

# PUBERTES PRÉCOCES

V. Beauloye

## Precocious puberty

Precocious puberty (PP) is a most common condition encountered in pediatric endocrinology practice. Articles reporting on increasingly early pubertal development have recently been published in the lay press, thus resulting in numerous questions from parents regarding their children's pubertal development. PP can be defined as the onset of secondary sexual characteristics, along with accelerated growth and bone maturation, occurring earlier than usual, e.g., prior to the age of 8 years in girls and 9 in boys. PP etiologies can be divided into gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-dependent and GnRH-independent causes. GnRH-dependent PP, often referred to as central PP, is usually treated using GnRH-agonists.

## KEYWORDS

Puberty, Tanner stages, GnRH agonists

## What is already known about the topic?

The average age of the appearance of the breasts girl's is lowered in recent years. Endocrine disruptors and the increasing prevalence of obesity in pediatric age could be responsible for this phenomenon.

## What does this article bring up for us?

This article provides an update on the definition, differential diagnosis and management of precocious puberty

La puberté précoce (PP) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. C'est un problème particulièrement d'actualité puisque l'âge de début de la puberté semble s'abaisser. La PP est définie comme l'apparition de caractères sexuels secondaires s'accompagnant d'une accélération de croissance et d'une maturation osseuse, avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. Il faut distinguer la PP centrale mettant en jeu la sécrétion pulsatile de Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH), de la PP périphérique due à une sécrétion de stéroïdes sexuels par les gonades ou les surrénales. Le traitement de la PP centrale a été révolutionné par l'utilisation d'agonistes retard de la GnRH.

## Que savons-nous à ce propos ?

L'âge moyen de l'apparition des seins chez la petite fille s'est abaissé au cours de ces dernières années. Des perturbateurs endocriniens ainsi que l'augmentation de la prévalence de l'obésité en âge pédiatrique pourraient être responsable de ce phénomène.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article permet de faire le point sur la définition, le diagnostic différentiel et la prise en charge d'une puberté précoce.

## INTRODUCTION

La puberté précoce est un des motifs les plus fréquents de consultation en Endocrinologie pédiatrique et impose au clinicien une triple démarche. D'abord, il faut préciser si la puberté est réellement précoce, problème particulièrement d'actualité tant aux Etats-Unis qu'en Europe où l'âge de la puberté semble progressivement avancer. Ensuite, il faut rechercher la cause de la puberté précoce en sachant que les pubertés précoces tumorales, si elles sont rares, restent une priorité diagnostique. Enfin, il faudra savoir poser les bonnes indications du traitement par les agonistes de la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH).

## DEFINITION DE LA PUBERTE PRECOCE

La puberté est cette période de la vie où le corps se transforme conduisant à la capacité de reproduction. Elle débute en moyenne vers 11 ans chez la fille et vers 12 ans chez le garçon. Les différentes séquences de développement ont été classées en cinq stades par Tanner. Ceux-ci permettent d'apprécier où en est un jeune dans son développement et sont repris dans le tableau 1.

**Tableau 1. Les différents stades du développement selon Tanner**

Stade	Développement mammaire (M) (fille)	Pilosité pubienne (P)	Organes génitaux externes (G) (garçon)
1	Prépubère	Absence	Prépubère
2	Bourgeon mammaire Soulèvement du sein et aréole Elargissement de l'aréole	Quelques poils longs pigmentés	Pigmentation du scrotum Pas de développement de la verge Augmentation de volume du scrotum et des testicules
3	Elargissement de l'aréole et du sein (leurs contours ne sont pas distincts)	Poils noirs, bouclés, plus denses et épais, clairsemés	Allongement de la verge Progression du développement du scrotum et des testicules
4	Elargissement de l'aréole et du mamelon qui forment une saillie en avant, au-dessus du plan du sein	Poils de type adulte mais moins étendus	Allongement et élargissement de la verge Développement du gland Pigmentation plus prononcée du scrotum
5	Sein adulte Aréole et sein sur le même plan	Poils de type adulte Extension à la partie interne des cuisses	Verge et scrotum de type adulte

### Chez la fille :

- ▶ le premier signe de puberté chez la fille est l'apparition d'un développement mammaire (M2:8-13 ans). Celui-ci s'accompagne d'une accélération de croissance et d'une avance de la maturation osseuse ;
- ▶ le développement de la pilosité pubienne puis axillaire ;
- ▶ les règles surviennent en moyenne 2 ans après le début du développement mammaire (10-16 ans).

### Chez le garçon :

- ▶ le premier signe de puberté chez le garçon est l'augmentation de volume des testicules (>4 ml; 2,5 cm de long; 9-14 ans) ;
- ▶ le développement de la verge et du scrotum qui se pigmente ;
- ▶ le développement de la pilosité pubienne puis axillaire ;
- ▶ le pic de croissance survient en moyenne 2 ans après l'augmentation de volume des testicules, soit vers 14 ans (pour un volume testiculaire  $\pm$  12 ml), soit 2 ans après les filles ;
- ▶ la puberté s'accompagne chez presque 2/3 des garçons d'un gynécomastie péripubertaire ;
- ▶ la mue et la barbe n'apparaissent qu'en fin de puberté.

