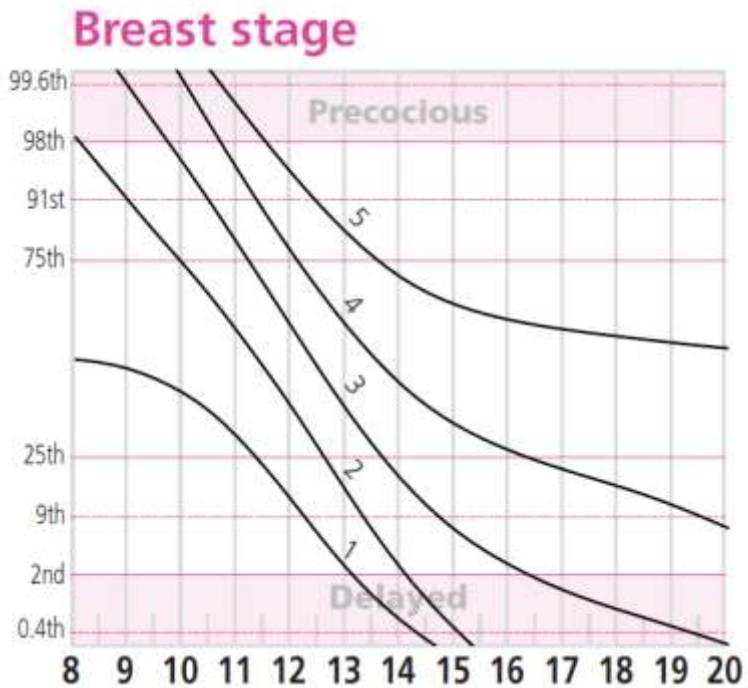


<http://vps.stefvanbuuren.nl/puberty/>

Nomogramme pubertaire



Evolution pubertaire normale

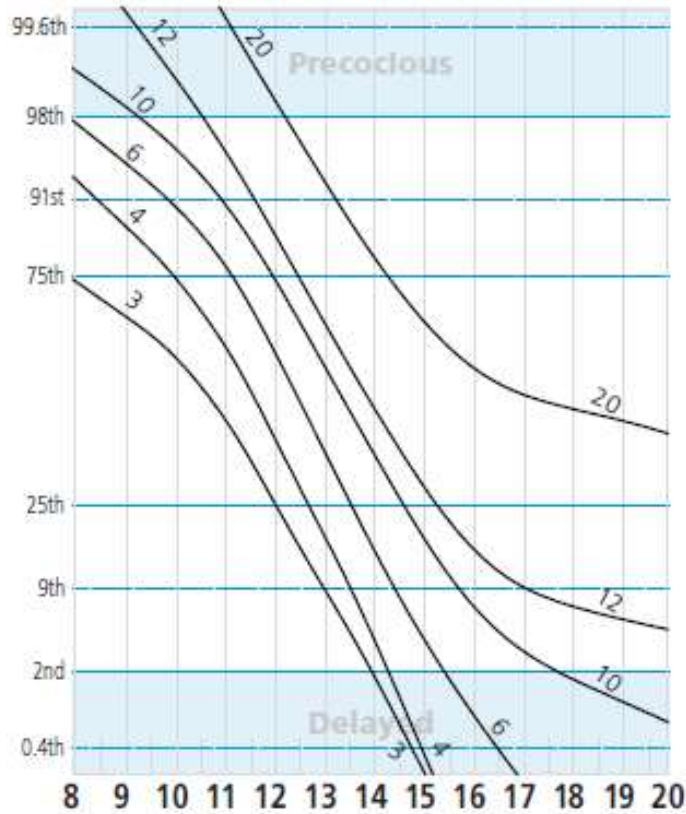


Growth and puberty growth chart girls

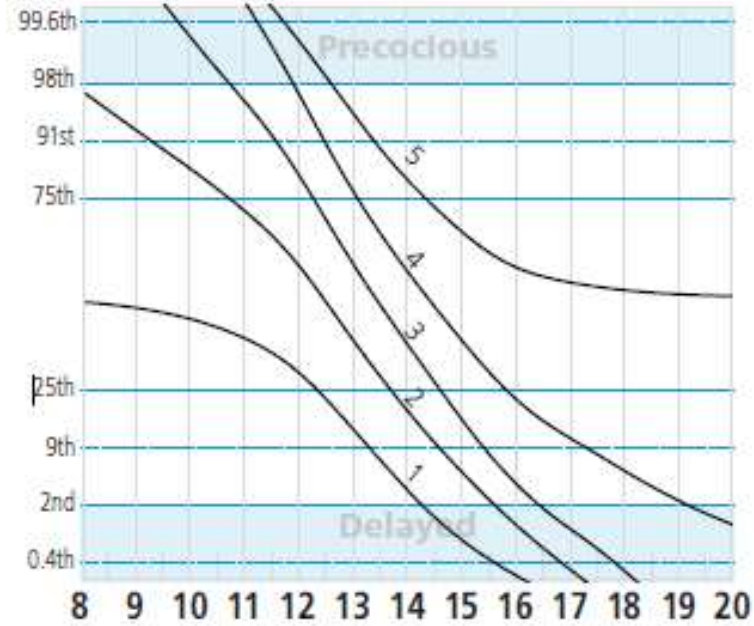
<https://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/NEW%20GIRLS%20CCPM%20DUO.pdf>

Evolution pubertaire normale

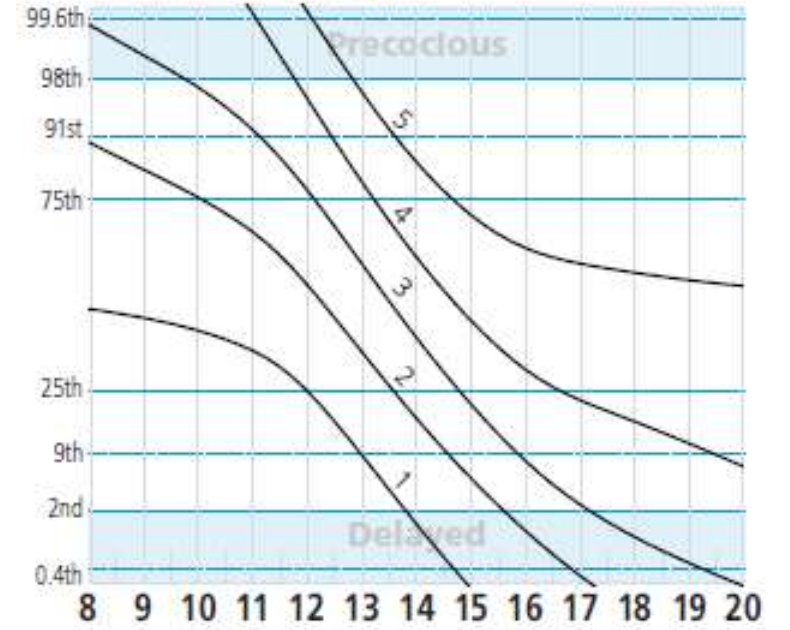
Mean testicular volume (ml)



