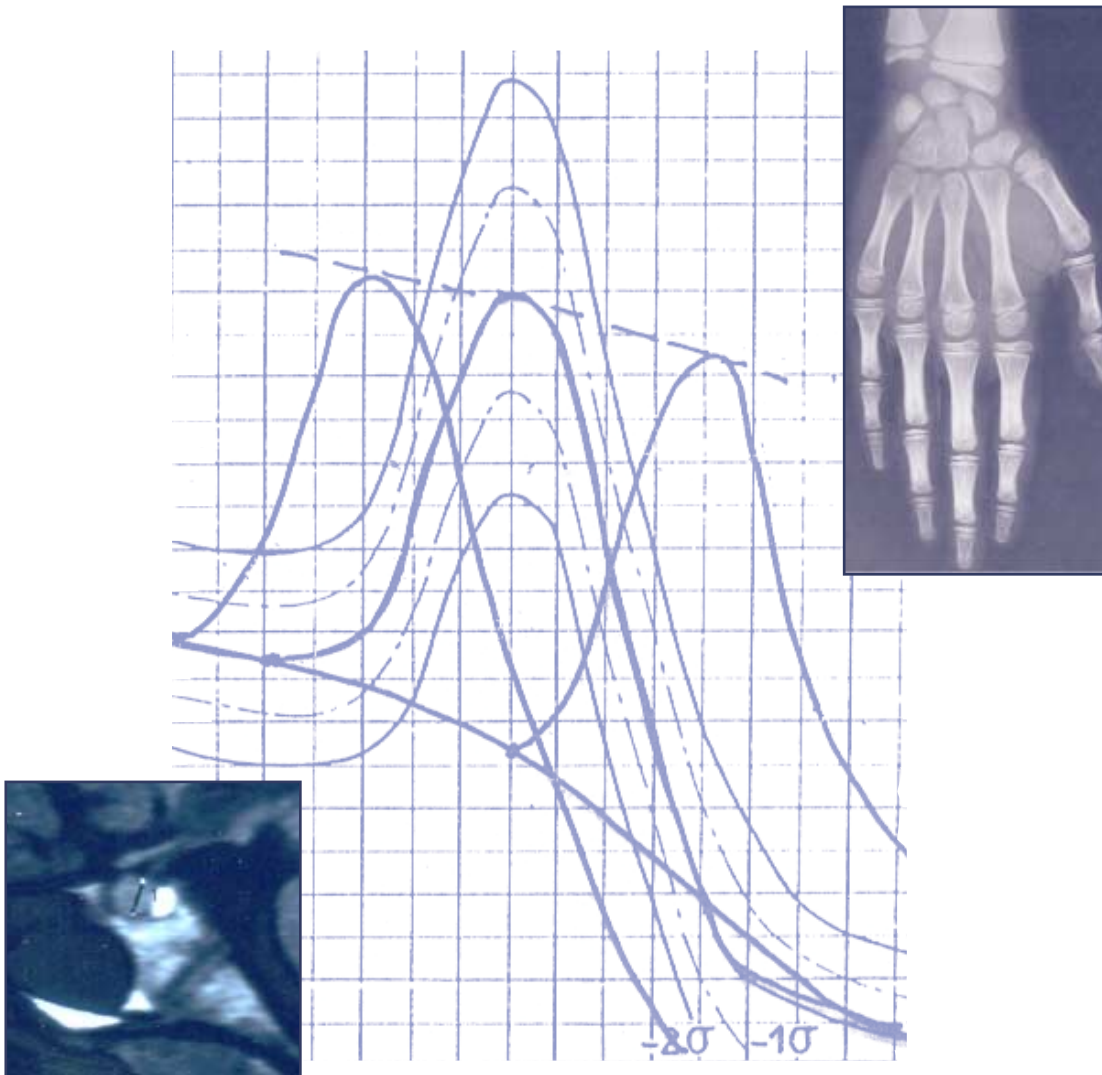


La puberté avant l'âge

Nouveaux aspects

Catherine Pienkowski
Sophie Grandjean

Unité d'Endocrinologie et Gynécologie Médicale
Hôpital des Enfants - Toulouse



La puberté avant l'âge

Nouveaux aspects

Introduction	4
I. La Puberté : données actuelles	6
II. La chronologie pubertaire	12
III. Déclenchement de la puberté	18
IV. Diagnostic de puberté précoce	24
V. Diagnostic étiologique	32
VI. Traitements	36
VII. Conclusions	42

La puberté précoce est définie par l'âge d'apparition précoce des Caractères Sexuels Secondaires (CS II) : avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon.

Dans le cas d'une puberté précoce, la maturation sexuelle et pubertaire est plus rapide et plus évolutive que dans le cas d'une puberté normale.

Les formes de pubertés précoces « centrales » ou pubertés iso-sexuelles sont GnRH dépendantes. Elles résultent d'une réactivation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique par mise en action du générateur de « pulse » à GnRH ou gonadostat.

Il en découle une sécrétion gonadique de stéroïdes sexuels avec pour conséquence des modifications somato-psychiques importantes marquées par une accélération de la croissance et une soudure prématurée des cartilages de conjugaison.

L'apparition d'une puberté précoce amène au paradoxe d'une grande taille pendant l'enfance et d'une petite taille adulte.

I. La puberté : données actuelles

Avance séculaire

- Nous assistons à une **avance séculaire** de l'âge du début pubertaire, plus marquée chez les filles que chez les garçons.

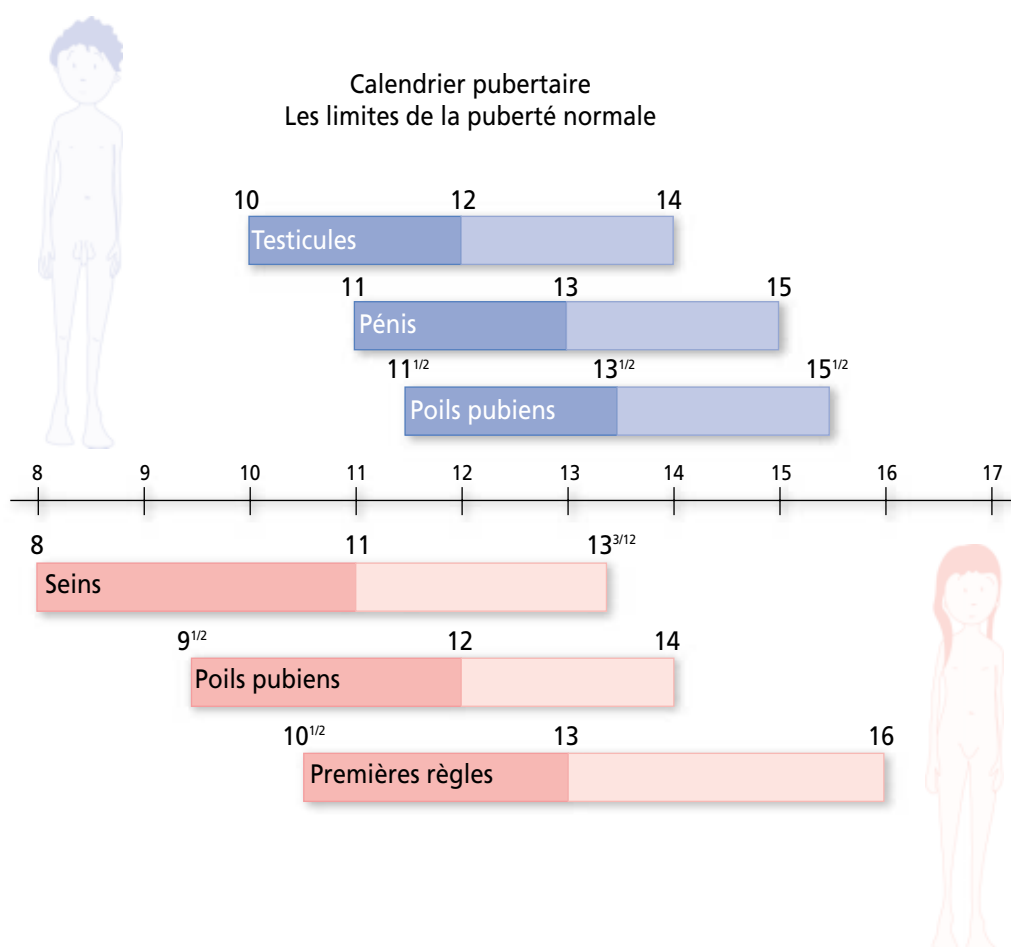
- Si l'âge des premières règles semblait stabilisé chez les caucasiens depuis la moitié du XX^{ème} siècle, diverses études menées depuis les années 70 montrent qu'il y a à nouveau une avance dans l'apparition des signes. Ainsi Marshall en 1969, Lee en 1980 note une moyenne d'apparition des seins en moyenne à 11.2 ans, alors qu'en 1997 Herman-Giddens le note à l'âge de 9.9 ans.

Calendrier pubertaire

● Classiquement l'âge de début des signes est de **11 ± 2 ans pour les filles** et **12 ± 2 ans pour les garçons** (Cf Calendrier pubertaire)

● La limite inférieure pour le développement des seins est de 8 ans pour les filles, la pilosité pubienne apparaît plus tardivement en moyenne à 9.5 ans pour un âge moyen des premières menstruations à 13 ans (extrêmes 10.5-16 ans).

● **Pour les garçons** le début de puberté est marqué par une augmentation du volume testiculaire au delà de 4 ml, il survient en moyenne à 12 ans (extrêmes 10-14 ans). La pilosité pubienne est notée plus tardivement, en moyenne à 13 ans 1/2.



I. La puberté : données actuelles

Pédiatrics 1997; 99: 505

● La plus importante étude effectuée aux USA en 1997 par **Herman-Giddens** pour « the pediatric research in office setting network » chez 17077 filles conforte l'idée d'avance séculaire. Elle a été réalisée par 225 pédiatres qui ont pu examiner et photographier ces enfants. Le stade pubertaire a ainsi été relu par un groupe d'experts d'après les photographies. Il est à noter qu'il existe une différence raciale pour les filles afro-américaines dont les signes pubertaires sont plus précoces que chez les blanches américaines.

