

PUBERTE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

« expliquer les étapes du développement pubertaire normal,
physique et psychologique »

« diagnostiquer une avance ou un retard pubertaire »

Pr Régis Coutant, Département de Pédiatrie

DEFINITION

La puberté correspond à la maturation rapide de la fonction hypothalamo-hypophyso-gonadique, aboutissant au développement complet des caractères sexuels, à l'acquisition de la taille définitive, de la fonction de reproduction, et de la fertilité. L'adolescence s'associe également à des modifications psychologiques et affectives profondes, au début des comportements sociaux et sexuels des adultes.

Cette série de changements étalée sur plusieurs années se caractérise sur le plan auxologique par une poussée de croissance étroitement contemporaine de l'apparition des caractères sexuels secondaires. Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (stade prépubère) à 5 (stade adulte) selon la classification de Tanner.

La maturation pubertaire est contrôlée par des facteurs neuroendocriniens et endocriniens. Le déclenchement de la puberté est caractérisé par la réactivation de la fonction gonadotrope après la période de quiescence de cette fonction en post natal et tout au long de l'enfance : la sécrétion pulsatile de LH-RH va entraîner une sécrétion accrue et pulsatile de LH et FSH, aboutissant à une augmentation de la production de stéroïdes gonadiques (testostérone chez le garçon, oestradiol chez la fille).

LE DEVELOPPEMENT DES CARACTERES SEXUELS

Chez la fille

Les premières manifestations pubertaires sont le **développement des glandes mammaires**. La poussée mammaire se produit en moyenne à partir de 10,5 / 11 ans (limites physiologiques 8 à 13 ans, incluant 95% des filles), pour atteindre le stade adulte 4 ans plus tard. L'âge de démarrage pubertaire est moins bien corrélé à l'âge civil (puisque'il se produit physiologiquement dans un intervalle large qui va de 8 à 13 ans), qu'à l'**âge osseux**. Celui ci est un repère quantifiable de la maturation globale de l'organisme. La détermination de l'âge osseux s'effectue à l'aide d'atlas radiologiques (le plus utilisé est celui de Greulich et Pyle obtenu à partir d'une radiographie du poignet et de la main gauche). Le début de la puberté se situe pour un âge osseux de 11 ans (10 à 12 ans) chez la fille, correspondant grossièrement à l'apparition du sésamoïde du pouce.

La pilosité de la région pubienne débute le plus souvent 6 mois après la glande mammaire. Elle peut parfois précéder ou être synchrone du développement mammaire. En 2-3 ans la pilosité pubienne prend un aspect d'adulte en forme de triangle à base supérieure horizontale.

La pilosité axillaire apparaît en moyenne 12 à 18 mois plus tard. Elle évolue en 2-3 ans.

La vulve se modifie dans son aspect et son orientation :

*Horizontalization de la vulve qui passe de la position verticale, regardant en avant chez l'enfant impubère à la position horizontale, regardant en bas en fin de puberté.

*Hypertrophie des petites lèvres, accentuation des grandes lèvres et augmentation discrète du clitoris. La vulve devient sécrétante et humide avec apparition de leucorrhées plus ou moins abondantes.

Les premières règles (ménarche) apparaissent en moyenne autour de 13 ans, 2-2,5 ans après l'apparition des premiers signes pubertaires (au maximum 4 ans après le début pubertaire). Leur date de survenue est considérée comme physiologique entre 10 et 16 ans. Les premières règles apparaissent après le pic de croissance pubertaire, durant la phase de décélération de la vitesse de croissance. Chez certaines filles les règles peuvent apparaître en début de puberté. Les hémorragies ne sont pas cycliques d'emblée, le devenant au bout de 18 -24 mois, quand les cycles seront devenus ovulatoires.

Chez le garçon

Le premier signe de puberté est **l'augmentation de volume testiculaire**. Il se produit en moyenne vers l'âge de 12-13 ans (limites physiologiques 9 ans à 14 ans, incluant 95% des garçons). Le volume testiculaire devient égal ou supérieur à 4 ml ou si on mesure la plus grande longueur, celle-ci atteint ou dépasse 2,5 cm. Le début de la puberté se situe pour **un âge osseux** de 13 ans (12 à 14 ans) chez le garçon, correspondant grossièrement à l'apparition du sésamoïde du pouce.