Pubic hair stage



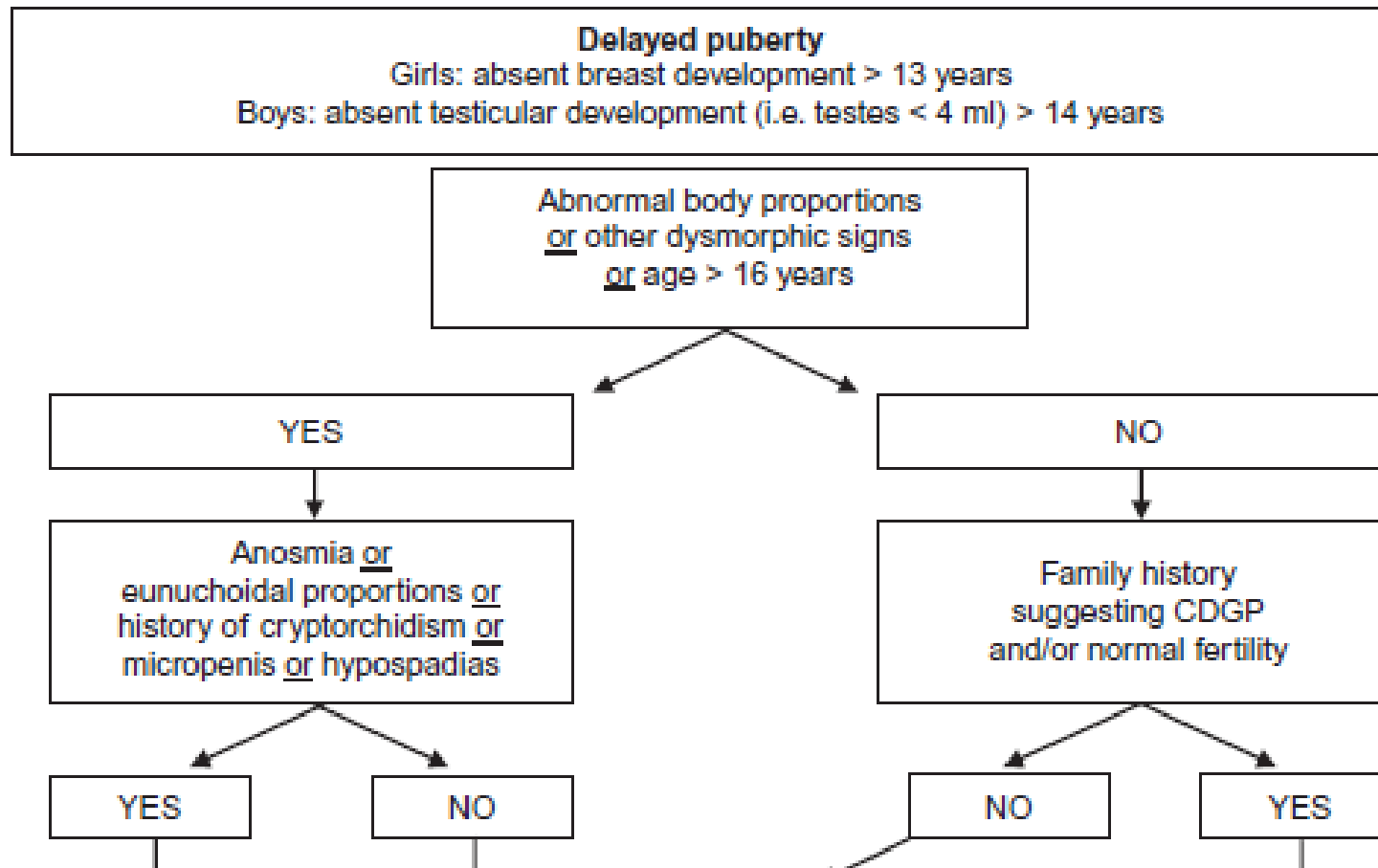
Genital stage



Growth and puberty growth chart boys

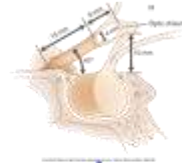
<https://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/NEW%20BOYS%20CPCM%20DUO.pdf>

Retard pubertaire – algorithme



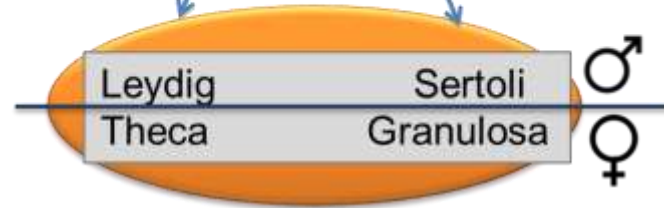
Causes d'un retard pubertaire

**Hypogonadisme
hypogonadotrope**



LH

FSH



**Hypogonadisme
hypergonadotrope**

Testostérone
/Oestradiol

Inhibine B

Retard constitutionnel – facteurs prédictifs ?