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

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

∅ Moyenne des âges de début :

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

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

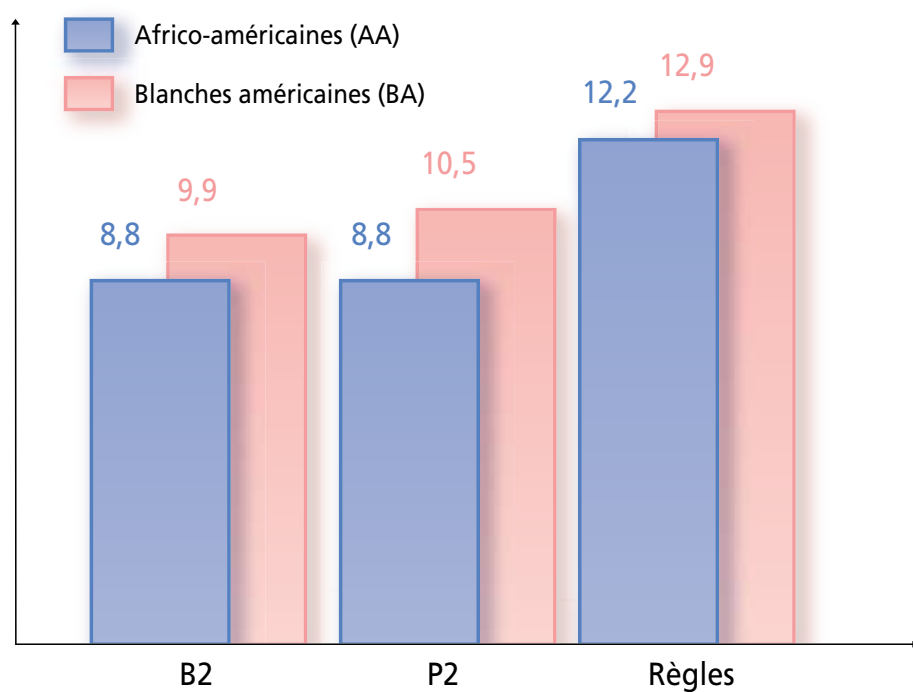
Règles : 12.16 ± 1.2 ans pour les AA et
12.88 ± 1.2 ans pour les BA

● L'étude du rythme de maturation pubertaire montre l'influence de l'âge d'apparition des premiers signes.

● Il existe un **phénomène compensatoire** entre l'intensité de la puberté et la durée du pic pubertaire : les pubertés les plus avancées sont associées à un plus grand pic de croissance pubertaire sur une plus longue période, ce qui ne modifie pas la taille finale. Il s'agit donc de pubertés peu évolutives à l'inverse des pubertés précoces vraies.

Vizmanos -J.Hum.Biol. 2001; 13: 409

Étude du Pediatric Research in Office Settings Network (PROS)
Herman-Gidens -Pédiatrics 1997



Étude réalisée chez 225 pédiatres de 1992 à 1993

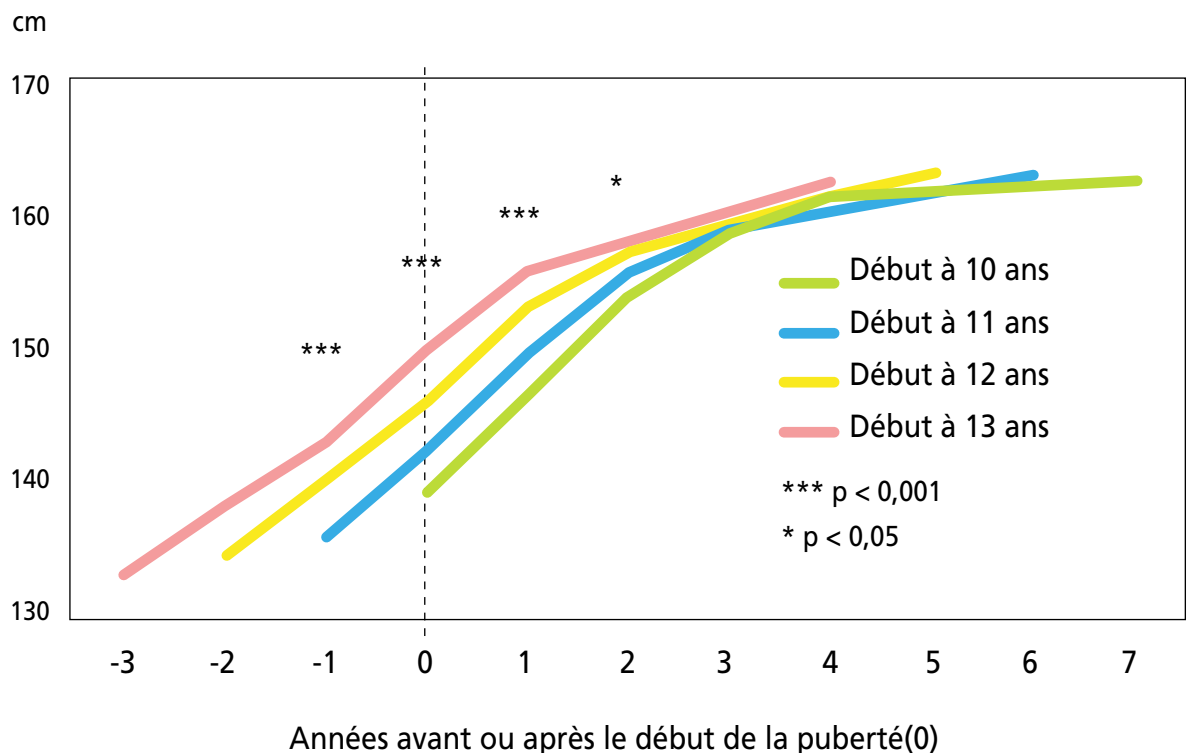
- 17 077 filles
 - 9,6 % Africo-américaines
 - 90,4 % Blanches américaines
- Examen clinique + Photographie
- A 8 ans - Stade B2
 - 48 % des africo-américaines
 - 14 % blanches

I. La puberté : données actuelles

Vizmanios, 2001, *Am.J.Human.Bio.*

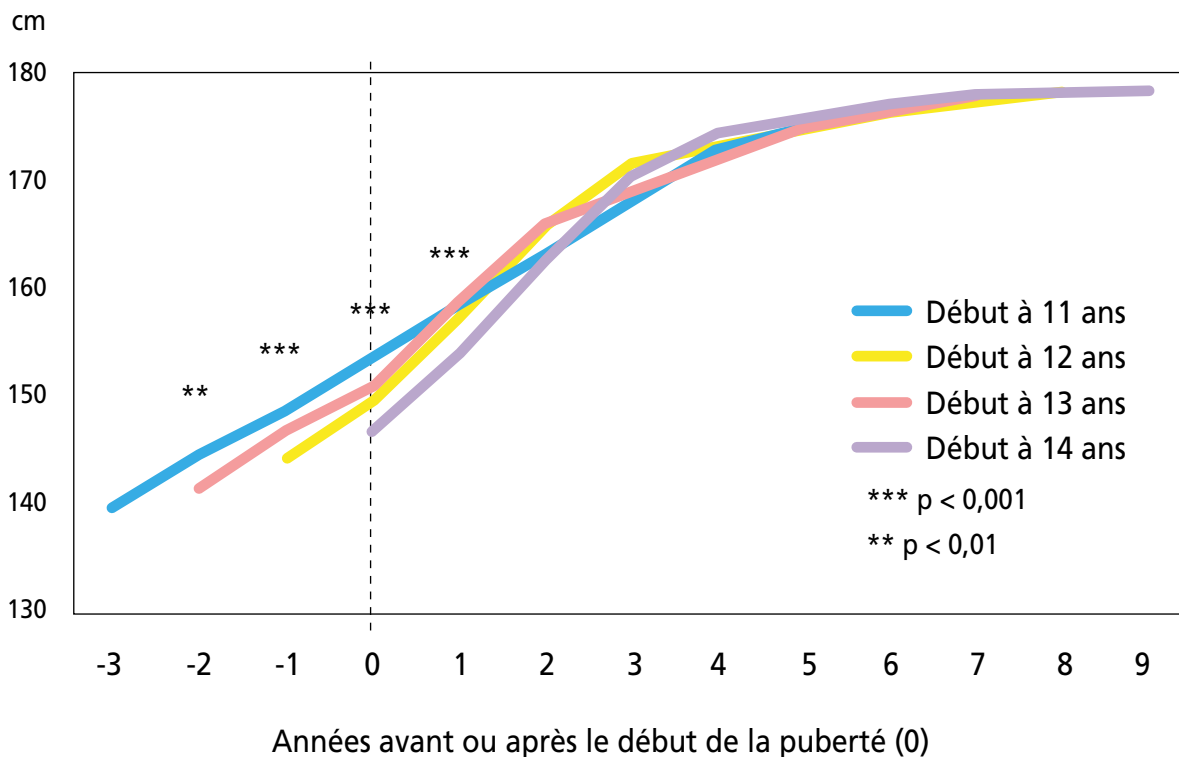
L'analyse du pic pubertaire

● De nombreux travaux ont permis d'étudier les profils de croissance pubertaire. Ces différentes analyses permettent de vérifier que surtout dans le cas de puberté avancée, la durée de la puberté est plus longue et l'accroissement statural péri pubertaire est donc plus important. Ainsi quand les signes pubertaires apparaissent plus tôt la taille définitive n'est pas en jeu. Cela se vérifie aussi bien chez les filles que chez les garçons.



● Cette analyse se vérifie dans le cas de pubertés avancées sauf s'il s'agit d'une puberté rapidement évolutive comme dans certains cas de retard de croissance intra-utérin, puberté précoce familiale, adoption.

Le pic de croissance pubertaire dépend de l'âge de début et de la durée.



