PUBERTE PRECOCE

MG Joseph, 43 rue Condorcet , 33300 Bordeaux

- La puberté:

  activation de l'axe hypothalamo –hypophyso –gonadique

  sécrétion pulsatile de GnRH,

  sous l'influence de facteurs neuro endocriniens, génétiques , nutritionnels , environnementaux.

Puberté précoce
critères de Dg clinique

Le début pubertaire est marqué par

Développement mammaire chez la fille (Tanner stade 2, inspection et palpation).

Augmentation **volume testiculaire** chez le garçon: > 4 ml ou longueur > 25 mm

Augmentation de VC

Pilosité pubienne et / ou axillaire

P Précoce si **avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez les garçons**

entre 8 et 9 ans cz les filles , 9 et 11 ans chez garçons : puberté avancée

QUESTIONS

- Est-ce que cette puberté survient réellement **en dehors des limites d' âge normal ?**

- Quel en est le **mécanisme** ? Et y a-t-il un risque de **pathologie organique** sous jacente ?

- A-t-elle un **caractère évolutif** , et peut elle interférer négativement avec le développement physique et / ou psychique de l'enfant ?

- **Risques**: réduction de taille adulte, survenue précoce des règles, troubles comportementaux

Etude princeps: Marshall et Tanner , 1969

192 filles blanches , britanniques, vues tous les 3 mois , entre les âges de 8 à 18 ans

Stade S2 atteint à 11,15+/- 1,1 ans

P2 **à 11,7** +/- 1,2 ans

1ers signes pubertaires entre 8,5 et 13 ans chez 95% des filles

Chez 95 >% des garçons : 9,5 à 13,5 ans

Définition PP : s pubertaires avant 8 ans cz filles

9 ans cz garçons

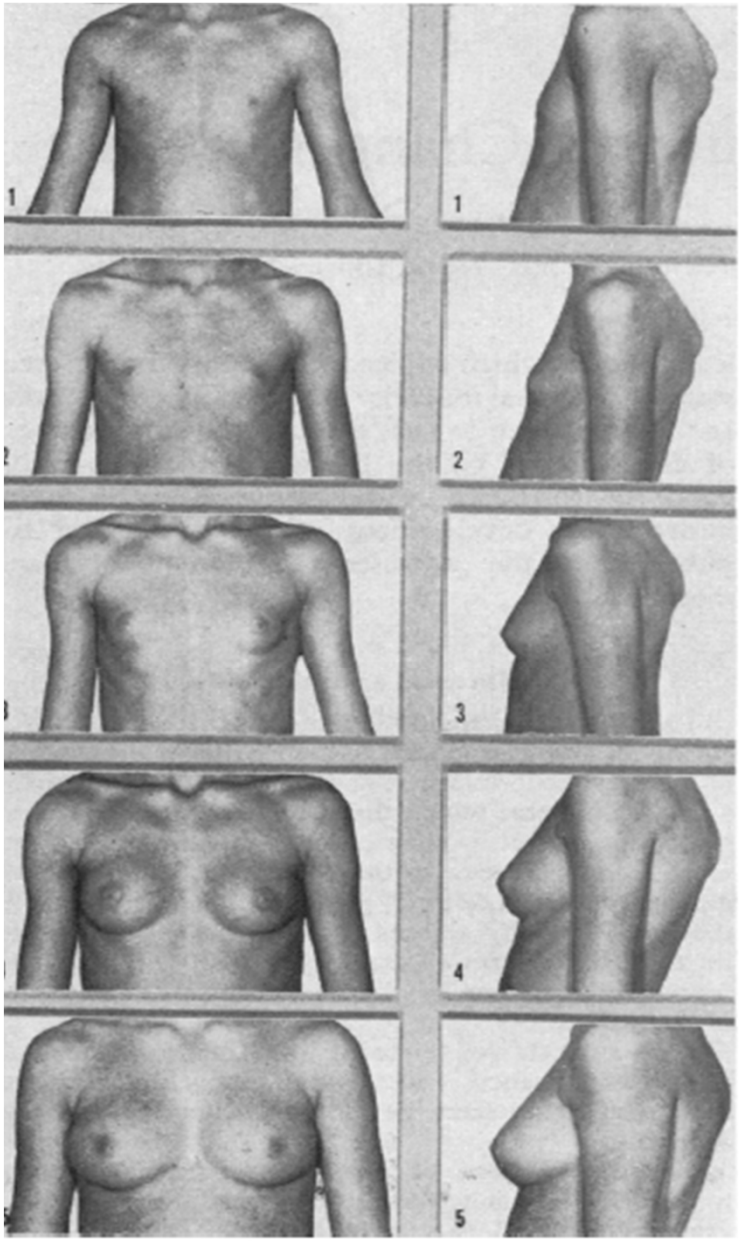


FIG. 1.—*Standards for breast ratings.* (*From Tanner, 1969.*)

Avance de l'âge pubertaire dans différentes populations au cours des dernières décennies ?