La pilosité pubienne apparaît entre 0-6 mois après le début du développement testiculaire. Elle évolue en 2-3 ans.

L'augmentation de la verge au-delà de 5 - 6 cm débute un peu plus tard vers l'âge de 13 ans, un an après l'augmentation de volume testiculaire.

La pilosité axillaire est comme chez la fille plus tardive, 12 à 18 mois après l'augmentation de volume testiculaire. La pilosité faciale est encore plus tardive, de même que la pilosité corporelle, inconstante et variable, et que la modification de la voix.

Chez 30 % des garçons apparaît en milieu de puberté une discrète **gynécomastie** bilatérale qui régressera en quelques mois dans la quasi-totalité des cas.

Tableau 1 : La pilosité pubienne (garçon et fille) selon Tanner

- P1 Absence de pilosité.
- P2 Quelques poils longs sur le pubis.
- P3 Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse.
- P4 Pilosité pubienne fournie.
- P5 La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon.

Tableau 2 : Le développement mammaire selon Tanner.

- S1 Absence de développement mammaire.
- S2 Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole.
- S3 La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
- S4 Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous mammaire). Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande.
- S5 Aspect adulte. Disparition de la saillie de l'aréole.

Tableau 3 : Le développement des organes génitaux externes du garçon selon Tanner

- G1 Testicules et verge de taille infantile.
- G2 Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L 25 à 30 mm)
- G3 Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L 30-40 mm) Accroissement de la verge.
- G4 Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L 40-50 mm) et de la verge
- G5 Morphologie adulte.

Figure 1 : développement de la pilosité pubienne (fille)

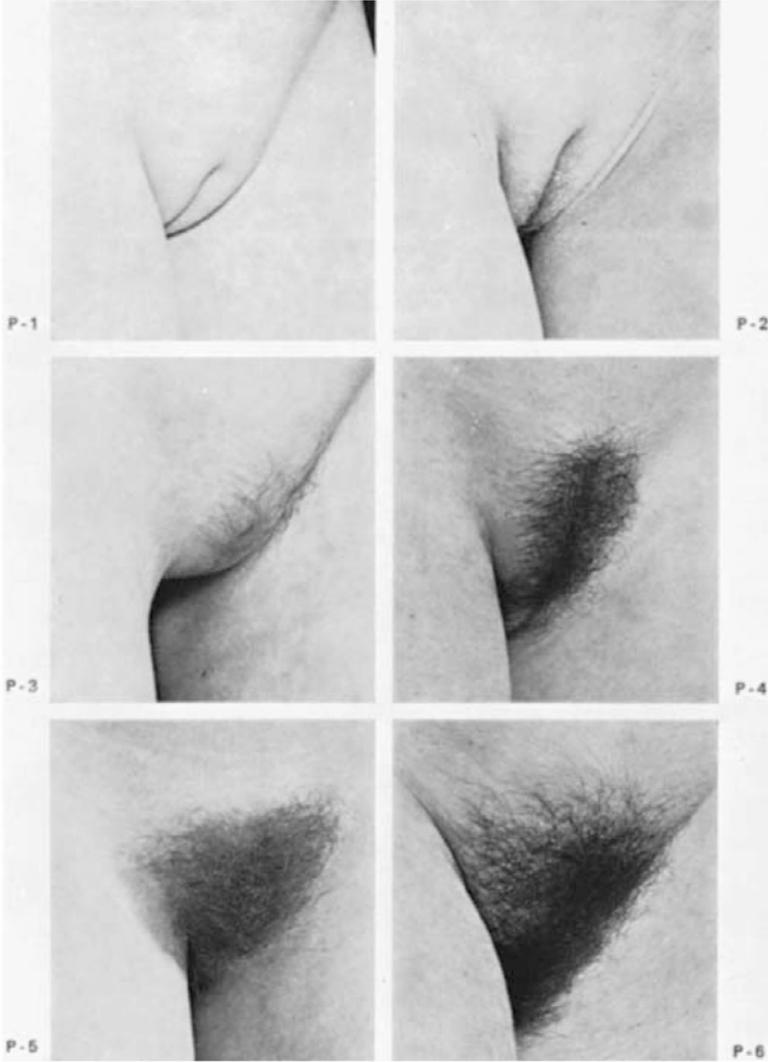


Figure 2 : développement mammaire (fille)