Review

A A Dwyer and others

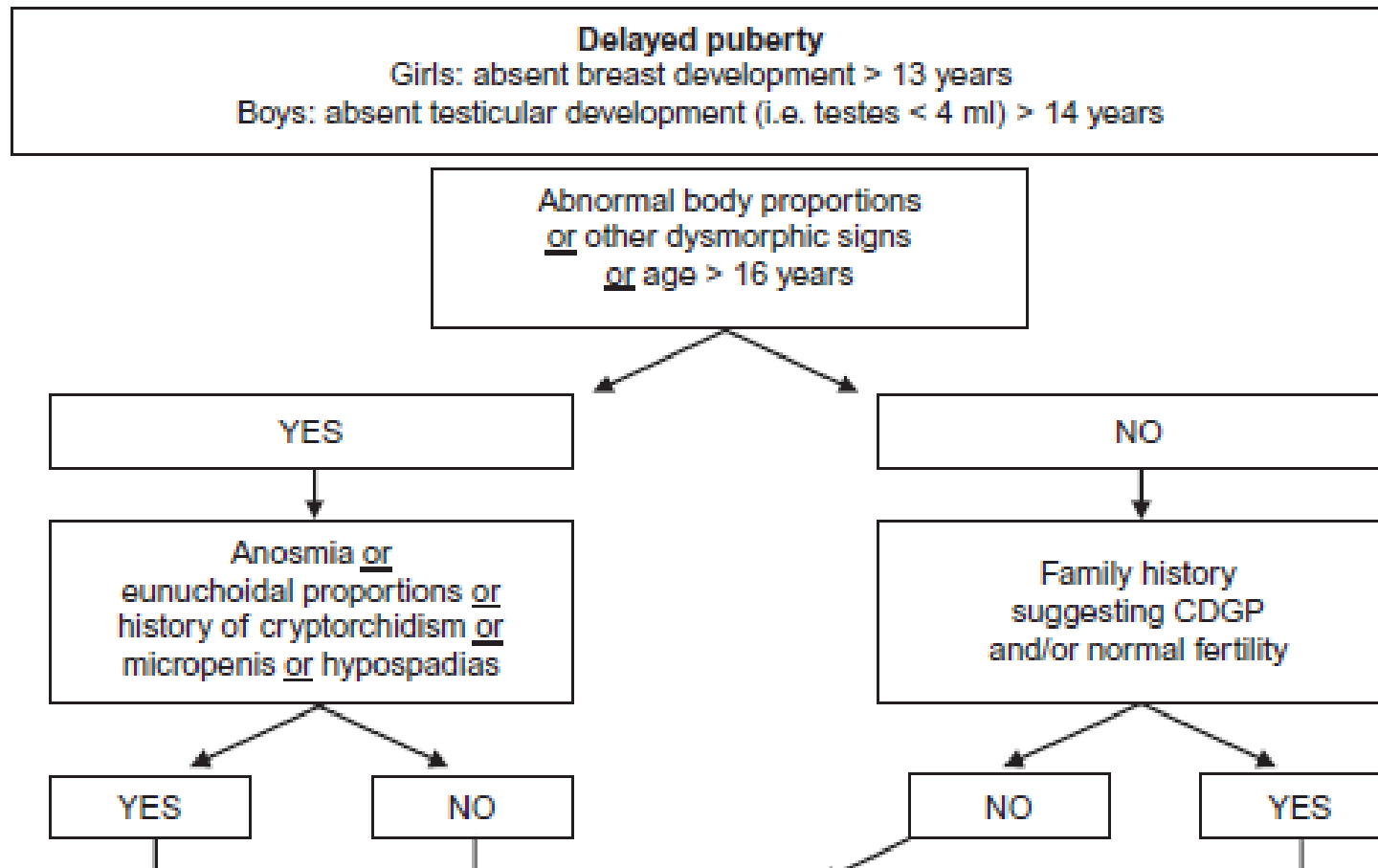
Hypogonadism in adolescence

TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY

Hypogonadism in adolescence

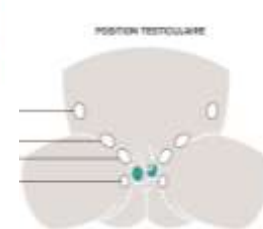
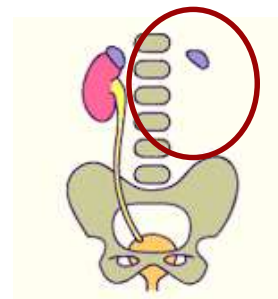
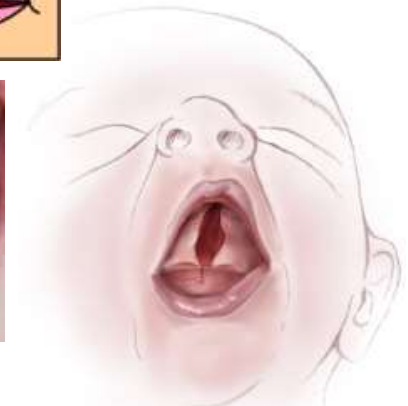
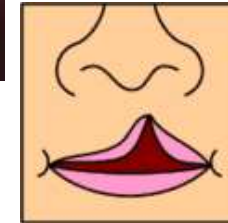
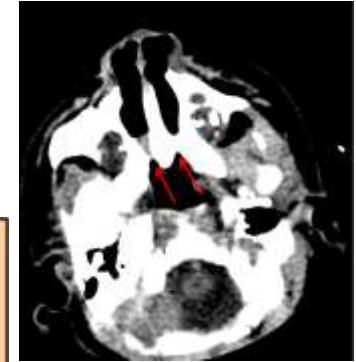
Andrew A Dwyer^{1,2}, Franziska Phan-Hug^{1,3}, Michael Hauschild^{1,3},
Eglantine Elowe-Gruau^{1,3} and Nelly Pitteloud^{1,2,3,4}

Retard pubertaire – algorithme

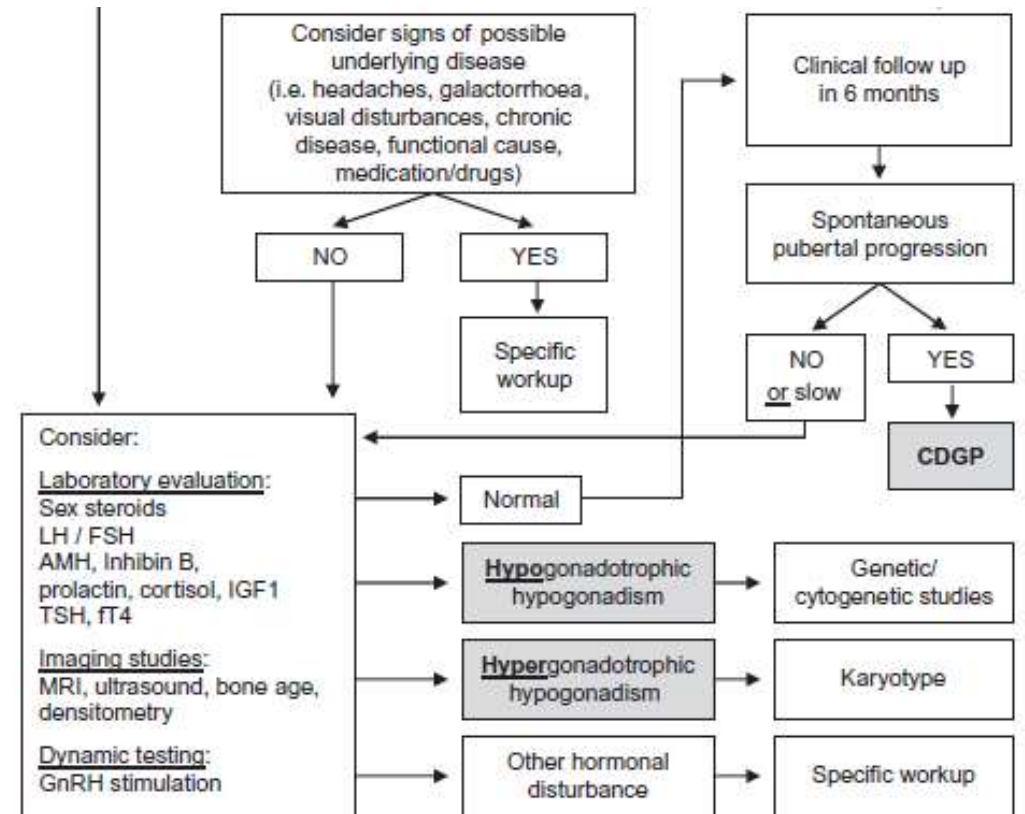
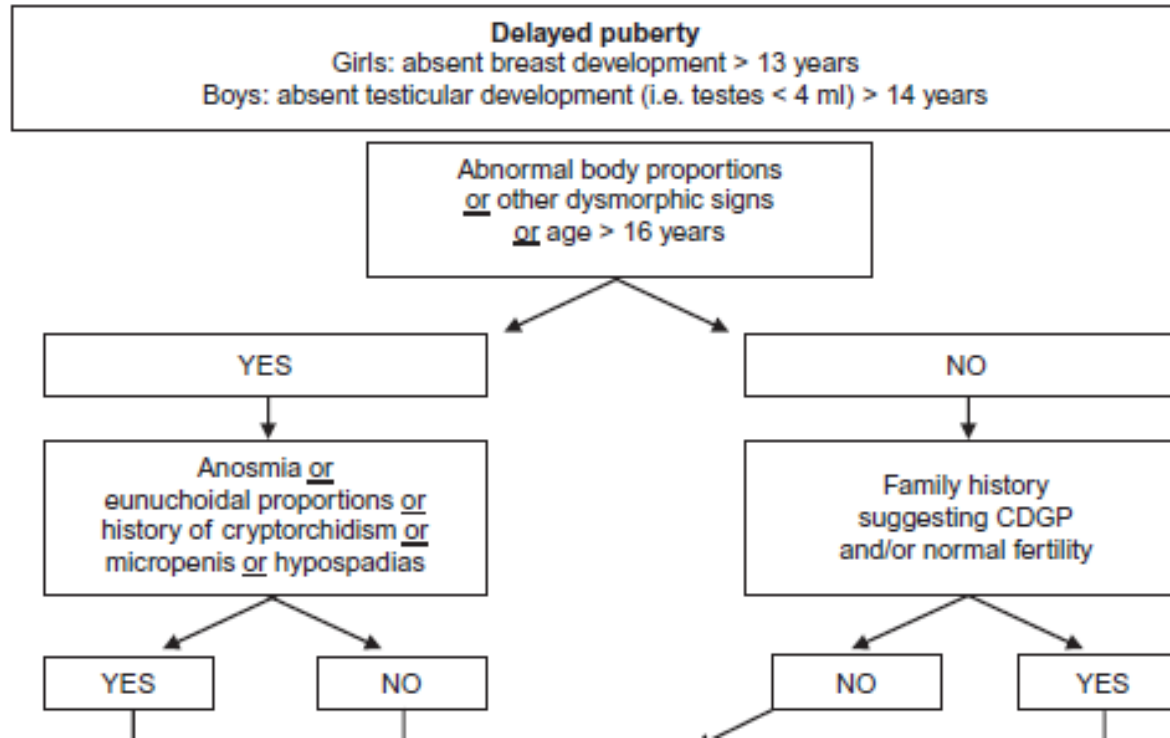