- Herman-Giddens(1997): 17000 filles entre 3 et 12 ans , examinées par 250 pédiatres (photos) aux USA:

  <u>Age moyen stade S2/ P2:</u>

  S2 : **9,9**+/-1,8 ans chez blanches; P2: 10,5+/-1,6

  8,8 +/-1,9 ans chez afro américaines; P2: 8,7+/- 2

15,4% des AA et **5%** des blanches sont **S2 entre 7 et 8 ans**

Ménarches : **12,8 ans** cz blanches: stable depuis 45 ans

12,16 ans cz AA (12,5 ds années 60)

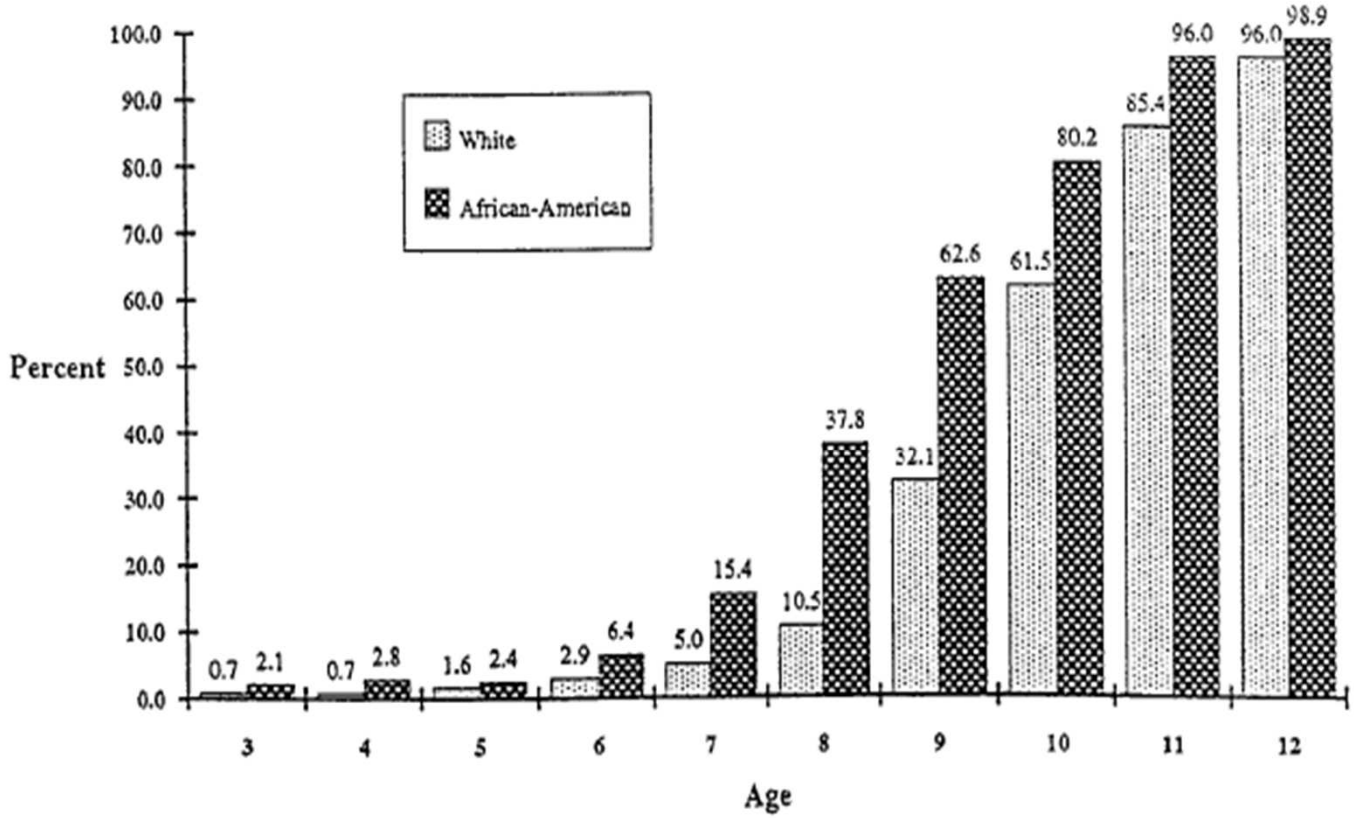


Fig 1. Prevalence of breast development at Tanner stage 2 or greater by age and race (Cochran-Mantel-Haenszel $\chi^2 = 168.6$, df = 1, $P < .001$; Breslow-Day $\chi^2 = 10.7$, df = 9, $P = .300$).