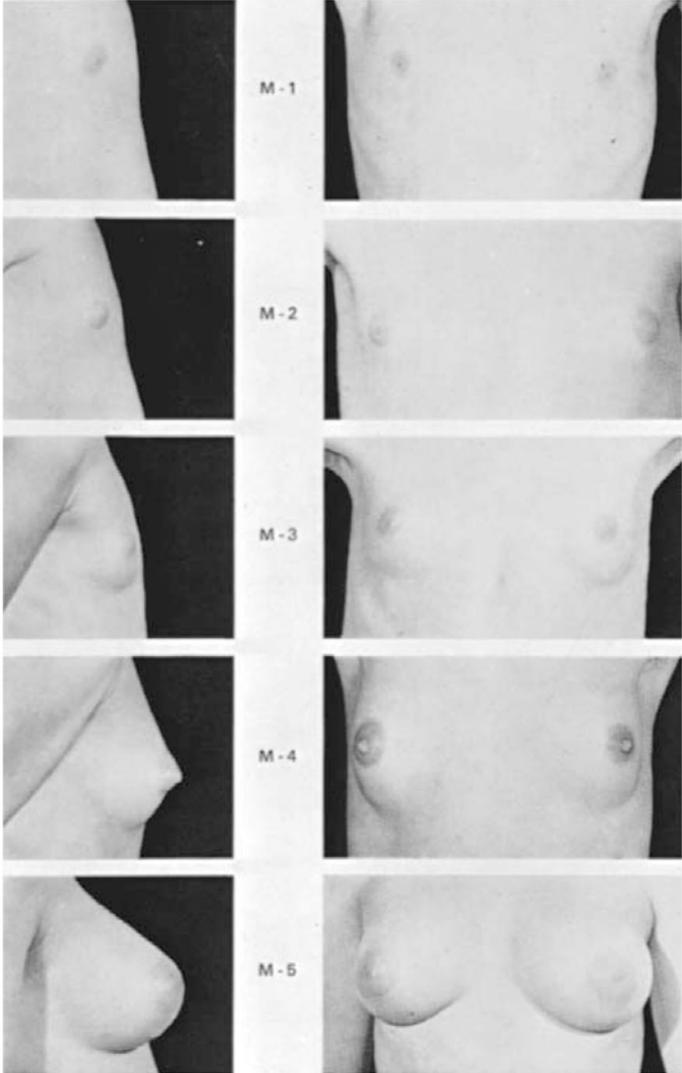
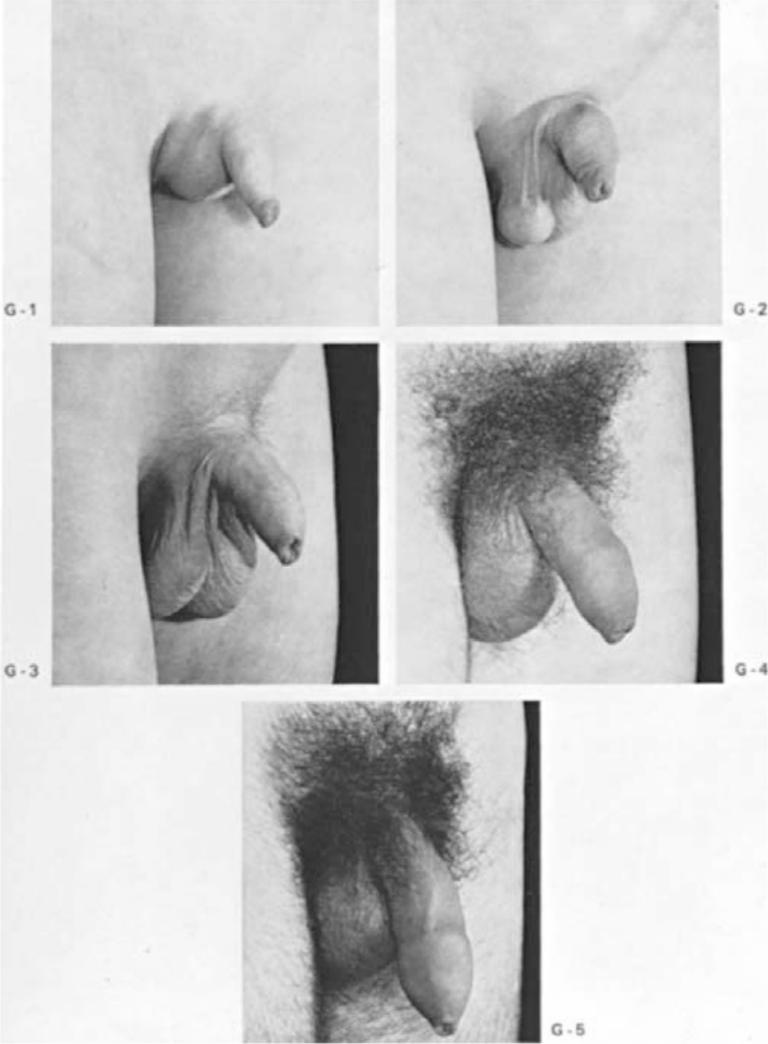