II. La chronologie pubertaire

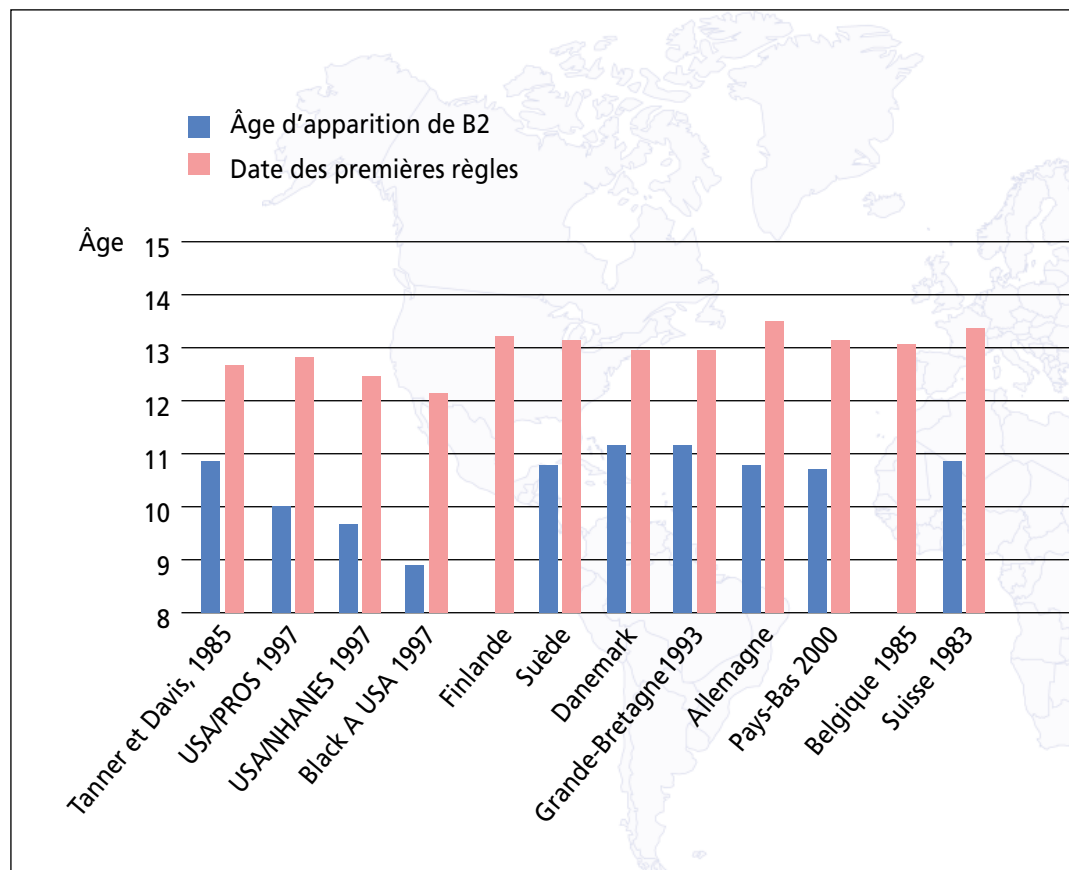
Parent Endocrine Reviews 2003;
24: 668

Facteurs géographiques

- Les différentes données mondiales sont concordantes sur un âge plus précoce d'apparition des signes pubertaires des filles et des garçons ainsi qu'une **avance séculaire de l'âge des premières règles** :

- ∅ Il est à noter qu'il existe un **gradient Nord Sud**, l'avance étant plus notable dans les pays nordiques
 - ∩ Avance de 0.3 ans /Décade dans le Nord de l'Europe
 - ∩ Avance de 0.12 ans/ Décade dans le Sud (France)
- ∅ Cette avance se retrouve également dans les pays chauds :
Cameroun, Venezuela

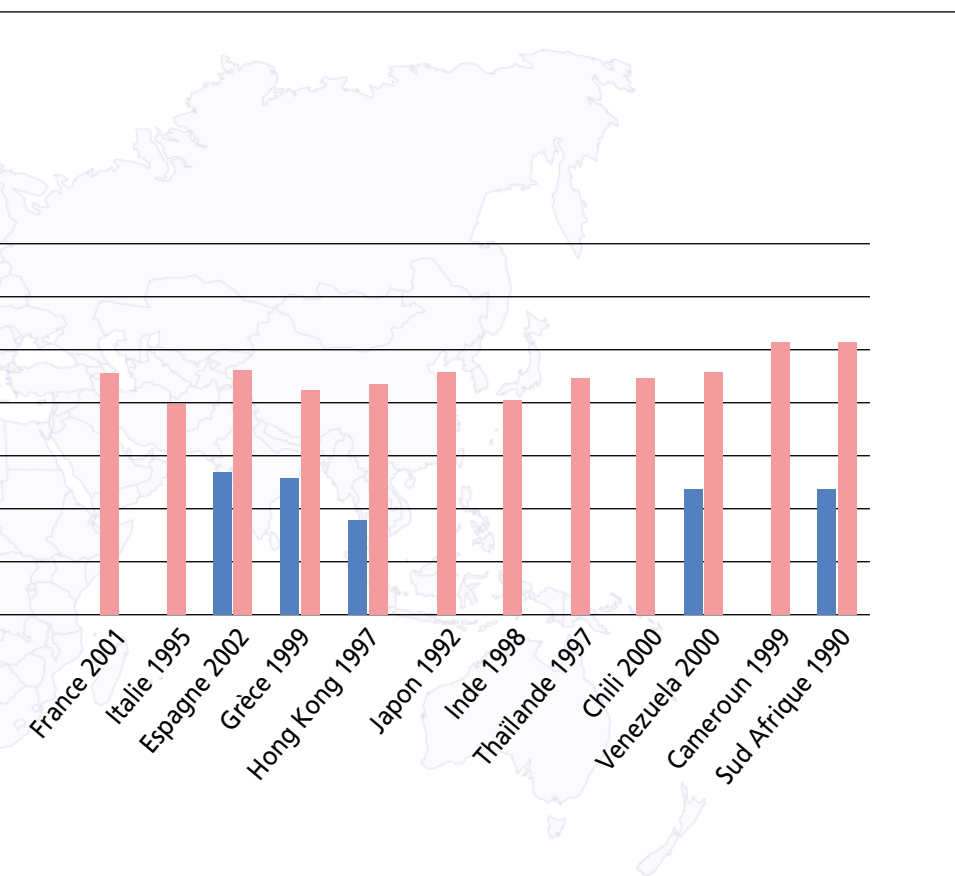
Filles : Âge d'apparition et date des premières règles : quelques soit le pays et la race, les règles surviennent entre 12 et 13 ans



Ø Une des hypothèses de cette avance pourrait être une augmentation de l'indice corporel moyen et une élévation plus nette et précoce des taux de leptine.

● Il faut néanmoins remarquer que même si il y a progressivement une avance de l'âge de début des signes, la moyenne d'âge des premières règles se situe entre 11 et 12 ans. Il n'y a **guère de différence raciale** pour l'âge de survenue des règles.

En Europe pour les Caucasiens, en dehors de tous facteurs de risques, la limite inférieure de la puberté est définie à 8 ans pour les filles et à 9 ans pour les garçons (limite non définitive et non univoque)



*D'après Parent & Bourguignon
Endocrine Reviews Oct 2003*

II. La chronologie pubertaire

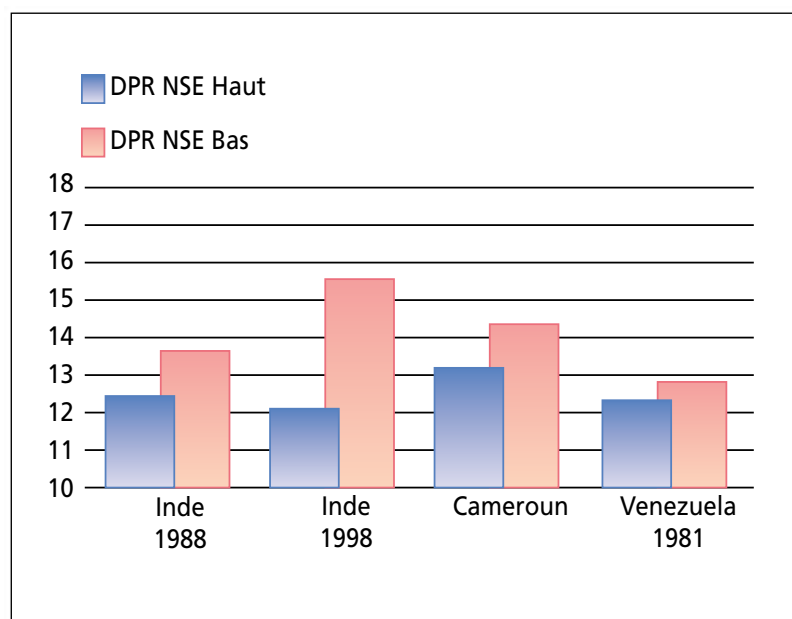
Parent Endocrine Reviews 2003;
24: 668

Influence Socio-Economique

● L'influence de **l'environnement** est importante dans le rythme de développement pubertaire :

∅ Dans un même pays, il existe une différence dans l'âge moyen d'apparition des 1^{ères} règles selon le niveau socio-économique (NSE) : cet âge est retardé d'un an en moyenne dans la population à NSE faible. Cette différence s'explique par les mauvaises conditions d'hygiène, de malnutrition, les épidémies.

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



Facteurs migratoires

- Les japonaises nées et vivant en Californie ont une puberté 1.5 ans plus précoce que celles nées en Californie et vivant au Japon !!! Influence du milieu ? De l'alimentation ? du rythme de vie ?

- Le risque de développer une puberté précoce après **adoption** est élevé

- ∅ L'âge moyen des règles chez 100 000 enfants adoptées aux USA est de 10.5 ± 2.6 ans

- Dans une étude française réalisée dans 99 familles :

- ∅ la fréquence des Pubertés précoces est plus élevée chez les filles que chez les garçons. Pratiquement la moitié des filles et 8.9 % des garçons présentent une puberté précoce

- ∅ L'origine raciale et géographique peut influencer l'âge d'apparition de la puberté. Ces signes sont plus fréquents pour les adoptions en provenance d'Afrique et d'Amérique latine que pour celles venant d'Asie.

- Le risque de Puberté Précoce est majeur pour les **adoptions tardives** après l'âge de 5 ans et varie selon l'état nutritionnel antérieur.