Herman-Giddens, Pediatrics 1997

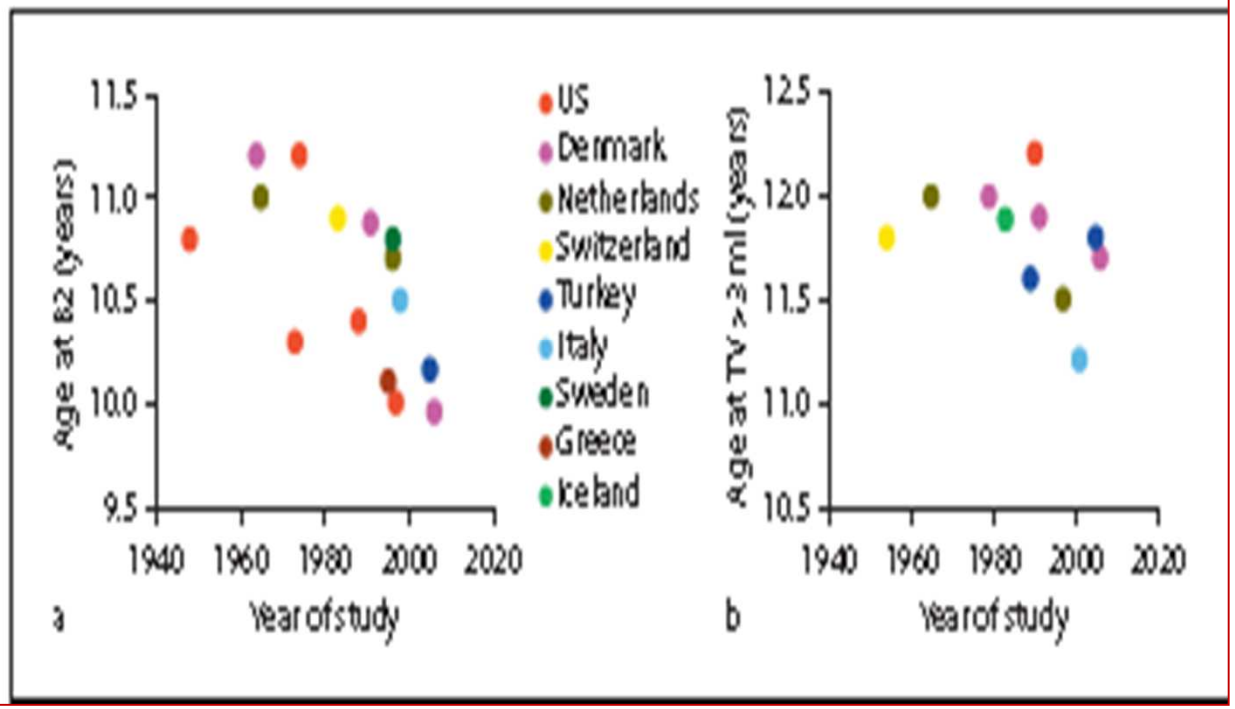


Fig. 2. Secular changes in age at onset of breast stage 2 (B2; **a**) and of testicular volume of more than 3 ml (TV >3 ml; **b**) during the last 60 years.