Signes cliniques spécifiques à rechercher

- Anosmie
- Anomalies de l'oreille
- Trouble de l'audition
- Colobome
- Atrésie des choanes
- Fente labiale
- Fente palatine
- Uvula bifida
- Agénésie des dents
- Malformation pituitaire
- Synkinesie bimanuelle
- Ataxie
- Retard mental
- Malformation cardiaque
- Agénésie rénale
- Cryptorchidie/micropénis/hypospadié
- Retard de croissance
- Scoliose
- Syndactylie
- Split hand / split foot
- Diabète de type 2
- Obésité



Retard pubertaire – algorithme



Evaluation clinique

Table 2 | Clinical evaluation of CHH

Assessment	Signs	Focus
Growth	Evaluation of growth (growth chart)	Linear growth, acceleration and/or deceleration in growth
	Eunuchoidal proportions	Closure of epiphysis
Sexual	Cryptorchidism and micropenis	Severe CHH in male individuals
	Sexual development (Tanner staging of pubic hair, penis and gonads in male individuals and breasts in female individuals)	Puberty (Tanner stage 2 genitalia in male individuals indicates the onset of puberty)
	Male individuals: testicular volume (Prader orchidometer) and penile length	Male individuals: at age 14 years, testicular volume <4 ml indicates absent puberty Assess micropenis (versus cross-sectional normative data)
	Female individuals: breast development and age at menarche	Female individuals: at age 13 years, Tanner stage 1 breasts indicate absent puberty Primary amenorrhoea by age 15 years
Other	Olfaction (using odorant panel and/or olfactometry)	Hyposmia and/or anosmia
	Snellen eye chart, ocular fundoscopy	Optic nerve hypoplasia
	External ear shape and audition	Hearing impairment
	Number of teeth	Cleft lip and/or palate, missing tooth or teeth
	Pigmentation of skin and hair	Achromic patches
	Rapid sequential finger–thumb opposition	Bimanual synkinesis Neurodevelopmental delay

Abbreviation: CHH, congenital hypogonadotropic hypogonadism.

Causes d'un retard pubertaire

Le diagnostic le plus fréquent est le retard constitutionnel (Constitutional delay of growth and puberty= CDGP)

Table 1. Frequency and Common Causes of Delayed Puberty Other Than Constitutional Delay of Growth and Puberty.*

Delayed Puberty	Hypergonadotropic Hypogonadism	Permanent Hypogonadotropic Hypogonadism	Functional Hypogonadotropic Hypogonadism
Frequency (%)			
Boys	5–10	10	20
Girls	25	20	20
Common causes	Turner's syndrome, gonadal dysgenesis, chemotherapy or radiation therapy	Tumors or infiltrative diseases of the central nervous system, GnRH deficiency (isolated hypogonadotropic hypogonadism, Kallmann's syndrome), combined pituitary-hormone deficiency, chemotherapy or radiation therapy	Systemic illness (inflammatory bowel disease, celiac disease, anorexia nervosa or bulimia), hypothyroidism, excessive exercise

* For a more comprehensive listing of causes of delayed puberty, see Table 1 in the Supplementary Appendix. GnRH denotes gonadotropin-releasing hormone.

Investigations:

Première ligne:

Vitesse de croissance

Stade de Tanner (incluant le volume testiculaire)

Age osseux

Bilan sanguin

- exclusion trouble chronique (anémie, maladie inflammatoire, coeliaquie, trouble rénal ou phosphocalcique, dysthyroidie (hypo- ou hyperthyroidie)
- bilan pubertaire: LH, FSH, IGF-1, testostérone

Investigations:

Première ligne:

Vitesse de croissance

Stade de Tanner (incluant le volume testiculaire)

Age osseux

Bilan sanguin

- exclusion trouble chronique (anémie, maladie inflammatoire, coeliaquie, trouble rénal ou phosphocalcique, dysthyroïdie (hypo- ou hyperthyroïdie)
- bilan pubertaire: LH, FSH, IGF-1, testostérone

Deuxième ligne:

Test fonctionnel LHRH

Inhibine B

AMH

Prolactine

Test de l'olfaction (Sniffin' Stick tests)

IRM (avec bulbes olfactaires)

Génétique

Retard pubertaire - génétique

Condition	Genes	
Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH)		<i>LEP</i>
	<i>GNRH1</i>	<i>LEPR</i>
	<i>GNRHR</i>	
	<i>KISS1</i>	<i>TAC3</i>
Kallmann syndrome (KS)	<i>KISS1R</i>	<i>TAC3R</i>
	<i>FEZF1</i>	<i>KAL1</i>
	<i>HESX1</i>	<i>SEMA3A</i>
	<i>IL17RD</i>	<i>SOX10</i>
	<i>AXL</i>	<i>HS6ST1</i>
Both CHH and KS	<i>CHD7</i>	<i>NSMF (NELF)</i>
	<i>FGF8</i>	<i>PROK2</i>
	<i>FGF17</i>	<i>PROKR2</i>
	<i>FGFR1*</i>	<i>WDR11</i>
	<i>FGF8</i>	<i>POU1F1 (PIT1)</i>
	<i>GLI2</i>	<i>PROKR2</i>
Combined pituitary hormone deficiency (CPHD)	<i>HESX1</i>	<i>PROP1</i>
	<i>LHX3</i>	<i>SOX2</i>
	<i>LHX4</i>	<i>SOX3</i>
	<i>OTX2</i>	
	<i>CHD7</i>	<i>SEMA3E</i>
	<i>ARL6</i>	<i>BBS5</i>
	<i>BBS1</i>	<i>BBS7</i>
CHARGE syndrome Lawrence–Moon–Bardet–Biedl syndrome	<i>BBS10</i>	<i>BBS9</i>
	<i>BBS12</i>	<i>CEP290</i>
	<i>BBS2</i>	<i>MKKS</i>
	<i>BBS4</i>	<i>MKS1</i>
	<i>BBS5</i>	<i>TRIM32</i>
	<i>BBS7</i>	<i>TTC8</i>
	<i>BBS9</i>	