Figure 3 : développement des organes génitaux externes (garçon)



LA POUSSEE DE CROISSANCE PUBERTAIRE

Chez la fille

Le démarrage de la croissance pubertaire est chez la fille synchrone des premiers signes pubertaires vers 10,5 ans.

La vitesse de croissance s'accélère, passe de 5 cm/an avant la puberté à un maximum de 8 cm/an vers l'âge de 12 ans (extrêmes de 10 à 14 ans).

La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de 140 cm. La croissance pubertaire totale moyenne est de 23-25 cm.

La taille finale est atteinte autour de 16 ans et se situe en France à 163 cm en moyenne.

Chez le garçon

Le démarrage de la croissance pubertaire est chez le garçon retardé d'environ un an par rapport aux premiers signes pubertaires. Il se situe vers 13 ans.

La vitesse de croissance s'accélère passe de 5 cm / an avant la puberté à un maximum de 10 cm / an vers l'âge de 14 ans (extrêmes de 12 à 16 ans).

La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de 150 cm. La croissance pubertaire totale moyenne est de 25-28 cm.

La taille finale est atteinte autour de 18 ans et se situe en France à 175 cm en moyenne.

Dans les deux sexes

* Le gain statural pubertaire dépend en partie de l'âge de démarrage pubertaire : il est d'autant plus élevé que la puberté démarre tôt. Mais l'âge de démarrage de la puberté ne modifie pas de façon importante la taille finale, à condition que la puberté démarre dans les limites physiologiques.