Recent secular trends in pubertal timing, K Sorensen, Horm Res paediatr 2012

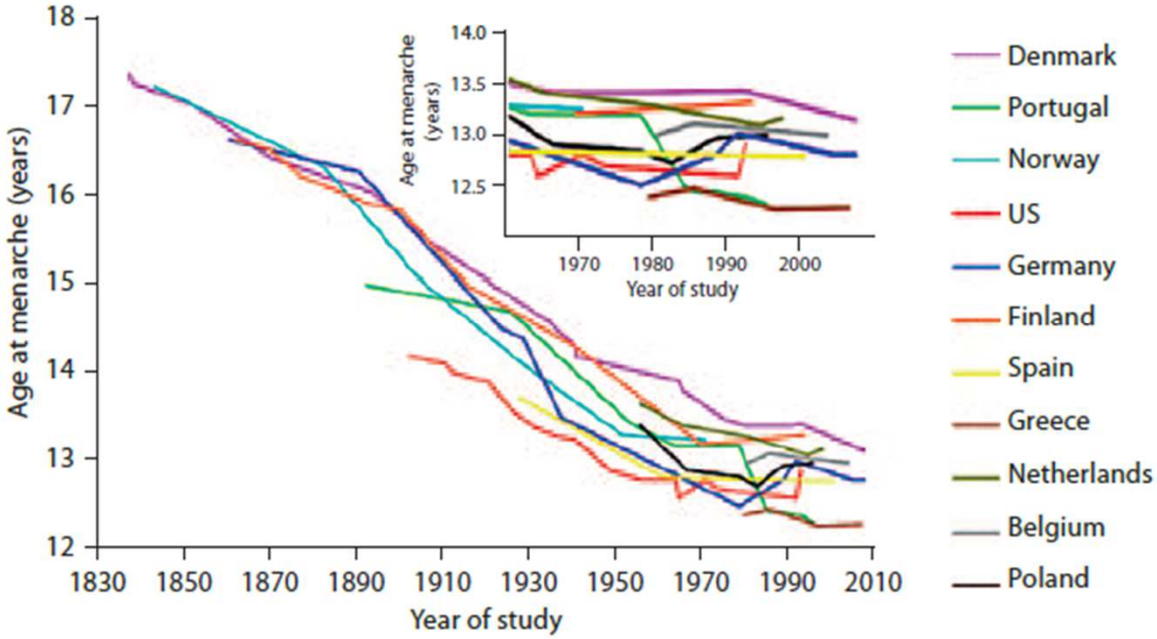


Fig. 1. Secular trend in age at menarche according to the first year of data collection. **Inset** shows the past 50 years in which the secular trend in age at menarche seems to have ceased.

Recent secular trends in pubertal timing, K Sorensen, Horm Res paediatr 2012

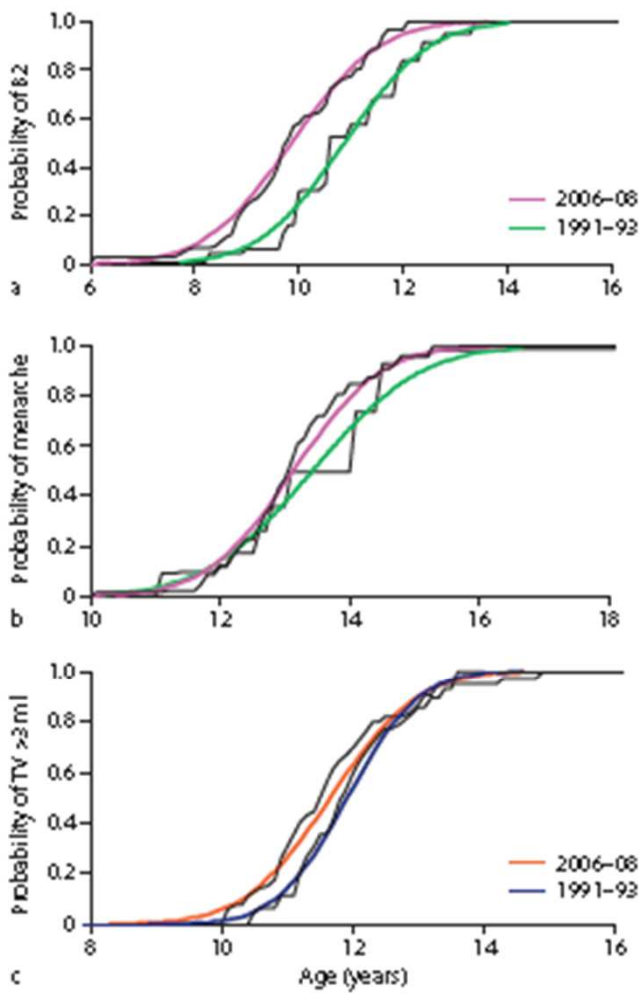


Fig. 3. Data on age at puberty in healthy girls and boys collected in the Copenhagen area in two periods: 1991–1993 and 2006–2008. Probability of attainment of breast stage B2 (or more) assessed by visual inspection and breast palpation (**a**), menarche by the status quo (yes/no) method (**b**), and attainment of testicular volume above 3 ml by use of Prader's orchidometer (**c**) according to chronological age. Thin black lines represent the raw turn-bull estimates. The 1991–1993 cohort is presented in green and blue and the 2006–2008 cohort in purple and orange in girls and boys, respectively. Modified with permission [10, 12].