*Parent Endocrine Reviews 2003;
24: 668*

S. Baron Arch Ped 2000; 7:809

II. La chronologie pubertaire

Timing of Puberty around the world- *pediatrics* 2003

L de Vriès *JCEM* 89: 1794

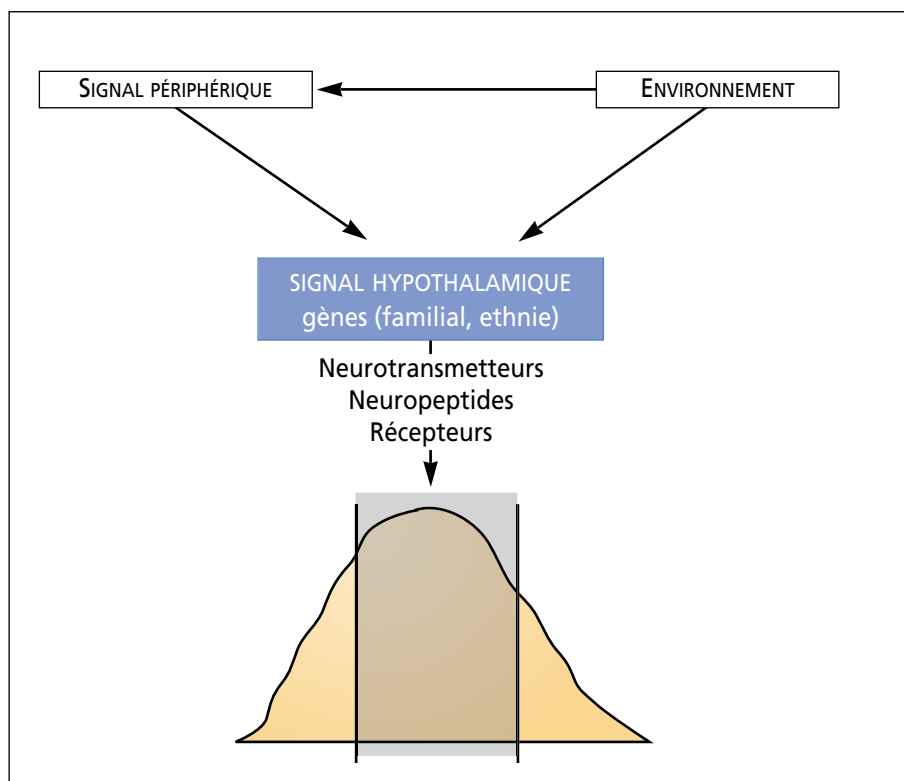
Facteurs influençant le signal hypothalamique

- Pour la majorité des populations, l'âge de la puberté est essentiellement contrôlé par un **signal génétique pré-dominant** qui va influencer le signal hypothalamique comme en témoigne les différences raciales et la notion de puberté précoce familiales.

- Dans ce cas, l'avance séculaire peut simplement être expliquée par une amélioration du niveau socio-économique, un meilleur apport nutritionnel et un meilleur respect du rythme nuit-jour.

- Ce signal hypothalamique permet ainsi le déclenchement pubertaire via l'activation des neurones à GnRH et l'activation hypophysaire avec apparition d'une sécrétion de LH.

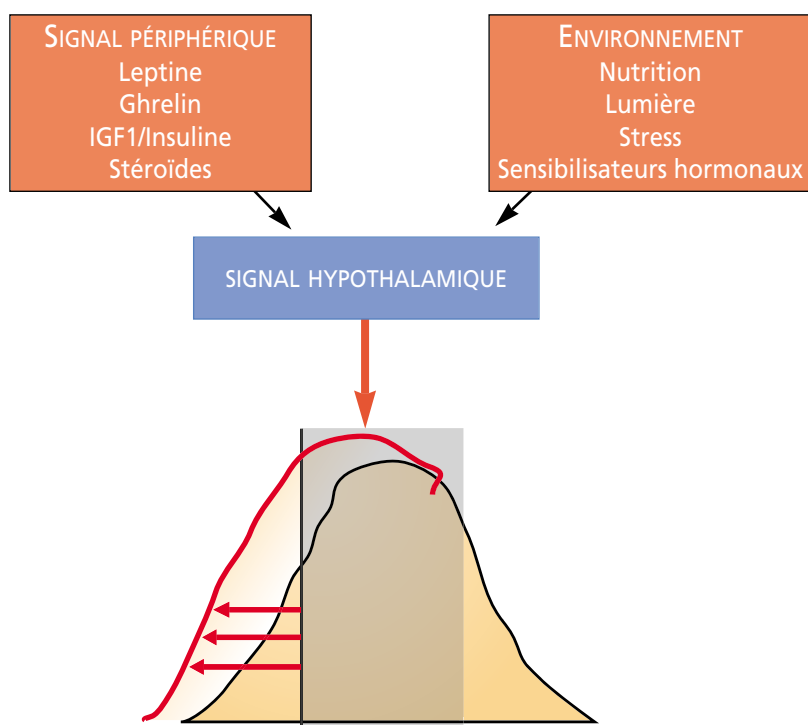
Différentes influences de l'âge de Début de puberté



● De nombreux **signaux environnementaux ou périphériques** peuvent influencer et stimuler directement le signal hypothalamique plus tôt que l'âge moyen prévu, indépendamment du signal génétique.

● Des facteurs environnementaux tels que les phytoestrogènes ou le stress, peuvent agir soit directement sur le « gonadostat », soit indirectement par la production de facteurs stimulateurs dits périphériques comme la leptine, la ghreline, l'IGF1.

● Du fait de l'exposition environnementale à grande échelle, il en découle un déplacement de la courbe vers les âges les plus jeunes.



Timing of Puberty around the world- pediatrics 2003

III. Déclenchement de la puberté



Puberté et sécrétion de GnRH

La puberté commence lors d'une **augmentation de la sécrétion de gonadotrophines (FSH et LH)**.

Quels sont les facteurs qui contrôlent cette sécrétion ?

Au cours de la vie, la mise en fonctionnement des cellules gonadotropes hypophysaires commence chez le fœtus, puis diminue pendant l'enfance et l'activité reprend au moment de la puberté.

Par ailleurs chez un individu impubère, des injections répétées de LH ou de GnRH avec une fréquence convenable entraînent une induction précoce de l'ovulation et de la menstruation chez la fille ou de la spermatogénèse chez le garçon.

Cet effet inducteur s'estompe à l'arrêt des injections et l'axe gonadodotrope redevient silencieux.

Ces réponses peuvent également être obtenues par administration de glutamate, neuromédiateur excitateur induisant des pulses de GnRH.

Ainsi, l'ensemble des structures hypophysaires et gonadiques est prêt à répondre et c'est bien l'absence de sécrétion pulsatile de GnRH qui empêche le déclenchement de la puberté.

Les molécules impliquées dans le déclenchement pubertaire : « LE SOMATOMÈTRE »

JCEM 85: 2509

L'hypothèse du contrôle du démarrage pubertaire par un « **somatomètre** » est basée sur le fait que le démarrage de la puberté dépend du poids corporel et de la masse adipeuse.

La régulation de ce somatomètre est essentiellement hormonale : **l'hormone de croissance GH et le facteur IGF-1** jouent un rôle majeur dans la croissance pubertaire ainsi que **la leptine** sécrétée par le tissu adipeux dont le taux s'élève en début de puberté.

Le somatomètre informerait en permanence le système nerveux central de l'état du développement somatique de l'individu.

Dans le cas d'un déficit somatotrope, il existe un retard pubertaire. En dehors d'une anomalie des facteurs de transcription (Prop1) ou d'un déficit gonadotrope associé, la puberté évolue spontanément lors d'un traitement par GH.

Ainsi, la leptine semble jouer un rôle essentiel dans le déclenchement de la puberté ; les souris obèses ob/ob (doublement mutée sur le gène « ob » de la leptine) sont stériles.

On peut restaurer leur fonction gonadotrope en pratiquant des injections de leptine (chez les souris db/db - le gène « db » code pour le récepteur de la leptine-présentant le même phénotype, ces injections sont sans effet, par manque du récepteur à la leptine).

Si la masse adipeuse est réduite par restriction alimentaire ou excès d'exercice physique, le niveau de leptine est alors bas et la puberté est retardée. Une injection régulière de leptine permet de rétablir le processus pubertaire.

Mais il s'agit seulement d'un rôle permissif car des injections de leptine à un animal normal (rat, macaque) n'avancent pas l'âge pubertaire.

III. Déclenchement de la puberté

D'après Terasawa et al,
J. neuroendocr., 1999, 11, 275-282

Deux autres facteurs contrôlent également le démarrage de la puberté.

Un rôle majeur est joué par les neuromédiateurs directement impliqués dans l'initialisation de la puberté

Il s'agit du **glutamate, neuromédiateur excitateur**, et du **GABA, neuromédiateur inhibiteur** « le Yin et le Yang » :

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

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

Chez le macaque, l'initialisation pubertaire s'accompagne d'une augmentation du taux de glutamate et d'une baisse du taux de GABA dans l'hypothalamus médian, en même temps que s'élève le contenu en GnRH.

De plus, l'administration d'un analogue du glutamate, le NMDA (N-méthyl-D-aspartate) avance la puberté chez l'animal (ratte, macaque).

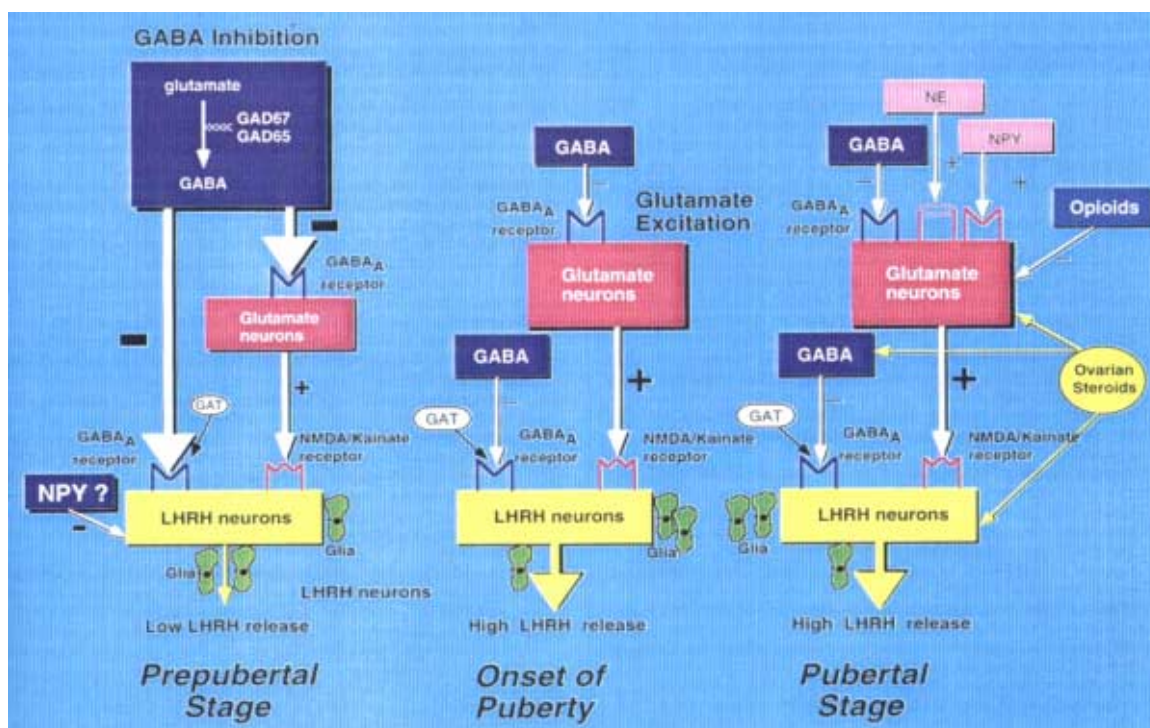
De même, l'inhibition de la synthèse du GABA dans l'éminence médiane (par blocage de la synthèse d'une enzyme indispensable) entraîne une augmentation de la libération de GnRH

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

- Pendant l'enfance ou phase prépubère il existe une activité très faible de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une activité quasi indétectable aussi bien hypothalamique que hypophysaire. C'est une phase où le « gonadostat » est dit au repos du fait du tonus GABA inhibiteur prédominant.