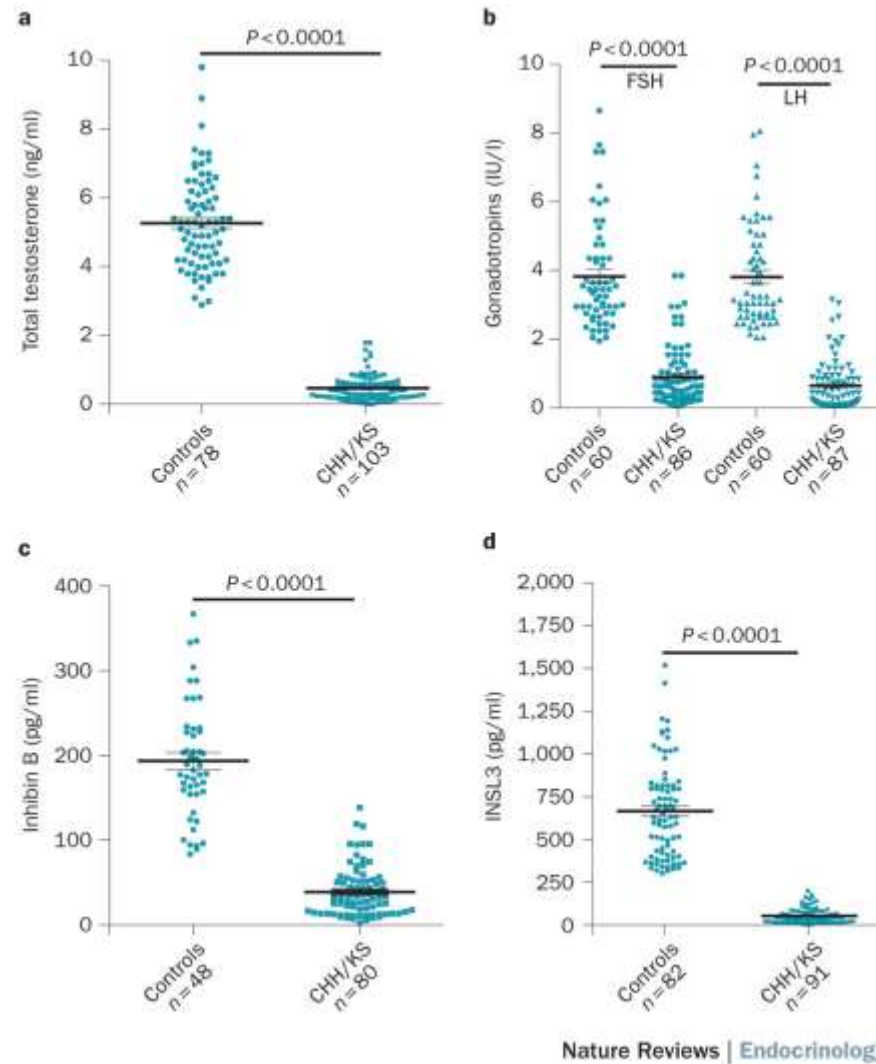
Génotype-phénotype

Table 1 | Genes implicated in CHH

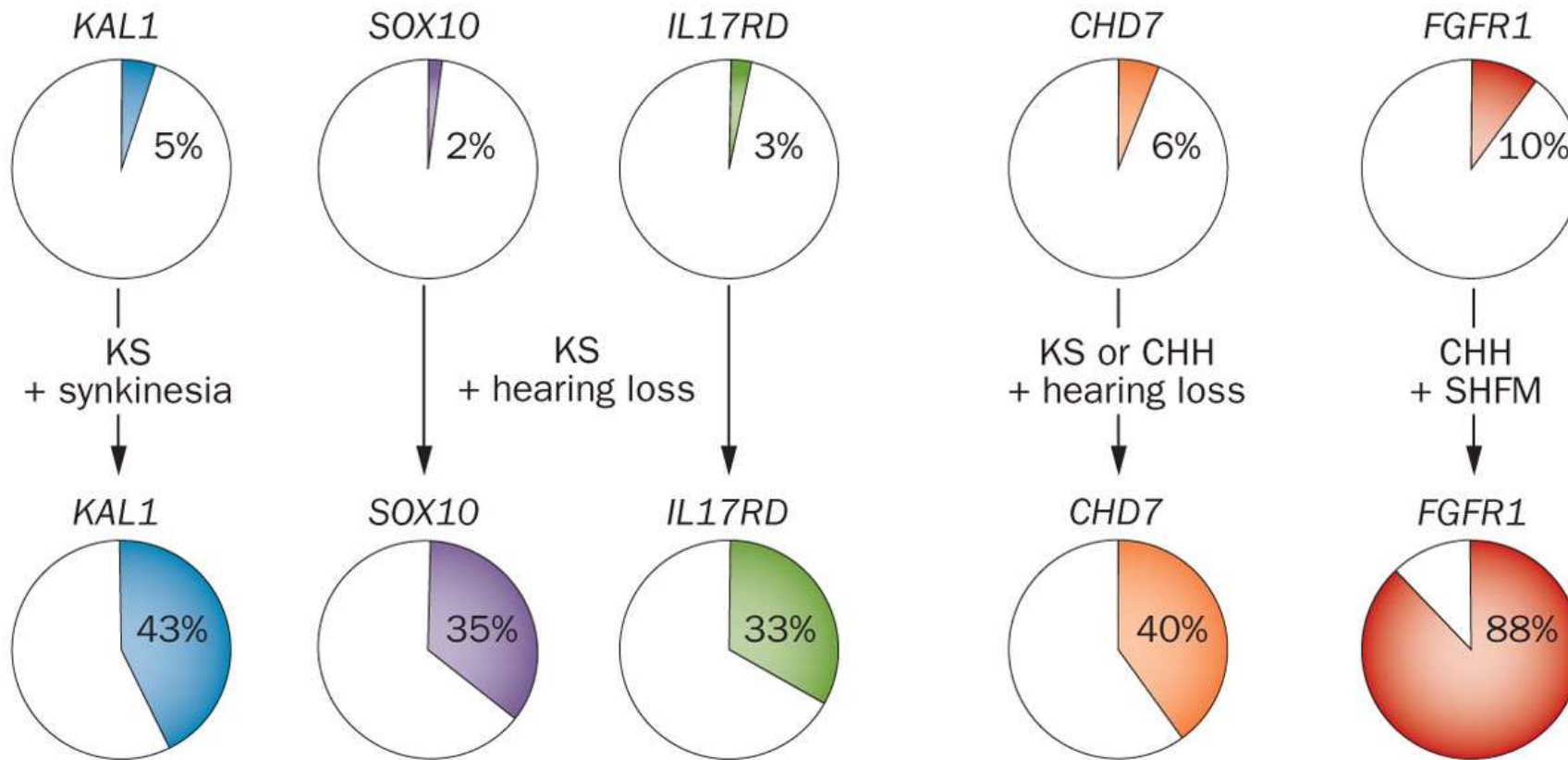
Gene	OMIM	CTO	CHH phenotypes			Overlapping syndromes										
			KS	CHH	CHH reversal	CPHD	CPHD + SOD	WS	CHARGE	HS	SHFM	D-WS	MGS	PEPNS	GHS	
KAL1 (ANOS1)	300836	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
SEMA3A	614897	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
SOX10	602229	×	✓	×	×	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×
DL14RD	606807	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
HESX1	182230	×	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×
FEZF1	613301	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
FGFR1	147950	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×	×
FGF8	612702	✓	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
CHD7	612370	×	✓	✓	✓	×	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×
FGF17	603725	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	×	×	×	×
HS6ST1	614880	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PROK2	610628	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PROKR2	147950	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	✓	×	×	×
SEMA7A	607961	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
WDR11	614858	✓	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
NSMF	614838	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
AXL	109135	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
GNRH1	614841	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
GNRHR	146110	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
KISS1	614842	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
KISS1R	614837	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
TAC3	614839	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
TACR3	614840	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
LEP	614962	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
LEPR	614963	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PCSK1	162150	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
DMXL2	616113	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	✓	×	×
RNF216	609948	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	✓
OTUD4	611744	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	✓
PNPLA6	603197	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	✓
NROB1	300200	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