Faut il modifier les âges de définition de la puberté précoce ?

LWPES 1999: recommande exploration des PP pour âge < 7 ans chez les blanches et 6 ans chez AA.

Controverse :

Risque de méconnaitre des PP d'évolution rapide entre 6 et 8 ans .

Risque de méconnaitre une pathologie du SNC sous jacente

☞ **En Europe , les critères de définition des PP restent inchangés: avant 8 ans chez la fille , et 9 ans chez le garçon.**

EPIDEMIOLOGIE

- Prévalence **10 fois + filles / garçons** :
  - 0,2% des filles (1/500) étude Danoise sur période de 9 ans
  - 0,05 % des garçons

  Incidence entre 1993 et 2001 (Teilmann, Pediatrics 2005)
  - Filles : 0,5/ 10 000 avant 2 ans ;
  - 8 / 10 000 entre 5 et 8 ans
  - Garçons : 1/ 10 000

DIAGNOSTIC POSITIF

- Coter la puberté
- Histoire familiale : tailles parentales , âge de début pubertaire , des ménarches .
- Examen vulvaire: développement des lèvres ? Sécrétions?
- Documenter la vitesse de croissance : augmentation ?
- ex clinique complet :
  poids : IMC,
  s d'orientation étiologique ? : taches cutanées (NF, MCA), céphalées , palp abdominale …

Examens complémentaires

- **Age osseux** > âge statural > âge chronologique
- peut être utilisé pour prédiction de taille adulte (Bailey et Pineau)
- élément de surveillance ++ lors du tt
- **Echographie pelvienne**:
  - Longueur utérine > **35 mms**
  - Augmentation du volume du corps utérin, rapport **Corps / col > 1**
  - Echo endomètre : **ligne endocavitaire**(100% spécificité, sensibilité 42 à 87 %)
  - Volume ovarien augmenté. Permet d'éliminer une cause périphérique : tumeur ovarienne

  Echographie testiculaire

Dosages biologiques

de base : **OII peu contributif** (trop variable), significatif si > 10 pg/ml

- **Testostérone** > 0,5 ng /ml
- **LH** de base prépubère <0,1u/l , mais 50% des filles Tanner II ont un taux de base <0,1 u/l.
- LH de base > 0,3u/l assez spécifique
- **Test LH-RH**:

Evocateur de PPC évolutive si **pic LH > 5 u/l** et /ou **rapport LH / FSH > 0,66**

PP périphérique si LH et FSH non stimulables

Diagnostic différentiel

1/ **adipomastie**: pas de glande palpée. Mais une fille obèse peut avoir une adipomastie associée à un vrai développement mammaire

2/ **thélarche précoce** : développement mammaire isolé.

survient le plus souvent dans les 2 premières années, VC stable, pas de pilosité ni de s de stimulation vulvaire, pas d'avance d'AO

Echographie : utérus et ovaires prépubères

Test LH RH : FSH seule stimulée, LH non ou peu stimulable

Diagnostic différentiel 2

- **<u>Pubarche précoce</u>** : pilosité sexuelle isolée, +/- acné, VC augmente, avance AO.
- Si l'avance d'AO est importante, une vraie PP peut se surajouter à l'adrénarche.
- Chez le garçon: évoquer cause surrénalienne devant s pubertaires, sans augmentation du volume testiculaire
- faire test ACTH et LH RH , androgènes surrénaliens : forme non classique d'HCS ??, échographie surrénalienne

Diagnostic étiologique

- **PPCentrale: + de 90 % des cas**
- Fille : **idiopathique 8/10**.

Anomalies du SNC ds 18 % cas , 9% révélées par la PP

Garçon : 40% anomalies du SNC

IRM cérébrale: toujours

Pas de critères déterminants permettant de se passer de cet examen

PP centrale

sans lésion du SNC	**Idiopathique ++** **Histoire familiale : causes génétiques ? Mutations gène MKRN3 (5/15 familles CPP), Kiss 1 et Kispeptine**
	surpoids, obésité (rôle insuline ?)
	Adoption internationale
	Role de pertubateurs endocriniens ?

Risque élevé de PP après adoption internationale

- âge M des règles aux USA cz 100 000 enfts adoptés: 10,5+/- 2,6 ans

- étude française : fréquence + élevée cz filles : 44% des filles ; 8
- % des garçons . Influence géographique : Afrique et Amérique Latine , plus que l'Asie . Risque majoré si adoption tardive > 5ans . Etat nutritionnel antérieur.