- En début de puberté et ceci par l'influence de nombreux facteurs génétiques, intrinsèques (leptine) ou environnementaux il apparaît une activité tonique du gonadostat stimulé directement par les neurones à Glutamate. Pendant la phase de sommeil, il apparaît une pulsatilité des neurones à GnRH avec en cascade une stimulation hypophysaire de FSH puis de LH. Les pics de LH augmentent progressivement d'amplitude puis de fréquence tout au long de l'installation de la puberté.

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



III. Déclenchement de la puberté

Afférences nerveuses aux neurones à GnRH

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

∅ soit **directes** comme les neurones à GABA (inhibiteurs) ou à Glutamate (excitateurs)

∅ soit **indirectes** comme celles qui mettent en jeu la leptine dont des récepteurs ont été identifiés sur les neurones à POMC et NPY.

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

D'après
Cunningham et al,
Biol. Reprod.,
1999, 60, 216-222;
Magni, 18.

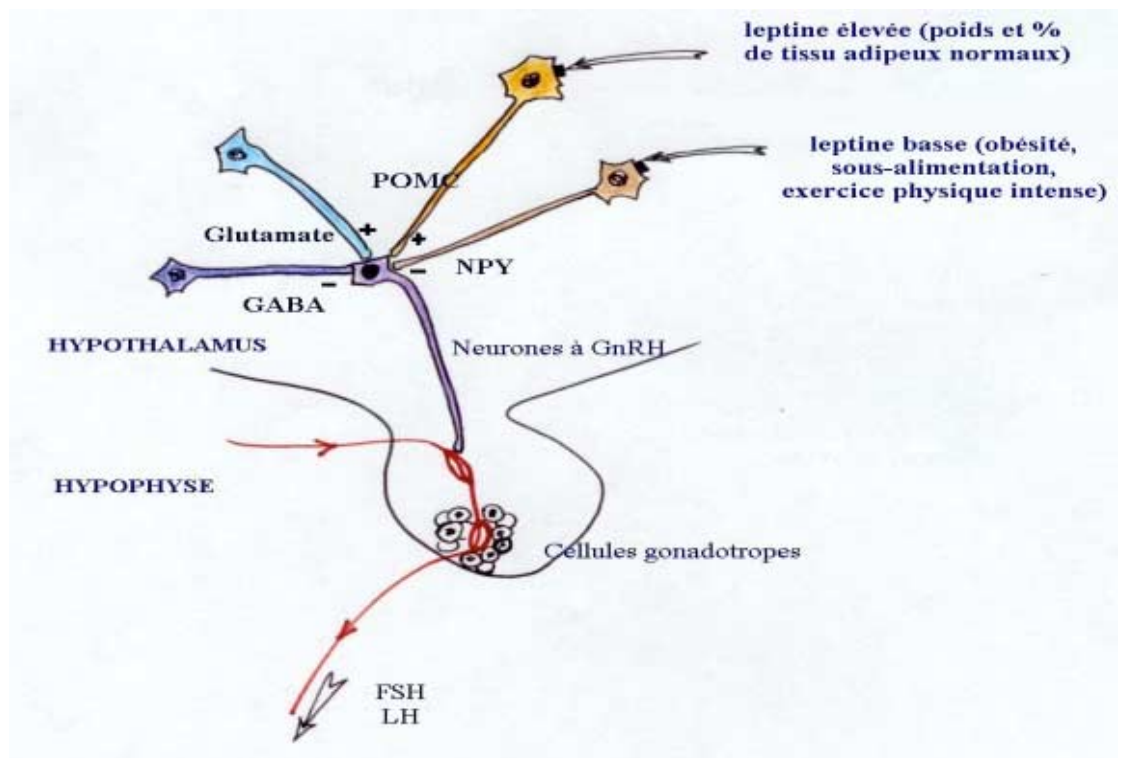


Schéma récapitulatif différentes influences auxquelles sont soumis les neurones à GnRH, et impliquées dans le démarrage pubertaire.

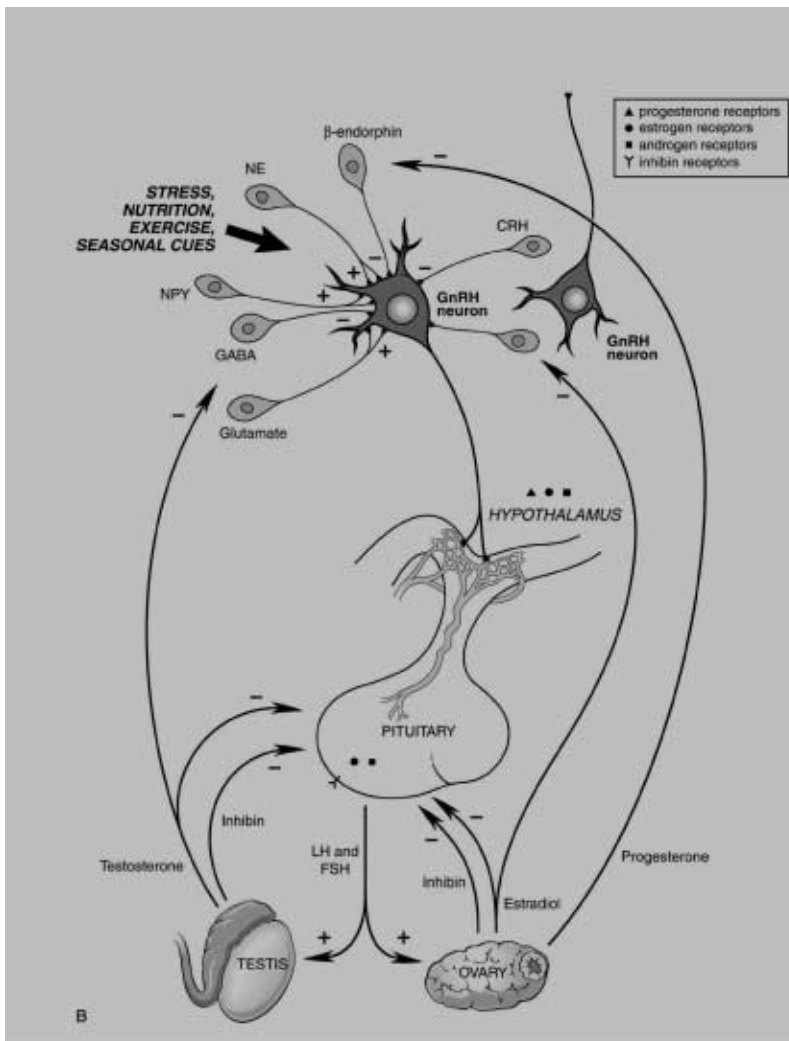
Les neurones à GnRH (violet) reçoivent des influences directes des neurones à GABA (en bleu) ou à glutamate (en ciel) et indirecte, de la leptine, par l'intermédiaire des neurones à POMC (en jaune) ou à NPY (en marron), sur lesquels elle se fixe par ses récepteurs (carrés noirs).

Quand la masse adipeuse est normale, un taux élevé de leptine entraîne une inhibition de la synthèse de NPY et une activation des neurones à POMC : il y a stimulation des neurones à GnRH.

Si la masse adipeuse et le taux de leptine sont faibles, le taux de NPY s'élève et inhibe la sécrétion de GnRH. Ceci explique les retards pubertaires par malnutrition ou encore les aménorrhées par excès d'exercice physique.

Regulation du GnRH

Copyright © 2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.



De nombreux facteurs peuvent activer les neurones à GnRH via une inhibition du tonus Gaba ou une activation des neurones à Glutamate.

. Diagnostic de puberté précoce

Le diagnostic de PP repose sur un faisceau d'arguments cliniques, hormonaux et radiologiques.

1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

● Le diagnostic de Puberté précoce est avant tout clinique et se manifeste par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge normal.

● Il s'agit pour la fille du développement de la glande mammaire (seins) qui précède de quelques mois l'apparition de la pilosité pubienne (P). Tanner a ainsi défini cinq stades de développement pour la fille, le stade S1 P1 étant le stade infantile. Il en est de même pour le garçon chez qui on peut apprécier le développement testiculaire grâce à un orchidomètre. La pilosité est classée en cinq stades. Un volume testiculaire compris entre 2 et 3 ml correspond à un stade infantile, un volume de plus de 4 ml correspond à un démarrage pubertaire.



Puberté normale : caractères sexuels secondaires (fille)



S1 : stade infantile



S2 : bourgeon mammaire, soulèvement et Ø aréole



S3 : saillie sein et aréole, pigmentation aréole



S4 : saillie aréole et mamelon en avant du sein



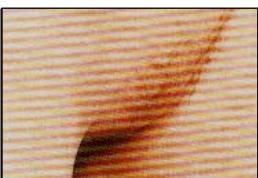
S5 : saillie mamelon en avant aréole et sein



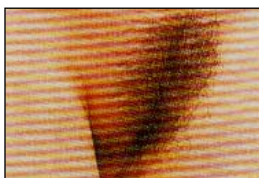
P1 : pas pilosité



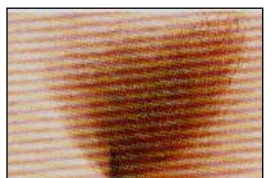
P2 : qq poils droits grandes lèvres



P3 : poils plus denses, épais et bouclés



P4 : pilosité triangulaire fournie



P5 : extension partie interne des cuisses

● Il s’y associe dans les 2 sexes une accélération de la **vitesse de croissance** qui peut précéder l’apparition des caractères sexuels secondaires, **une avance de la maturation osseuse** ainsi que des modifications corporelles comme une **augmentation du BMI prédominant** sur une augmentation de la masse grasse. Enfin des **modifications comportementales peuvent être présentes**, notamment une augmentation de l’appétit.