Abbreviations: CHH, congenital hypogonadotropic hypogonadism; CHARGE, coloboma, heart defects, atresia of choanae, retardation of growth and/or development, genital and/or urinary defects, ear anomalies or deafness; CPHD, combined pituitary hormone deficiency; CTO, contributes to oligospermia; D-WS, Dandy-Walker syndrome; GHS, Gordon Holmes syndrome; HS, Hartsfeld syndrome; KS, Kallmann syndrome; MGS, Moring Gloy syndrome; OMN, online Mendelian inheritance in man; PEPNS, polyendocrine deficiencies and polyneuropathies; SHFM, split-hand/foot malformation; SOD, septo-optic dysplasia; WS, Waardenburg syndrome.

Génotype-phénotype



Génotype-phénotype



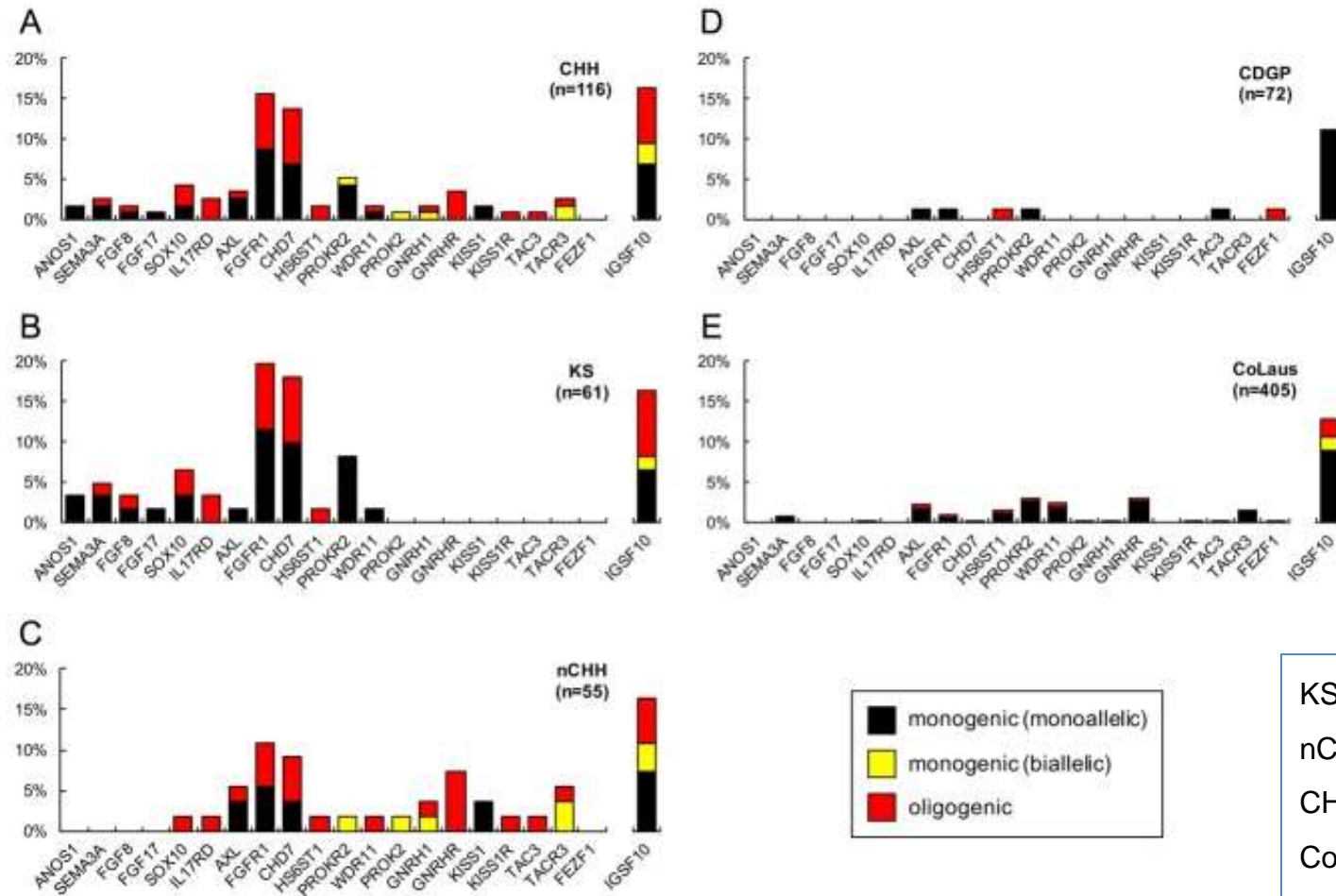
Nature Reviews | Endocrinology

Retard constitutionnel – génétique

Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures

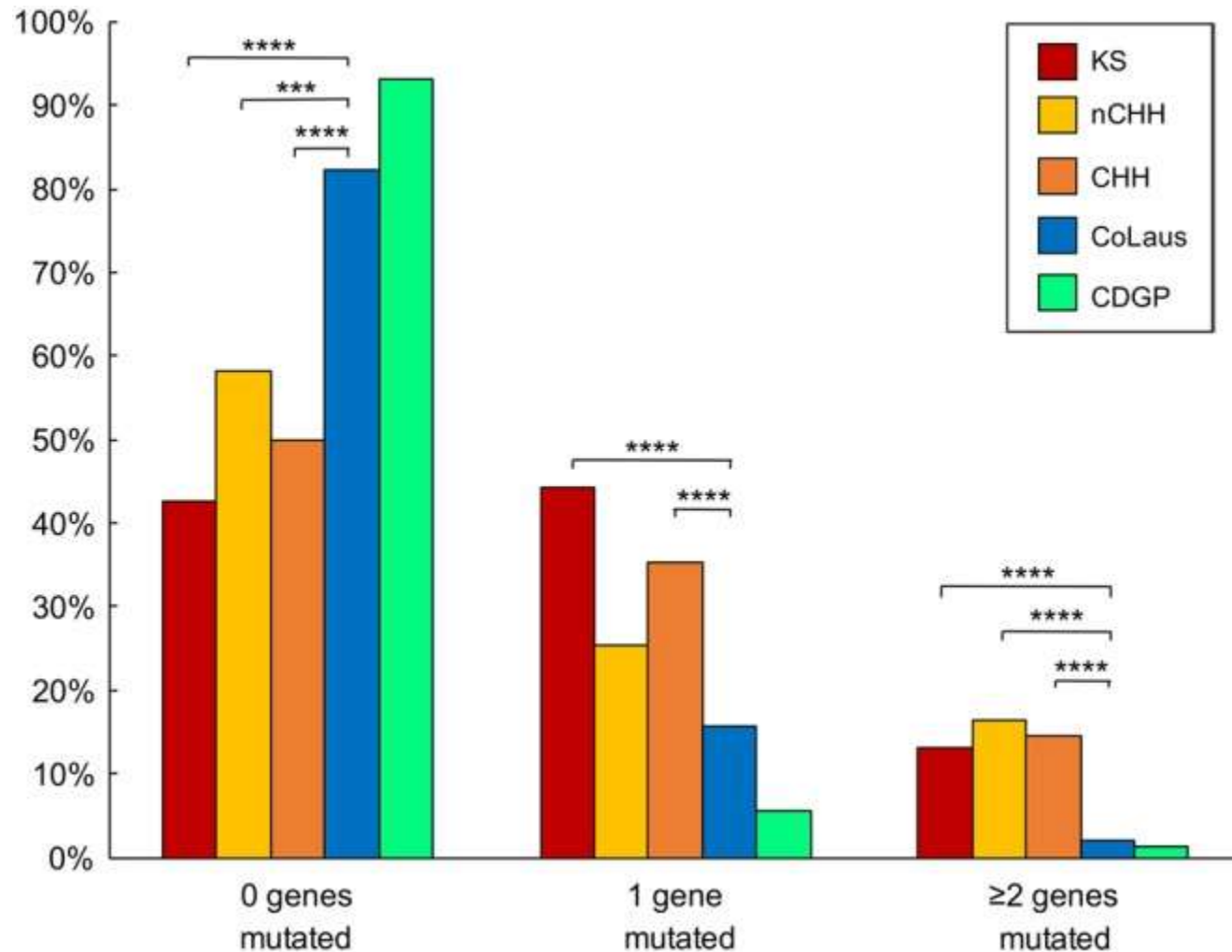
Daniele Cassatella^{1,2,*}, Sasha R Howard^{3,*}, James S Acierno^{1,2,*}, Cheng Xu^{1,2}, Georgios E Papadakis¹, Federico A Santoni¹, Andrew A Dwyer^{1,2}, Sara Santini¹, Gerasimos P Sykiotis¹, Caroline Chambion¹, Jenny Meylan¹, Laura Marino¹, Lucie Favre¹, Jiankang Li^{4,5}, Xuanzhu Liu⁴, Jianguo Zhang^{4,5}, Pierre-Marc Bouloux⁶, Christian De Geyter⁷, Anne De Paepe⁸, Waljit S Dhillon⁹, Jean-Marc Ferrara¹⁰, Michael Hauschild¹, Mariarosaria Lang-Muritano¹¹, Johannes R Lemke¹², Christa Flück¹³, Attila Nemeth¹⁴, Franziska Phan-Hug¹, Duarte Pignatelli¹⁵, Vera Popovic¹⁶, Sandra Pekic^{16,17}, Richard Quinton¹⁸, Gabor Szinnai¹⁹, Dagmar l'Allemand²⁰, Daniel Konrad¹¹, Saba Sharif²¹, Özlem Turhan Iyidir²², Brian J Stevenson²³, Huanming Yang^{4,24}, Leo Dunkel^{3,*} and Nelly Pitteloud^{1,2,†}

Retard constitutionnel – génétique



KS	Kallmann Syndrome
nCHH	normosmic Congenital hypogonadotropic hypogonadism
CHH	Congenital hypogonadotropic hypogonadism
CoLaus	Cohorte Lausannoise
CDGP	constitutional delay of growth and puberty

Retard constitutionnel – génétique



KS	Kallmann Syndrome
nCHH	normosmic Congenital hypogonadotropic hypogonadism
CHH	Congenital hypogonadotropic hypogonadism
CoLaus	Cohorte Lausannoise
CDGP	constitutional delay of growth and puberty

Histogram showing the frequency of individuals having

- no rare variants in CHH genes,
- one gene mutated
- at least two genes mutated (oligogenicity).

Plan de la présentation

RESEARCH

Open Access



Developing and evaluating rare disease educational materials co-created by expert clinicians and patients: the paradigm of congenital hypogonadotropic hypogonadism