La puberté précoce se définit comme l'apparition d'un développement mammaire avant l'âge de 8 ans chez la fille et d'une augmentation du volume des testicules > 4

ml avant 9 ans chez le garçon (1). Cependant, il existe une évolution séculaire de l'âge de démarrage de la puberté. Plusieurs études récentes tant aux Etats-Unis qu'en Europe ont montré un abaissement d'environ 12 mois de l'âge moyen du début de puberté surtout chez les filles noires-américaines (2). Cette avance séculaire semble surtout concerner l'apparition des seins (stade II de Tanner), alors que l'âge moyen de la ménarche n'a que très peu diminué ces dernières décennies. Si les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans l'âge de début de puberté, l'abaissement rapide de celui-ci au cours de ces 25 dernières années suggère plutôt une cause environnementale comme le changement des habitudes de vie, l'obésité ou l'exposition à certains pesticides (3).

La constatation de l'avance de l'âge de démarrage pubertaire, séculaire ou ethnique, rend parfois difficile la distinction entre les formes de puberté précoce «vraie» et les formes de puberté lentement progressive, variante de la normale, ayant un simple allongement de la période pubertaire sans modification de la ménarche et amène à rappeler que le diagnostic de puberté précoce se fonde sur la triade: apparition précoce de caractères sexuels secondaires, accélération de croissance et avance de l'âge osseux. L'évolutivité des signes cliniques est aussi un facteur à prendre en compte. Il est donc important de construire la courbe de croissance, de réaliser un âge osseux et de suivre l'évolution clinique. Chez la fille, l'imprégnation oestrogénique peut être apprécié par l'aspect

de la vulve. L'échographie pelvienne, effectuée par voie abdominale, peut montrer l'aspect oestrogénisé de l'utérus et des ovaires qui ont augmenté de volume (respectivement ovaires > 2,5 cm et utérus > 4 cm) avec, pour l'utérus, un corps plus épais que le col et la présence d'une ligne de vacuité, témoin de l'épaississement de l'endomètre (4).

## ÉTIOLOGIE DES PUBERTÉS PRÉCOCES

Il faut distinguer la puberté précoce centrale mettant en jeu la sécrétion pulsatile de Gonadotropin-Releasing hormone (GnRH) due à l'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la puberté précoce périphérique due à une sécrétion de stéroïdes sexuels par les gonades ou les surrénales. L'origine centrale de la puberté précoce est démontrée par l'élévation des gonadotrophines hypophysaires de base et/ou après stimulation par la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH). C'est la réponse au test à la LHRH qui est la clé du diagnostic de puberté précoce centrale: pic de LH supérieur à 5 UI/L, un rapport pic de LH/pic de FSH > 0,66 (5).

Les formes étiologiques de la puberté précoce sont rapportées dans le tableau 2. Les pubertés précoces centrales surviennent plus souvent chez la fille que chez le garçon. Elles sont plus fréquentes chez les filles adoptées. Chez la fille, elles sont plus fréquemment idiopathiques (80% des cas) alors que les causes neurogènes sont plus souvent observées chez le garçon (60%) (1). La possibilité de découverte d'une tumeur doit conduire à pratiquer une résonance magnétique nucléaire cérébrale devant toute puberté précoce centrale.

La puberté précoce doit être distinguée de deux variantes de la normale: la prémature thélarche et la prémature adrénarche. La prémature thélarche est un développement isolé des seins chez la fille avant l'âge de 8 ans. Elle se distingue de la puberté précoce par l'absence de tout autre caractère sexuel secondaire, d'accélération de croissance et d'avance de la maturation osseuse. L'évolution va vers une non-progression et même une régression dans la majorité des cas. Elle survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans mais peut se présenter chez des filles plus âgées. La prémature adrénarche est le développement prématuré de la pilosité pubienne avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. Elle peut s'accompagner d'une discrète élévation des androgènes surrénaliens (DHEA sulfate) et d'une légère avance de la maturation osseuse. Elle semble prédisposer au syndrome des ovaires polykystiques et au syndrome métabolique (5).

## TRAITEMENT

Le traitement de la puberté précoce centrale a été révolutionné par l'utilisation d'agonistes retard de la GnRH. L'occupation prolongée des récepteurs à la LHRH par ces agonistes empêche la stimulation pulsatile par la LHRH

endogène nécessaire à la sécrétion normale des gonadotrophines hypophysaires (4).