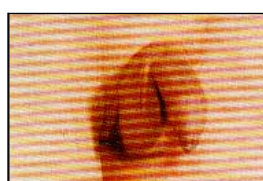
● Ainsi l’âge statural (AS) est souvent bien supérieur à l’âge chronologique (AC) qui restent inférieur à l’âge osseux. Dans les pubertés précoces, on retrouve la séquence suivante:

AO >>AS > AC

Cette avance de l’AO est un élément déterminant de l’évolutivité de la puberté précoce.



Puberté normale : caractères sexuels secondaires (garçon)



G1 : volume testiculaire < 4 ml (20x10 mm)

P1 : pas pilosité



G2 : entre 4 et 6-8 ml (30x15 mm)

P2 : qq poils droits racine du pénis



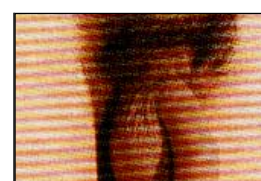
G3 : entre 8 et 12 ml (35x20 mm)

P3 : poils plus denses, épais et bouclés



G4 : entre 12 et 16 ml (40x25 mm)

P4 : pilosité triangulaire fournie



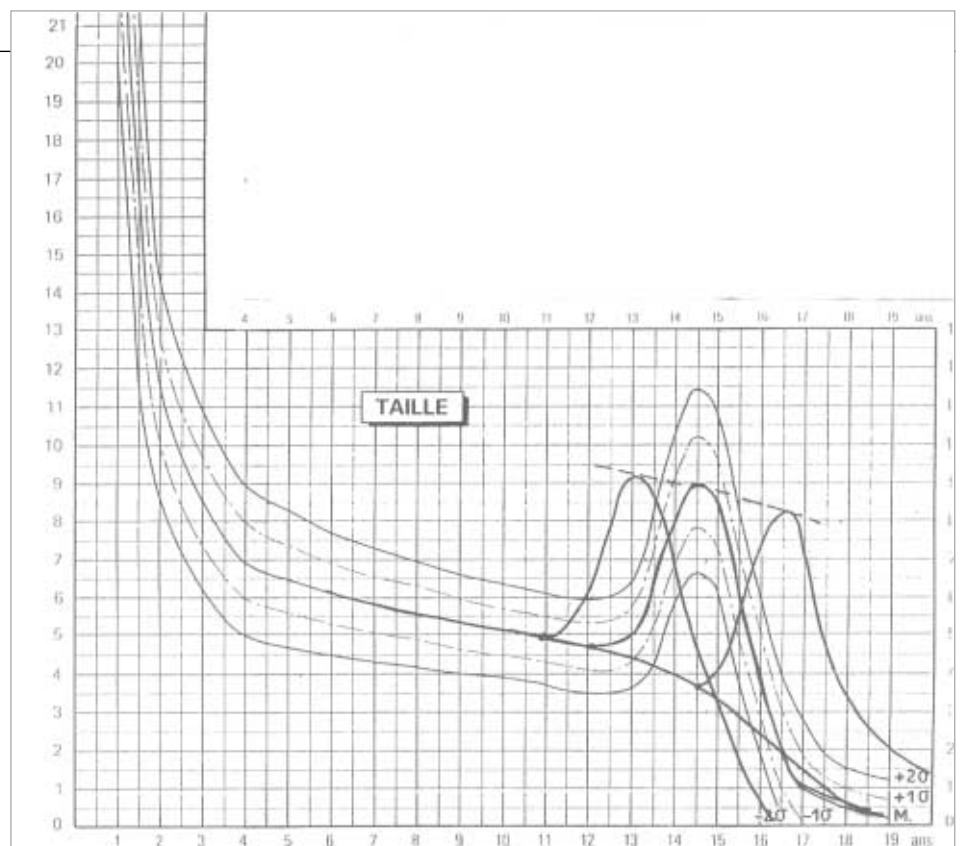
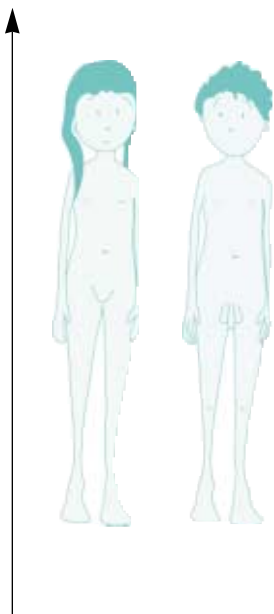
G5 : > 20ml

P5 : ligne ombilico-pubienne et racine des cuisses

IV. Diagnostic de puberté précoce

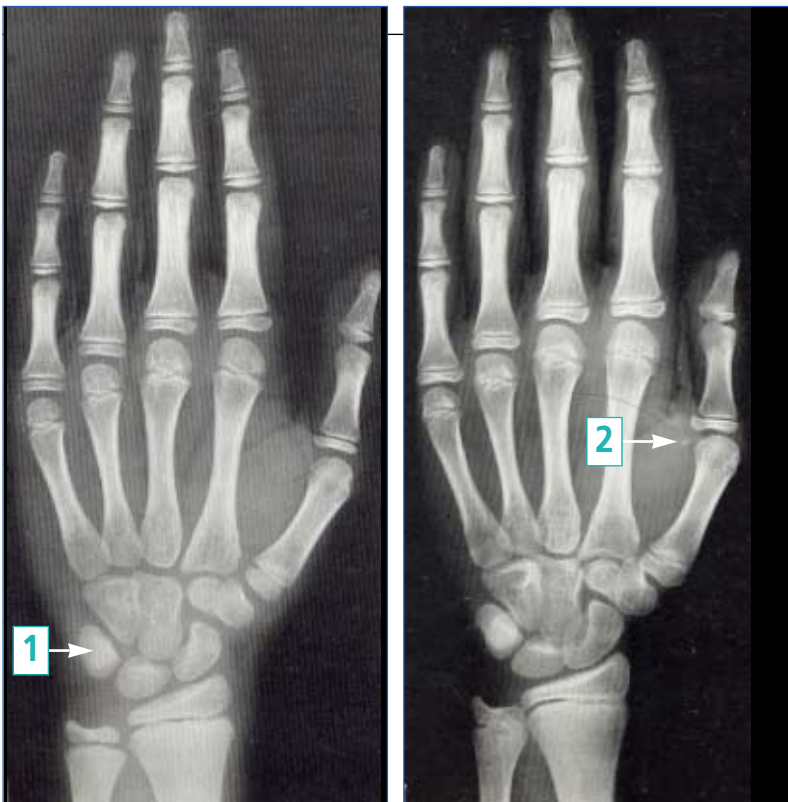
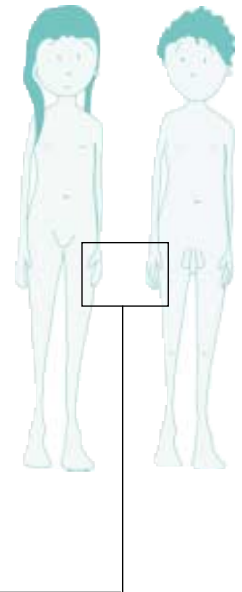
Accélération vitesse de croissance

Il est nécessaire de tracer la courbe de croissance des enfants pour déceler une anomalie pubertaire. Dans le contexte de puberté précoce, l'accélération de la croissance se produit avant l'âge normal et peut parfois précéder l'apparition des caractères sexuels secondaires.



Âge osseux

Au cours des pubertés précoces il existe une nette avance de l'âge osseux : Cet âge osseux témoigne de la potentialité de croissance résiduelle.



- La lecture de l'Age Osseux se fait grâce à l'atlas de Greulich et Pyle :
- 1 - L'os pisiforme est visible à 8 ans 10 mois chez la fille et à 11 ans chez le garçon
- 2 - Le sésamoïde du pouce apparaît à 11 ans chez la fille et à 13 ans chez le garçon
- Le pronostic de taille selon les tables de Bayley et Pinneau est calculé à partir de l'âge osseux et de la taille mesurée.

IV. Diagnostic de puberté précoce

Échographie

● Pour la fille, l'échographie pelvienne est un examen de première intention car il permet de juger des signes d'imprégnation utérine et de la stimulation ovarienne. Quand il existe une sécrétion d'œstrogène, l'utérus perd son aspect filiforme, il devient piriforme, sa longueur augmente (> 36 mm) et une ligne endocavitaire apparaît.

● L'échographie permet en outre **d'écarter une puberté précoce d'origine périphérique** en décelant soit un kyste ovarien sécrétant soit un syndrome de masse ovarienne

● Cet examen facile à réaliser permet un suivi fiable de la puberté.

Les signes échographiques retenus pour une PP (critères de Cacciari)

- Utérus > 36 mm
- Volume ovarien > 2 ml
- Ligne endocavitaire visible et apparition d'un renflement fundique

Pourrions nous avoir ici, une image d'échographie

Arguments biologiques hormonaux

- Dans les deux sexes, la réalisation d'un test LHRH permet de mettre en évidence une activité gonadotrope
- Certaines équipes proposent le dosage urinaire de LH pratiqué sur les urines du matin, cinq jours de suite.
- Le dosage des stéroïdes sexuels est effectué au temps 0 du test LHRH .

- Test LHRH
 - injection de 100 mcg de Stimul LH
 - Prélèvements de LH et FSH aux temps 0, 15, 30, 45 et 60 minutes
 - La réponse est positive
 - Positive si Pic LH > Pic FSH et dès que le pic de LH > 7 mUI/ml
 - Franche si le pic de LH est > 15 mUI/ml et ratio Pic LH/Pic FSH > 0.66 (critère d'évolutivité)
- Le test LHRH permet ainsi un diagnostic étage :
- Réponse positive : activation hypophysaire par puberté précoce centrale
 - Absence de réponse : en faveur d'une puberté précoce d'origine périphérique

Pourrions nous avoir ici, la courbe de sécrétion sur 24 heures

Dosage des stéroïdes sexuels

Il existe un rythme nyctéméral de la sécrétion de stéroïdes sexuels et un taux bas n'élimine pas le diagnostic

– La sécrétion de testostérone est précoce avec un pic en fin de nuit. Il convient donc chez le garçon de pratiquer le dosage vers 8h:

- Testostérone > 50 ng/ml.