COST Action BM1105, Corin Badiu¹, Marco Bonomi^{2,3}, Ivan Borshchevsky⁴, Martine Cools⁵, Margarita Craen⁵, Cristina Ghervan⁶, Michael Hauschild⁷, Eli Hershkovitz⁸, Erik Hrabovszky⁹, Anders Juul¹⁰, Soo-Hyun Kim¹¹, Phillip Kumanov¹², Beatriz Lecumberri¹³, Manuel C. Lemos¹⁴, Vassos Neocleous¹⁵, Marek Niedziela¹⁶, Sandra Pekic Djurdjevic¹⁷, Luca Persani^{3,18,19}, Franziska Phan-Hug⁷, Duarte Pignatelli²⁰, Nelly Pitteloud²¹, Vera Popovic²², Richard Quinton²³, Nicos Skordis^{24,25}, Neil Smith²⁶, Magdalena Avbelj Stefanija²⁷, Cheng Xu²¹, Jacques Young²⁸ and Andrew A. Dwyer^{29*}

Hypogonadisme hypogonadotrope congénital



Hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC ou CHH en anglais) et syndrome de Kallmann (SK)

A retenir

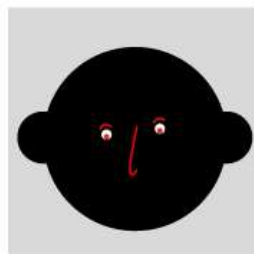
Le HHC est une maladie qui résulte le plus souvent d'un déficit en GnRH (gonadotropin releasing hormone). Lorsque l'HHC est associé à une diminution de la perception des odeurs on parle de syndrome olfacto-génital ou syndrome de Kallmann (SK).

[Lire la suite](#)

Retard pubertaire

A retenir

La cause la plus fréquente d'un retard pubertaire est le retard constitutionnel de croissance et puberté (CDGP). Il faut le différencier d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital avec ou sans trouble de l'odorat et de l'hypogonadisme hypergonadotrope. Des problèmes psychologiques associés sont fréquents. Dans la majorité des cas, un traitement (induction pubertaire) est possible.



[Lire la suite](#)

<http://wp.unil.ch/pedlaus>



Ce que vous devez savoir sur les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (HHC) et le syndrome de Kallmann (SK)

Qu'est ce que l'HHC ?

L'HHC est une maladie qui résulte souvent d'un déficit en GnRH (gonadotropin releasing hormone). Lorsque l'HHC est associé à une diminution de la perception des odeurs on parle de syndrome olfacto-génital ou syndrome de Kallmann (SK).

Quels sont les effets de la GnRH ?

1. La GnRH est une neuro-hormone essentielle pour le développement sexuel, la puberté et la fertilité. La GnRH est libérée par l'hypothalamus, une petite glande située à la base du cerveau et qui contrôle toute une série de fonctions essentielles à l'organisme.
2. La GnRH agit directement sur l'hypophyse, une glande située juste en dessous de l'hypothalamus, de la taille d'un petit pois, en stimulant la sécrétion de deux hormones: la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculo stimulante).

1. La LH et la FSH sont des hormones essentielles pour la puberté et la fertilité:

- **Chez l'homme:** La LH et la FSH stimulent la production de testostérone et de spermatozoïdes par les testicules.
- **Chez la femme:** la LH et la FSH stimulent la production ovarienne d'estradiol et de progesterone, deux hormones qui sont essentielles pour la puberté, les cycles menstruels et la fertilité.

Que se passe-t-il en l'absence de GnRH ?