A RETENIR

- La puberté correspond à la maturation rapide de la fonction hypothalamo-hypophysio-gonadique, aboutissant au développement complet des caractères sexuels, à l'acquisition de la taille définitive, de la fonction de reproduction, et de la fertilité. L'adolescence s'associe également à des modifications psychologiques et affectives profondes, au début des comportements sociaux et sexuels des adultes.
- La puberté est cotée selon les stades de Tanner, du stade 1 (impubère), au stade 5 (puberté achevée). Chez la fille, sont cotés le développement mammaire (S1 à S5), la pilosité pubienne (P1 à P5), axillaire (A1 à A5), et l'existence de règles (R0 ou R1). Chez le garçon, sont cotés la taille des testicules (L x l, ou volume), la taille de la verge (L x l), la pilosité pubienne (P1 à P5) et axillaire (A1 à A5).
- **Chez la fille**, la première manifestation de puberté correspond à la poussée mammaire, en moyenne à partir de 10,5 / 11 ans (limites physiologiques 8 à 13 ans, incluant 95% des filles), pour un âge osseux de 11 ans (sésamoïde du pouce).
- **Chez le garçon**, la première manifestation de puberté correspond à l'augmentation de volume des testicules (> 4 ml, ou L < 25 mm), à partir de 12-13 ans (limites physiologiques 9 ans à 14 ans, incluant 95% des garçons), pour un âge osseux de 13 ans (sésamoïde du pouce).
- Dans les 2 sexes, la pilosité pubienne apparaît 0-6 mois plus tard.
- Les autres changements pubertaires chez la fille sont la modification de la région vulvaire, le développement de l'utérus (visible sur une échographie pelvienne), l'apparition des premières règles (en moyenne 2 ans après le début pubertaire, vers 13 ans), et l'apparition d'une pilosité axillaire.
- Les autres changements pubertaires chez le garçon sont l'augmentation de taille de la verge, l'apparition d'une pilosité faciale et corporelle, la mue de la voix. Une gynécomastie discrète, physiologique, est présente chez 1/3 des garçons.
- L'absence de développement pubertaire complet chez la fille, ou l'absence de règles 4 ans après le début pubertaire, ou au delà de 16 ans, mérite une enquête étiologique.
- L'absence de développement pubertaire complet 4 ans après le début pubertaire chez le garçon mérite une enquête étiologique.
- Le développement pubertaire s'associe à un pic de croissance statural amenant les filles à une taille moyenne de 163 cm, et les garçons à une taille moyenne de 175 cm.

LES PUBERTES PATHOLOGIQUES

Les principales pathologies de la puberté peuvent schématiquement se classer en 2 groupes:

- **RETARD PUBERTAIRE**

- **PUBERTE PRECOCE**

Quelle que soit la pathologie pubertaire, la mise en œuvre des traitements nécessite d'abord une démarche diagnostique avec une nécessaire prise en compte du retentissement psychologique, affectif, familial et social lié à ces pathologies.

RETARD PUBERTAIRE

Définition

- chez le garçon par l'absence d'augmentation de volume testiculaire (volume inférieur à 4 ml ou longueur inférieure à 25 mm) au-delà de 14 ans, ou absence de développement complet 4 ans après le début pubertaire.

- chez la fille par l'absence de développement mammaire au-delà de 13 ans, ou absence de règles (aménorrhée primaire) 4 ans après le démarrage pubertaire.

Démarche diagnostique initiale

La première étape est de savoir si le retard pubertaire correspond bien aux critères définis pour l'âge. La deuxième étape clinique et paraclinique sera de déterminer auquel des 4 groupes d'étiologies est dû le retard pubertaire :

- Hypogonadisme hypogonadotrope organique, lié à une pathologie hypothalamohypophysaire
- Hypogonadisme hypergonadotrope, lié à un déficit gonadique primitif.
- Hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel, lié à une pathologie générale
- Retard pubertaire simple (idiopathique) : c'est un extrême du développement pubertaire normal. C'est la cause la plus fréquente, puisqu'il correspond aux 2,5% des sujets qui déclenchent leur puberté après 14 ans chez le garçon, ou 13 ans chez la fille. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Le retard pubertaire simple amène deux fois plus de garçons à consulter que de filles.

- **Faire la courbe de croissance (poids et taille).** La puberté, lorsqu'elle ne démarre pas, s'associe à une infléchissement de la croissance staturale : il n'y a pas l'accélération staturale correspondant à l'adolescence, la taille quitte sa DS sur la courbe.