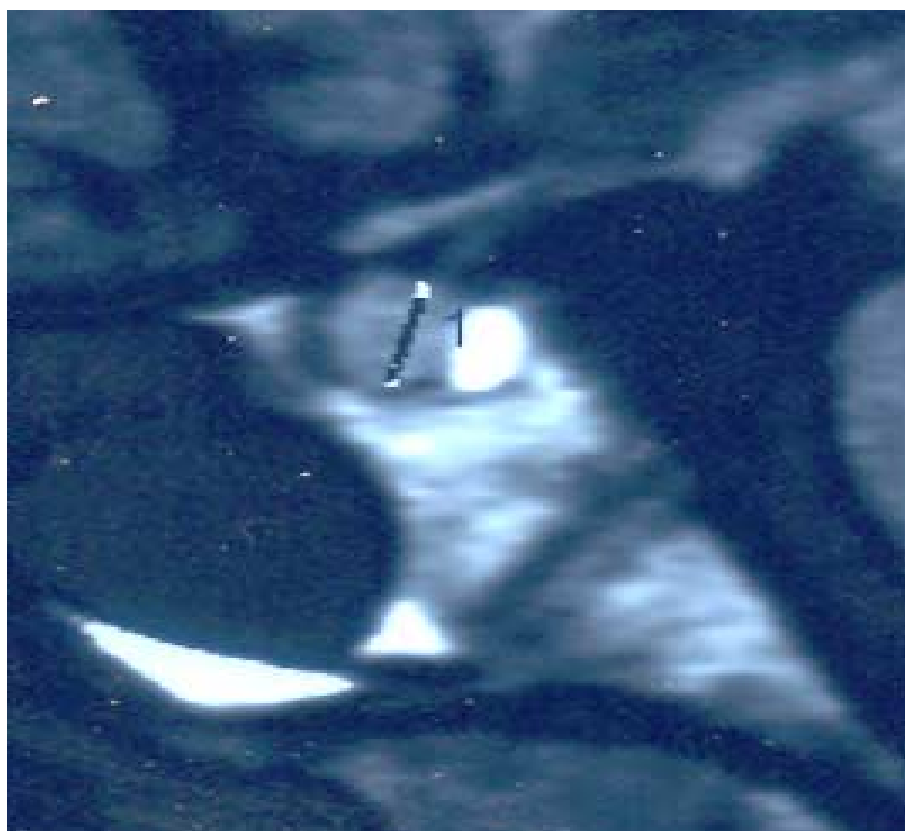
– La sécrétion d'œstradiol apparaît plus tardivement dans la matinée vers 12-14 h

- Œstradiol > 40 pg/ml

IV. Diagnostic de puberté précoce

IRM

- L'examen par résonance magnétique est indispensable devant toute suspicion de puberté précoce. Il permet de juger de la hauteur et du volume de l'hypophyse.
- En cas de puberté précoce, on note souvent une hyperplasie marquée, avec bombement de l'hypophyse.
- Cet examen permet aussi de visualiser la zone supra sellaie à la recherche d'un syndrome tumoral.



Formes dissociées : la prémature Thélarche

- La prémature Thélarche est définie par un développement isolé des seins,
- sans accélération de la croissance,
- sans pilosité pubienne,
- sans avance de l'âge osseux.

Il s'agit dans les meilleurs des cas d'une forme clinique liée à une « **activité FSH dominante** ».

- Ces signes sont fréquents chez la petite fille avant l'âge de deux ans et ne nécessitent pas de traitement, mais l'incidence augmente à nouveau après l'âge de cinq ans .

- Il existe **un continuum entre la thélarche simple** et l'installation d'une puberté précoce. Pescovitz décrit six-formes de thélarche dont la plus simple est complètement isolée, avec une sécrétion prédominante de FSH sans aucune sécrétion de LH et dont la dernière est une forme pubère avec avance de l'âge osseux, accélération de la croissance et sécrétion de LH prédominante.

Peut-on illustrer ici la thélarche et comment ?

V. Diagnostic étiologique

Dans la série de Klein (JCEM 86: 4711) la population étudiée de 98 enfants présentant une puberté précoce se répartit de la façon suivante :

– 80 filles pour 18 garçons (ratio 1:4.5)

– 42 % des enfants présentent une lésion du SNC (41 cas /80)

• Dans 2/3 des cas il s'agit d'un hamartome hypothalamique (17 filles/11 garçons)

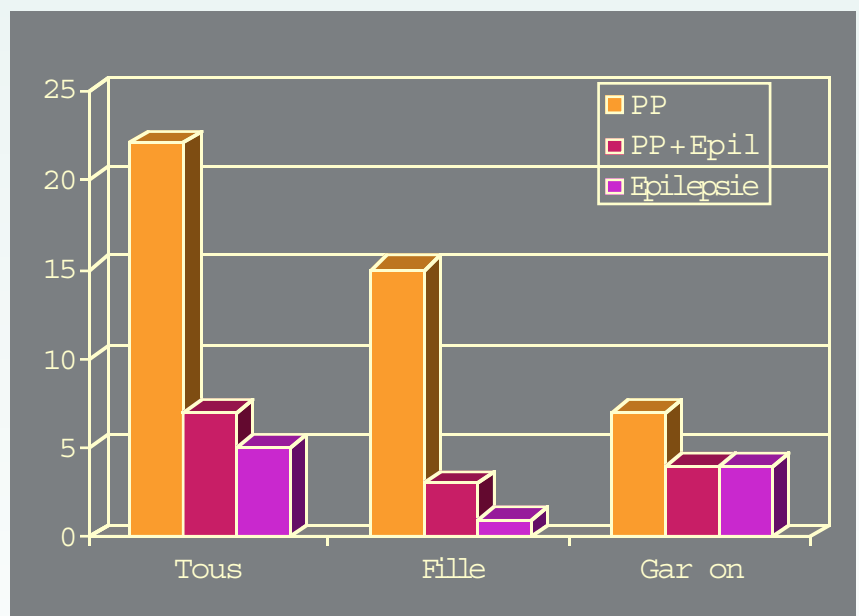
• D'autres lésions du SNC sont retrouvées chez 9 filles et 4 garçons : astrocytome (n= 4), kyste arachnoïdien (n=2), hydrocéphalie (n=2), malformation d'Arnold chiari (n=1), gliome des voies optiques (n=2), neuroblastome (n=1).

• 2 enfants présentaient une neurofibromatose.

● Les pubertés précoces d'origine centrale sont beaucoup plus fréquentes chez la fille que chez le garçon avec un ratio de 1:7.

● Elle sont dans la plupart des cas idiopathiques chez la fille et de cause organique chez le garçon.

● Une étude des formes familiales de puberté précoce centrale suggère un mode de transmission autosomique dominant mais avec une pénétrance variable, plus faible chez le garçon que chez la fille. Dans cette étude, la proportion de forme familiales est de 27 % et elle mérite d'être validée car il est difficile de faire la part entre les facteurs environnementaux et génétiques, tous deux étant impliqués dans le déclenchement pubertaire.



● Les causes « organiques » ou par anomalie du système nerveux central doivent être recherchées de principe dans les deux sexes par IRM.

● La lésion la plus fréquente est l'hamartome hypothalamique.

● A côté des causes tumorales, la radiothérapie peut également influencer l'apparition d'une puberté précoce. Les cellules somatotropes sont les plus sensibles aux faibles irradiations. A la dose de 18 grays, il y a une activation des neurones à GnRH et apparition d'une activité LH, à l'origine du développement de signes pubertaires.

Hamartome du Tuber

- Il s'agit d'une tumeur embryonnaire bénigne de neurones ectopiques à GnRH et cellules Gliales exprimant TGF α et Epidermal Growth Factor

- Puberté précoce (2- 4 ans) centrale et crise épileptique (gélastique)

- les crises surviennent pour des tumeur > 10 mm

- Les PP sont plus fréquente chez fille

- La position et la connexion sont différentes chez les filles et les garçons

- dymorphisme sexuel dans la migration des Cellules à GnRH

- Garçons : situation intrahypothalamique .

- Filles : au niveau du 3^{ème} ventricule.

V. Diagnostic étiologique

- D'autres facteurs peuvent influencer la puberté précoce, notamment une affection d'origine infectieuse (méningite, méningo-encéphalite) ou inflammatoire, ou encore une pathologie malformative ou vasculaire.

Étiologies des pubertés précoces d'origine centrale

- Tumeurs de SNC
 - ⓔ Gliomes, astrocytomes, épendimomes
 - ⓔ Hamartome du tuber cinereum



- Radiothérapie cérébrale
 - ☒ Déficit GH et PPC pour 18 Grays (activation LH)
 - ☒ Déficit en Thyrotrope, Gonadotrope, Corticotrope pour 40 Grays
- Infectieuses ou inflammatoires
 - ☒ Encéphalite, sarcoïdose, méningite
- Congénitales/ malformatives
 - ☒ Hydrocéphalie, atrophie corticale, kyste arachnoïdien.

Maladie de Von Recklinghausen

Maladie autosomique dominante C17 q11.2

Prévalence 1/3000 à 1/4000

17 % de gliome optique

5 taches café au lait (thorax)

- (>5mm avant puberté, >15mm après)
- ≥ 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme
- lentigines axillaires ou inguinales
- ≥ 2 nodules de Lisch (yeux)
- atteinte osseuse : dysplasies sphénoïdes, corticales fines
- apparenté 1er degré

☒ Le diagnostic est certain si 2 critères ou plus sont retrouvés.

VI. Traitements

1. MODALITÉS DE TRAITEMENT

La survenue d'une puberté précoce a pour principal conséquence une petite taille adulte :

Am J Dis Child 1968, 115: 309

● De nombreux facteurs influencent la taille adulte spontanée, notamment la taille parentale, l'évolutivité pubertaire, l'importance de l'avance de l'âge osseux et l'âge de début des signes pubertaires. Sigurjonsdottir a reporté que les plus jeunes des filles pubères (puberté spontanée avant l'âge de 6 ans) étaient également les plus petites. La taille moyenne des filles ayant une puberté précoce non traitées se situe autour d'1m 50.

– La durée moyenne de traitement par les analogues de GnRH est de 3.6 ans et elle est pratiquement de 6 ans pour les plus jeunes patientes (*Kletter JCEM 79: 331*)

– Toutes les filles ayant débuté leur traitement avant l'âge de 6 ans ont obtenu une normalisation complète de leur taille adulte : 160.4 cm versus 153.9 pour le groupe contrôle.