Un déficit partiel ou complet en GnRH induit une diminution du taux de LH et de FSH. La résultante est une absence de puberté et une infertilité (voir figure ci-dessous). Ceci veut dire:

- **Chez l'homme:** 1) l'absence de croissance des testicules, 2) la non production de testostérone, et 3) l'incapacité à produire des spermatozoïdes.
- **Chez la femme:** 1) L'infertilité et l'absence d'ovulation - les follicules sont présents mais ne se développent pas et ne libèrent pas d'ovocyte, 2) L'estradiol et la progesterone ne sont pas ou peu produites, et 3) il n'y a pas de cycle menstruel (pas de règles).

CHARGE – CHD7 gène mutations

Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants

Cheng Xu MD, Daniele Cassatella PhD, Almer M van der Sloot PhD, Richard Quinton MD, Michael Hauschild MD, Christian De Geyter MD, Christa Flück MD, PhD, Katrin Feller MD, Deborah Bartholdi MD, Attila Nemeth MD, PhD, Irene Halperin MD, Sandra Pekic Djurdjevic MD, Philippe Maeder MD, Georgios Papadakis MD, Andrew A Dwyer NP, PhD, Laura Marino PhD, Lucie Favre MD, Duarte Pignatelli MD, PhD, Nicolas J Niederländer PhD, James Acierno Jr BSc & Nelly Pitteloud MD 

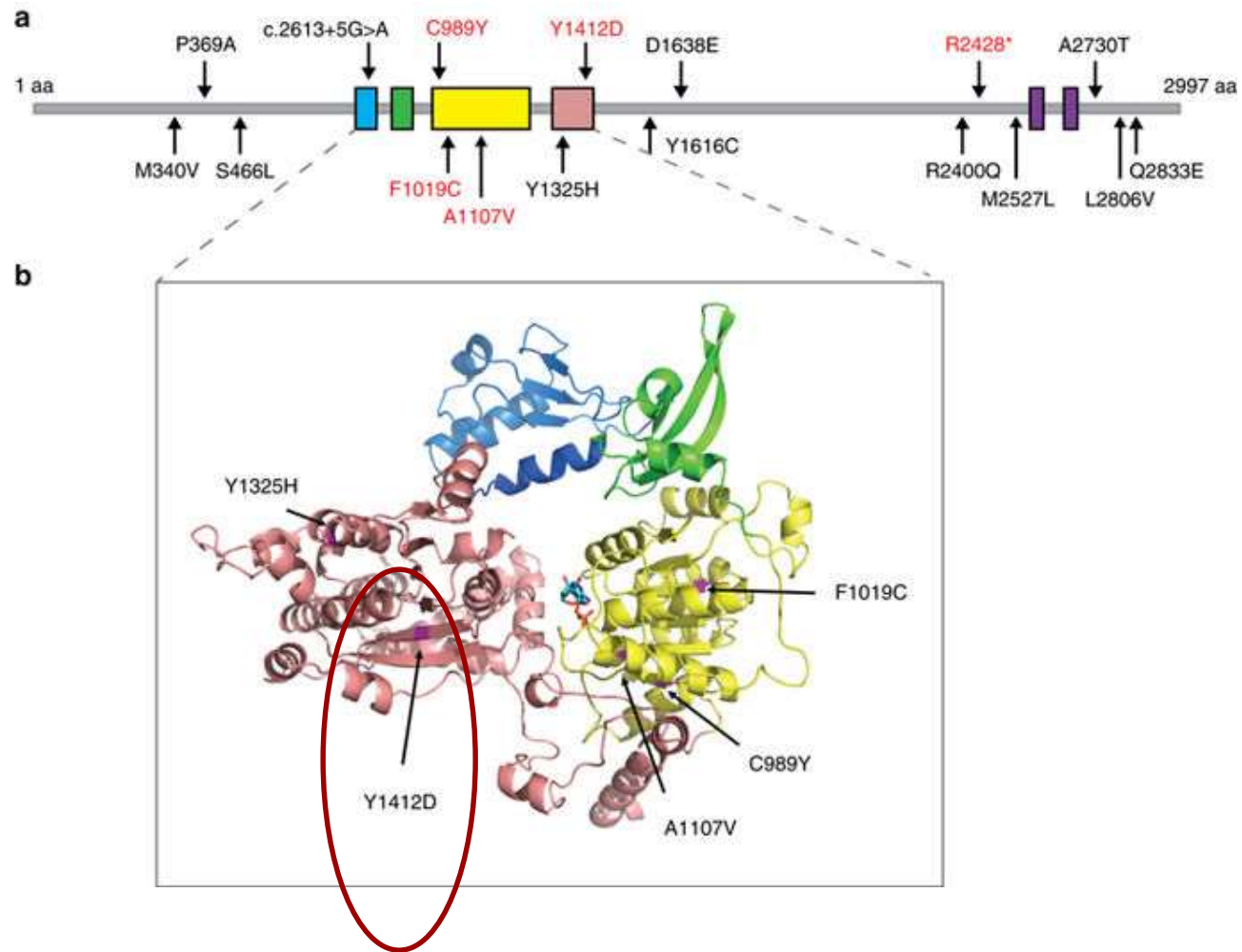
CHARGE

Le syndrome CHARGE est un syndrome d'anomalies congénitales multiples caractérisé par l'association variable de plusieurs anomalies, principalement un colobome, une atrésie/sténose choanale, des anomalies des nerfs crâniens et de l'oreille (ces anomalies sont connues sous le nom des quatre caractéristiques (4C) majeures).

Critères de Bergmann:

- Unilateral or bilateral coloboma of the iris, retina-choroid, and/or disc with or without microphthalmos (80%-90% of individuals)
- Unilateral or bilateral choanal atresia or stenosis (50%-60%)
- Cranial nerve dysfunction resulting in hyposmia or anosmia, unilateral or bilateral facial palsy (40%), impaired hearing, and/or swallowing problems (70%-90%)
- Abnormal outer ears, ossicular malformations, Mondini defect of the cochlea and absent or hypoplastic semicircular canals (>90%)
- Cryptorchidism in males and hypogonadotropic hypogonadism in both males and females
- Developmental delay
- Cardiovascular malformations (75%-85%)
- Growth deficiency (70%-80%)
- Orofacial clefts (15%-20%)
- Tracheoesophageal fistula (15%-20%)

CHARGE – CHD7 gene mutations



Points cliniques clés

- **La puberté retardée est diagnostiquée lorsqu'il n'y a pas d'élargissement testiculaire chez les garçons ou de développement mammaire chez les filles à un âge de 2 à 2,5 DS plus tard que l'âge moyen auquel ces événements surviennent dans la population (traditionnellement, 14 ans chez les garçons et 13 ans chez les filles).**
- **Le retard constitutionnel de la croissance et de la puberté (CDGP) est la cause la plus fréquente de retard de la puberté chez les deux sexes, mais il peut être diagnostiqué seulement après que les conditions sous-jacentes ont été écartées.**
- **La cause de CDGP est inconnue, mais la plupart des patients atteints de CDGP ont des antécédents familiaux de puberté retardée.**
- **La prise en charge du CDGP peut impliquer une observation ou une thérapie avec des stéroïdes sexuels à faible dose.**
- **Lorsque le traitement est administré, les objectifs sont d'induire l'apparition de caractères sexuels secondaires ou l'accélération de la croissance et d'atténuer les difficultés psychosociales associées au retard pubertaire et à la petite taille.**
- **L'utilisation systématique d'hormone de croissance, de stéroïdes anabolisants ou d'inhibiteurs de l'aromatase n'est actuellement pas recommandée.**