**Tableau 2. Étiologies des pubertés précoces**

Puberté précoce centrale
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Idiopathique</li> <li>▶ Adoption internationale</li> <li>▶ Tumeurs du système nerveux central :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– hamartome hypothalamique</li> <li>– gliome du chiasma</li> <li>– astrocytome hypothalamique</li> </ul> </li> <li>▶ Atteinte du système nerveux central (non tumorale) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– kyste arachnoïdien</li> <li>– hydrocéphalie</li> <li>– post-radiothérapie</li> <li>– infections</li> <li>– traumatisme crânien</li> </ul> </li> <li>▶ Syndromes: neurofibromatose, sclérose tubéreuse, Silver-Russel</li> <li>▶ Mutation activatrice de la kisspeptin/kisspeptin receptor</li> <li>▶ Correction/traitement d'une exposition prolongée aux stéroïdes sexuels</li> </ul>
Puberté précoce périphérique : plus rare (pseudo-pubertés précoces)
<p>Chez la fille</p> <p>Sécrétion d'oestrogènes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ tumeur ovarienne, surrénale, kyste ovarien</li> <li>▶ syndrome Mac Cune Albright</li> </ul> <p>Chez le garçon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ sécrétion tumorale de hCG</li> <li>▶ sécrétion d'androgènes : testicule ou surrénale :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– tumeur surrénale</li> <li>– tumeur des cellules de Leydig</li> <li>– testotoxicose liée à une mutation activatrice du récepteur de LH (familiale)</li> </ul> </li> </ul> <p>Chez les deux sexes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ hyperplasie congénitale des surrénales</li> </ul>

*hCG : human Chorionic Gonadotrophin*

Les objectifs du traitement freinateurs visent d'une part à faire régresser ou à stabiliser les signes de développement pubertaire. Ceci est particulièrement important quand la puberté survient très en avance, créant un décalage important par rapport aux pairs dans le processus de maturation. S'il a été clairement rapporté que les jeunes filles ayant eu leur règles tôt (avant 11 ans) ont plus de comportements à risque ou délinquants, des rapports sexuels plus précoces et plus fréquents, peu d'études ont évalué l'impact psychologique et comportemental de la puberté précoce ainsi que les effets du traitement à ce niveau. D'autre part, le traitement vise à améliorer la taille, dont on sait qu'elle peut être compromise par la puberté précoce induisant une fusion précoce des cartilages de croissance. Le bénéfice du traitement sur l'amélioration du pronostic de taille a clairement été démontré chez les patientes présentant une puberté précoce avant l'âge de 6 ans (gain moyen de 9 cm). Le traitement des filles présentant une puberté au-delà de 8 ans n'est d'aucune utilité en terme d'amélioration de la taille adulte. Pour les patientes présentant une puberté entre l'âge de 6 et 8 ans, celles présentant une forme rapidement évolutive peuvent observer un gain relatif de taille après traitement (4cm) alors que celles présentant une forme lentement progressive atteignent une taille adulte normale sans traitement (4).

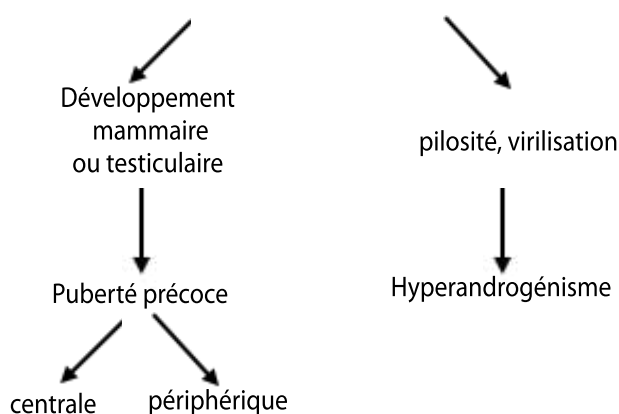
Le traitement des pubertés précoces périphériques, résistantes aux agonistes de la LHRH, vise à bloquer l'action des

stéroïdes sexuels. Différents traitements sont actuellement à l'étude en fonction de l'étiologie, utilisés seuls ou en association (inhibiteurs de l'aromatase et/ou des récepteurs aux oestrogènes, antiandrogènes) (5).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Signes pubertaires précoces (<8 ans filles; <9 ans garçons)

- ▶ Signe isolé avec une vitesse de croissance et un âge osseux normaux: revoir après 6 mois
- ▶ Signes associés à une accélération vitesse de croissance et une avance de l'âge osseux:



## RÉFÉRENCES

1. Lingtart A, Lahlou N, Adamsbaum C, Roger M, Carel JC. Pubertés précoces. In : *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 10-033-C-10, Elsevier Masson SAS, Paris, 2012.
2. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(4): 137-145.
3. Parent AS, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, Jung H, Ojeda SR, Bourguignon JP. Early Onset of Puberty: Tracking Genetic and Environmental Factors. *Horm Res Paediatr* 2005; 64 (suppl 2): 41-47.
4. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics* 2009; 123 (3): e752-e762.
5. Fuqua JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): 2198-2207.

## Correspondance

**Pr. VÉRONIQUE BEAULOYE**  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Unité d'endocrinologie pédiatrique  
 Université Catholique de Louvain  
 B-1200 Bruxelles