– Les filles traitées en moyenne à 8 ans ont une taille définitive égale au groupe contrôle (157.5 cm) qui reste inférieure à la taille cible de 161 cm

Depuis les années 1980, les analogues du GnRH représentent le traitement de choix des pubertés précoces centrales et ont remplacé très avantageusement les progestatifs utilisés auparavant. Ils permettent de bloquer le développement pubertaire, de limiter l'avance de l'âge osseux, de normaliser la vitesse de croissance. Tous ces éléments permettent de restaurer une espérance de taille définitive.

La suppression des gonadotrophines obtenue par les analogues est réversible : l'activité gonadotrope reprend quelques mois après l'arrêt du traitement.

Toutes les équipes pédiatriques ont noté une amélioration de la taille définitive mais avec parfois des résultats discordants selon les tranches d'âge analysées. La moyenne des tailles se situent entre -1 et 0 DS de la taille cible

● L'étude des différents facteurs influençant la taille adulte montre l'importance de l'avance de l'âge osseux pour la taille et l'âge de début des signes :

Paul - JCEM 80: 546

● Par ailleurs les patientes qui ont une puberté non évolutive ou lentement évolutive ont un bon pronostic de taille sans traitement du fait de l'absence majeure d'avance d'âge osseux et de la normalité du ratio âge statural/âge osseux.

● **Les indications du traitements** par analogues du GnRH ne se discute pas quand les signes pubertaires apparaissent avant l'âge de 6 ans, en rapport avec une lésion du système nerveux central (hamartome). Par ailleurs devant l'apparition de signes pubertaires entre 6 et 8 ans, l'indication du traitement doit tenir compte de l'avance de l'âge osseux, de l'évolutivité pubertaire et du vécu psychologique de la famille et l'enfant.

Klein JCEM 84: 411

● **Les Modalités du traitement :**

Actuellement, les analogues utilisés en France sont la tryptoréline ou la leuproréline sous forme de produits retard 28 jours ou 90 jours.

Les injections sont effectués par voie intra musculaire ou par voie sous cutanée.

● **La Tolérance générale du traitement est bonne.**

Carel JCEM 87:4111

On peut constater la survenue de maux de tête dans 1/3 des cas, des bouffées de chaleur dans moins de 10% des cas. Quelques rares signes digestifs à type de vomissement, nausée ou diarrhée sont constatés dans moins de 5 % des cas. Tous ces symptômes sont transitoires et cessent après quelques semaines soit spontanément soit avec un traitement symptomatique.

De rares cas d'allergie locale ou générale ont été constatés. Il est conseillé de pratiquer des tests de provocation cutané (Prick test). Dans la majorité des cas il s'agit d'une allergie au solvant.

● **La tolérance locale est satisfaisante.**

La douleur au point d'injection est constante au moment de l'injection, autant marquée lors des injections sous cutanées qu' avec les intramusculaires. Ces phénomènes douloureux s'estompent avec le temps. Une réaction locale à type d'érythème est constatée lors des injections sous cutanées.

VI. Traitements

2. SUIVI

Surveillance du poids et de la composition corporelle

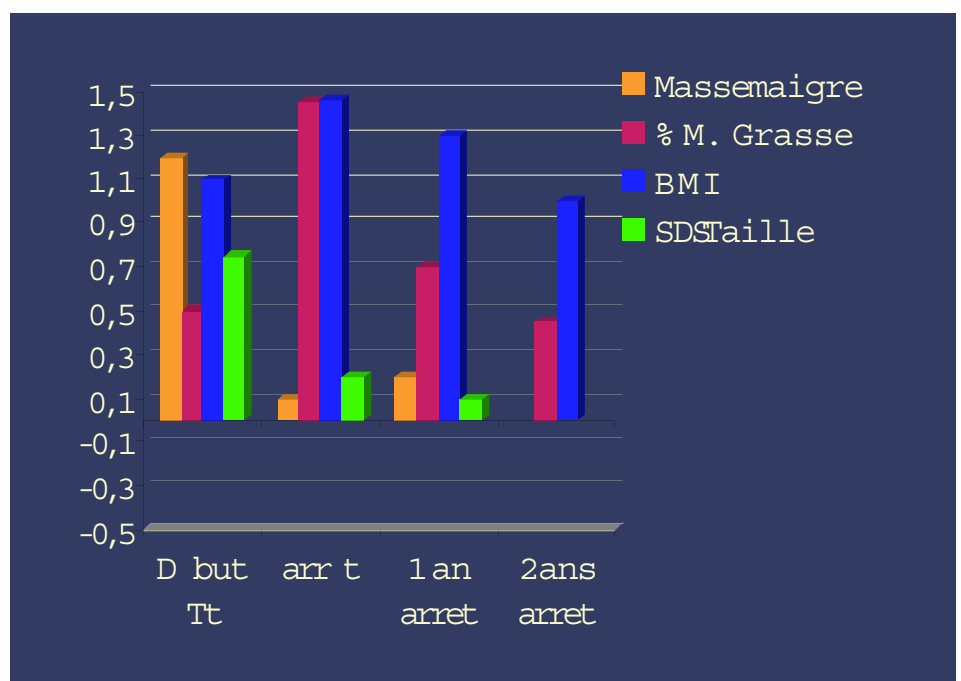
Heger JCEM 84:4583

● L'obésité ou la surcharge pondérale est un signe fréquent lors de puberté précoce. De nombreuses séries objectivent une avance pondérale avec un Z score de l'indice corporel supérieur à 1. Ce score n'est pas modifié significativement au cours du traitement et revient aux valeurs initiales après arrêt du traitement. Cette élévation du Z score est plus marquée chez les filles que chez les garçons.

Van der Sluis JCEM 87: 506

● Au cours du traitement il existe des modifications corporelles avec une diminution nette de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse qui se stabilise après l'arrêt du traitement.

Surveillance du poids et de la composition corporelle



Surveillance de la Minéralisation osseuse

● L'étude de la minéralisation osseuse nous montre que les enfants présentant une puberté précoce ont une densité osseuse (BMD ou bone mass density) plus élevée par rapport à l'âge chronologique mais plus basse que la normale si on corrèle le BMD avec l'âge osseux.

● Diverses études montrent que les différents paramètres de la densité osseuse étudiés à la taille finale se normalisent et se situent dans la moyenne.

Van der Sluis JCEM 87:506

● Il est bien connu que l'apport calcique quotidien est parfois insuffisant chez les adolescents. Antoniazzi met en évidence une amélioration de la densité osseuse dans les groupes d'enfants supplémentés par 1 g de calcium par jour.

Antoniazzi JCEM 88: 1096

● Il est donc important de vérifier par une enquête diététique que les apports calciques sont suffisants pendant la durée du traitement et pendant toute la phase pubertaire.

Pubertés Précoces non traitées, Séries historiques

*THAMDRUP- Springfield :
1961 44-63
SIGURJONSDITTIR Am J Dis
Child 1968, 115: 309*

DONNEES DE LA LITTERATURE

- TAILLES SPONTANEEES DES PUBERTES PRECOCES :

THAMDRUP :	151,3 cm, n= 26
SIGURJONSDITTIR :	152,8 cm, n = 96
TATO:	149,6 cm, n = 10

- TAILLES DEFINITIVES APRES ACETATE DE CYPROTERONE :

CHAUSSAIN :	151,7 cm, n = 30
ROCHICCIOLI :	151,2 cm, n= 10

VI. Traitements

3. ÉVOLUTION PUBERTAIRE À L'ARRÊT DU TRAITEMENT

Hegger JCEM 84: 4583

- 1 patiente sur 50 présente des métrorragies
- 9 patientes sur 50 ont des cycles irréguliers
- Les contrôles échographiques notent un volume ovarien moyen de 7 ± 4.5 ml et 20 % d'entre elles ont des volume ovarien > 10 ml
- Il n'y a pas de différence de volume ovarien en fonction de la régularité du cycle
- Dans sa série 2 patientes ont eu une grossesse et un nouveau né normaux
- 2 patientes sur 50 présentent tous les signes de PCOS mais 14 jeunes filles ont des signes isolés acné (n=6,) irrégularité menstruelle (n= 8), obésité (n= 3).

● A l'arrêt du traitement, les règles surviennent en général 1 an après, pour un âge chronologique moyen de 12 ± 1 ans. La taille moyenne des patients au moment des premiers cycles est de 150 à 152 cm.

● Hegger signale une faible proportion de troubles du cycle

● Évolution vers un Syndrome des Ovaires Polykystiques

Après une puberté précoce, l'incidence d'un syndrome des ovaires polykystiques (PCOS) peut atteindre 20 % dans certaines séries. Cette fréquence est deux fois plus élevée que dans la population générale, mais le suivi à long terme est insuffisant pour pouvoir conclure.

Tailles finales après traitement

	G / F	AC D
KLEIN	18/80	5.3 =
TATO	0/15	6 - 9
KLETTER	0/113	7.6 =
B RAUNER	0/19	7.5 =
CHAUSSAIN	0/15	5 - 8
PASQUINO	0/10	6.3 ±

DEBUT	T. FINALE (cm)	Ref
± 2.1	158.8 ± 7.6	JCEM 86:4711
	160.6 ± 5.5	
± 0.1	161.8 ± 0.7	
± 0.4	159 ± 1.1	JCEM 79:415
	159.5 ± 5.6	
± 0.4	157.1 ± 2.5	JCEM 84:449

VII. Conclusions

- Les traitements par les analogues du GnRH ont complètement modifié la prise en charge des pubertés précoces de l'enfant. Après une phase enthousiaste d'un traitement « indiqué pour tous », les indications sont actuellement bien pesées et codifiées, de même que la surveillance après l'arrêt du traitement, qui est indispensable.

- Si la prise en charge thérapeutique est actuellement bien cadrée pour ce qui concerne le suivi pubertaire, il est nécessaire de porter toute notre attention sur les conséquences possibles de la puberté précoce, en particulier surveillance du poids et de la composition corporelle avec incitation à l'activité physique et

au contrôle des apports nutritionnels, surveillance de la minéralisation osseuse avec instauration d'une supplémentation calcique précoce si nécessaire.

- La surveillance à long terme doit être proposée pour ne pas négliger le risque de survenue d'une hyperandrogénie fonctionnelle ovarienne en rapport avec le développement d'un syndrome des ovaires polykystiques.