- Etude Danoise (Jensen , jcem 1992): activation hypophyso gonadique cz filles adoptées prépubères / controles :

  FSH , Oestradiol, % de LH mesurable + élevés

  SHBG ↓

  volume utérin + élevé cz filles adoptées

Influence de l'adoption et immigration dans les PP (JCEM 2010)

- Étude observationnelle en Espagne 1997 → 2009

incidence cz adoptés: 150/ 1 Million vs 5,6 / 1 million ds population contrôle , soit RR 27,82 cz enfant adoptés

RR selon le sexe: 24,8 cz filles , 35,8 chez garçons

RR selon le pays : 18,2 si adoption nationale

30,3 si adoption internationale

Enfants immigrés vivant dans leur famille, incidence 16,5 / 1 million , et RR de 1,55

Rôle des perturbateurs endocriniens

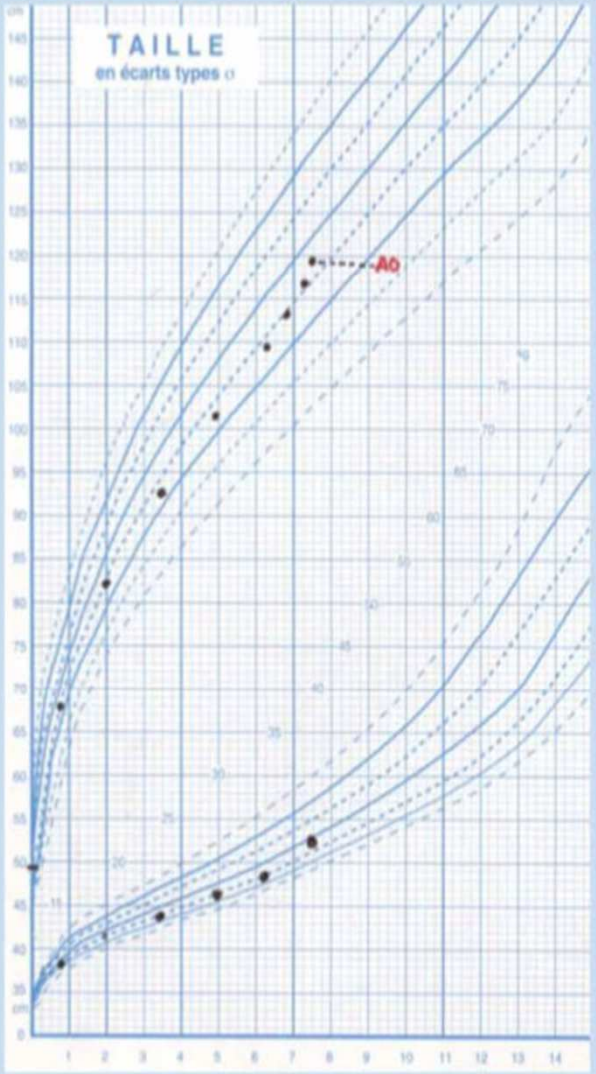
- Composés naturels : phytooestrogènes (Genisteine) ou chimiques : BPA, dioxine , DDE
- Bcp d'expériences cz animaux : Genisteine et BPA suppriment inhibition et sont activateurs de l'axe GnRh.
- Dioxine : effet inverse: inhibiteur à tous les niveaux

- Chez l'Homme :
- Isoflavone sérique↑chez filles coréennes avec CPP
- Etude Belge (Bourguignon , 2001) : screening de 8 pesticides organochlorés chez enfants avec CPP: présence de DDE cz enfts adoptés ou immigrés d'origine étrangère / niveaux indétectables cz enfants d'origine belge avec CPP

PP centrale avec lésions du SNC

Hamartome hypothalamique	Possible association avec crises gélastiques, crises convulsives	**Masse plancher du V3, isointense, sans rehaussement**
Autres tumeurs hypothalamiques: gliomes voies optiques , astrocytomes, épendymomes, pinéalomes, germinomes	Possibles s neuro endocriniens associés ? Neurofibromatose ? Taches cutanées café au lait , neurofibromes , nodules de Lisch	**Masse touchant voies optiques / hypothalamus/ tige pituitaire** **Dosage B Hcg**
Malformations de la région hypoth/ hypophysaire Kystes arachnoidiens Hydrocéphalie , dysplasie septo-optique, méningocèle	Macrocranie Déficit neurodéveloppemental Troubles visuels , nystagmus, obésité, troubles endocriniens	**Dg imagerie** **Possible hyperprolactinémie , hypernatrémie , déficit GH**

Cas n°1. Garçon de 7,5 ans qui consulte pour une pilosité précoce.



Pilosité P2, A1

Testicules : 32 mm

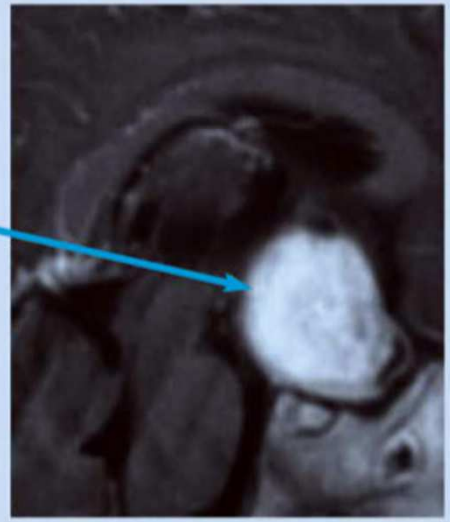
Âge osseux : 9 ans ½

Vitesse de croissance ↑

Testostérone : 3,2 nmol/l

À noter : plusieurs taches café au lait

Gliome du chiasma dans le cadre d'une neurofibromatose



PP Centrale avec lésion du SNC

Séquelles d'irradiation cérébrale, traumatisme cranio encéphalique, infection, souffrance néonatale	Histoire des atcd : tumeur cérébrale opérée, irradiée , leucémie avec irradiation corporelle pour greffe suivi endocrinien doit être systématique , car PP attendue	**Atteinte d'autres lignées : Gh , corticotrope ,**

PP Périphérique

Test LH RH plat

oestradiol ↑, testostérone ↑

dosage androgènes surrénaliens , test acth

Marqueurs tumoraux :

B HCG , α Foeto protéine

Diagnostic imagerie : échographie pelvienne
échographie testiculaire
IRM

PP Périphérique

Tumeur ovarienne de la granulosa	**PP d'évolution rapide , masse pfois palpable , douleur**	**Dg échographique ou scan TT chirurgical**
Kyste ovarien sécrétant : isolé ou Mac Cune Albright	**Triade:** PP par autonomie gonadique , tache cutanée effrangée, dysplasie fibreuse des os , éventuelles autres atteintes endocriniennes	Dg échographique Recherche mutation activatrice de prot Gs α ds sg et liquide de ponction

A
B

Figure 2. Anteroposterior X-ray of the proximal portion of the tibia, demonstrating important bone dysplasia.

PP Périphérique

Production d'androgènes surrénaliens chez le garçon	Testicules petits HCS Tumeur surrénalienne	Dosages hormonaux , 17 OHP, échographie , scanner, dg moléculaire
Tumeurs à HCG (garçons)	peut être d'origine hépatique , médiastinale , hypothalamique parfois associée à Klinefelter	dosage HCG scanner / IRM
testotoxicose	Garçon jeune 2 à 5 ans formes familiales (sporadique ou AD) Dg d'élimination	Recherche mut activatrice récepteur LH
Exposition à des stéroides exogènes	Topiques préparation andro ou oestrogéniques	

TRAITEMENT

Buts :

- Préserver la taille adulte
- Retarder âge des ménarches
- Remédier à l'incapacité mentale / physique à s'adapter aux changements pubertaires . Difficultés comportementales, psychologiques

- Si possible après période d'observation de 3 à 6 mois : évolutivité ? Changement de stade de Tanner, avance AO > 1an , VC > 6 cm / an

PUBERTE AVANCEE / TRAITEMENT ??

- Etude française (C Bouvatier 1999):

Pas de bénéfice sur taille finale , comparable ds 2 grpes traité/ non traité

T finale proche T cible

petits effectifs

Eviter survenue ménarches avant 10/ 11 ans

Décision au cas par cas

TABLE 3 Depot GnRHa Formulations[42,47,48]

Depot Preparation	Brand Name	Starting Dose
Goserelin	Zoladex LA	3.6 mg every month or 10.8 mg every 3 mo
Buserelin	Suprefact depot	6.3 mg every 2 mo
Leuprolide	Enantone or Lupron-depot	3.75 mg every month or 11.25 mg every 3 mo
	Prostap SR	3.75 mg every month
	Lupron depot PED	7.5, 11.25, or 15 mg every month (0.2–0.3 mg/kg per mo) or 11.25 mg every 3 mo[a]
Triptorelin	Decapeptyl, Gonapeptyl	3 or 3.75 mg every month or 11.25 mg every 3 mo
Histrelin	Supprelin LA	50 mg implant every year

[a] No data are available on the use of the 22.5-mg 3-month depot in children.

JC Carel, conférence de consensus , pediatrics 2009

TABLE 1 Characteristics of GnRHas

	Rapid Acting	Monthly Depot	3-mo Depot	12-mo Implant
Dosing	3–4 times daily (intranasal) or every day (subcutaneous)	Every 28 d	Every 90 d	Every year
Peak serum concentrations	10–45 min	4 h	4–8 h	1 mo
Onset of therapeutic suppression	2–4 wk	1 mo	1 mo	1 mo
Advantage	Quick on/off	Dosing and efficacy well studied	Fewer injections and fewer compliance concerns	No injections needed
Disadvantage	Multiple daily doses needed/ compliance very difficult	Painful injections/suboptimal compliance	Painful injection	Requires surgical procedure for insertion and removal

SURVEILLANCE

- Clinique: 4 à 6 mois .
- Effets secondaires possibles : céphalées, bouffées de chaleur, douleurs à l'injection , abcès froid , augmentation de l'appétit, effet sur densité osseuse .

  Taille, s pubertaires

Age osseux ++: se rapproche de l'âge chronologique

Rarement : écho pelvienne

Si besoin , dosages biologiques : Testostérone , LH, O II

BENEFICES

- gain de taille :
- **Filles < 6 ans : M 9 à 10 cms / taille prédite**

  Entre 6 et 8 ans : groupe hétérogène

  M de **4,5**+/- 5,8 à **7,2**+/-5,3 cms

  relation + entre durée tt / Taille adulte

  inverse: âge début pubertaire ou tt / T adulte

Garçons : données insuffisantes

Difficultés psychologiques / comportementales: données non concluantes

BENEFICES 2

- Maximum de gain de taille adulte observé pour **arrêt à AC proche de 11 ans et pour AO de 12 ans**

- Comparaison de doses mensuelles : 3,75 ou 7,5 mg vs 11,25 mg trimestrielle:
  - LH stimulée plus forte ds 3e groupe
  - Mais pas de ≠ clinique , ou oestradiol, ou AO

Table 3. Outcome results at final height of the CPP patients treated with GnRHa alone and GnRHa plus GH

Outcome	GnRHa alone (n=59)	GnRHa plus GH (n=23)	*P*-value
MPH (cm)	159.9±3.52	158.1±3.31	0.03
PAH at start (cm)	156.6±3.96	154.6±2.55	0.03
AH (cm)	160.4±4.23	159.3±5.33	0.34
AH SDS	0.4±0.80	0.0±1.02	0.34
Gain of height SDS	1.0±0.91	1.2±0.93	0.44
AH–MPH (cm)	0.5±4.11	1.2±5.47	0.53
AH–PAH at start (cm)	3.8±4.03	4.7±5.06	0.43

Values are presented as mean±standard deviation.
CPP, central precocious puberty; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist; GH, growth hormone; MPH, midparental height; PAH, predicted adult height; AH, adult height; SDS, standard deviation score; AH–MPH, difference between AH and MPH; AH–PAH at start, difference between AH and initial PAH.

Mo Kyung Jung , Ann ped endoc metab 2014

Table 5. Time of menarche and height increment after cessation of GnRHa

Variable	Mean±SD (range)
CA at end of GnRHa (yr)	10.7±0.70 (8.0–12.1)
BA at end of GnRHa (yr)	11.9±0.51 (9.0–12.8)
CA at menarche (yr)	11.6±0.90 (9.5–13.2)
BA at menarche (yr)	12.6±0.59 (11.0–14.0)
Duration from cessation of GnRHa to menarche (yr)	1.0±0.61 (0.0–2.4)
Height increment from cessation of GnRHa to menarche (cm)	5.9±3.65 (0.0–14.3)
Height increment after menarche (cm)	7.1±2.25 (1.0–9.0)

GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist; CA, chronological age; BA, bone age.

Mo Kyung Jung , Ann ped endoc metab 2014

A LONG TERME

- Neely: 49 femmes ttées 3,5 ans en M
- 20 ont répondu: 80% cycles nx, 12 grossesses cz 7 femmes . Pas ≠ population générale.

- Magiakou: suivi de 47 femmes avec CPP, 33 traitées , 14 non traitées :

Pas de ≠ pour: irrégularités menstruelles , dysménorrhées, nombre et devenir des grossesses.

PCOS ? Prévalence de **32 %** ds population de 46 femmes traitées pour CPP . Pas de groupe contrôle . Pas de fcteurs prédictifs

Etude NIH : prévalence de **21 %**