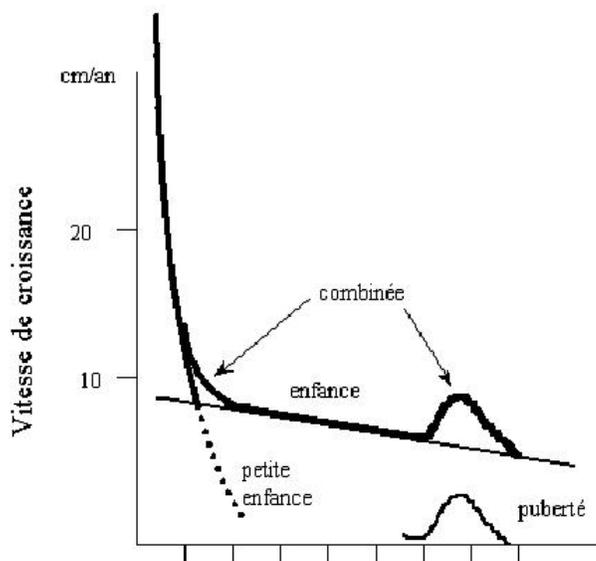


Figure 1 : vitesse de croissance depuis la petite en. fance jusqu'à la fin de l'adolescence. La vitesse de croissance peut être divisée en 3 composantes (petite enfance : décroissance rapide, enfance : décroissance lente linéaire, et adolescence : pic de croissance). Lorsque la puberté tarde, le pic de vitesse de croissance de l'adolescence est déplacé vers la droite : la vitesse de croissance reste celle de l'enfance, et se ralentit.

- **Relever les tailles familiales et pubertés familiales** (ménarche de la mère, puberté du père, estimée à partir de la notion de croissance précoce ou tardive à l'adolescence).

- **Relever le terme et les mensurations de naissance.**

- **Rechercher les ATCD personnels** (affections chroniques et leurs traitements). Parmi les ATCD personnel, l'existence d'une cryptorchidie ou d'un micropénis chez la garçon oriente vers une insuffisance gonadotrope.

- **Faire préciser s'il y a lieu l'âge d'apparition** de la poussée mammaire (chez la fille), de l'augmentation de volume des testicules (chez le garçon, souvent très difficile), de la pilosité pubienne (dans les 2 sexes).

- **Rechercher des signes fonctionnels**

- Trouble de l'alimentation (anorexie)
- Troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhée, constipation
- Frilosité
- Nycturie ou polyuro-polydipsie
- Céphalées, vomissements
- Troubles neurologiques (troubles visuels)
- Etat psychologique et affectif

- **Coter très précisément le stade pubertaire.**

Chez le garçon, on mesure la longueur et la largeur des testicules, ou on apprécie leur volume par

comparaison à un orchidomètre (collier comportant plusieurs ovoïdes de volume différent reflétant le développement testiculaire pubertaire), on mesure la longueur et la largeur de la verge, et on cote la pilosité pubienne et axillaire : A1 (absence de pilosité) à A5, P1 à P5, Verge L x l, TD L x l, TG L x l.

Chez la fille, on évalue le développement des seins selon les stades de Tanner (mesure du diamètre de la glande mammaire), l'oestrogénisation de l'aréole, on cote la pilosité pubienne et axillaire, la présence ou non de pertes blanches ou de menstruations, l'âge de la ménarche, la date des dernières règles s'il y a lieu, et leur régularité : A1 (absence de pilosité) à A5, P1 à P5, S1 (pas de développement mammaire) à S5, R0 ou R1.

- **L'examen clinique** doit rechercher les signes évoquant une pathologie en cours d'évolution

- Pathologie cardiorespiratoire, nutritionnelle, psychique, rénale...
- Anomalies dysmorphiques évoquant un syndrome de Turner (fille)
- Notion d'anosmie évoquant, sur la seule clinique, le diagnostic rare d'hypogonadisme hypogonadotrope par dysplasie olfactogénitale de Kallmann-De Morsier.
- examen neurologique

- **L'âge osseux:**

La détermination de l'âge osseux permet d'apprécier la maturation globale de l'organisme. Il permet également d'interpréter les résultats des dosages des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH.

Lorsque l'âge osseux est inférieur à 13 ans chez le garçon et 11 ans chez la fille, des valeurs basses de FSH et LH peuvent correspondre à un retard pubertaire simple (cas le plus fréquent) ou à un déficit gonadotrope. En revanche, si les gonadotrophines sont basses alors que l'âge osseux a dépassé 11 ans chez la fille ou 13 ans chez le garçons, le diagnostic de déficit gonadotrope est probable, puis que la puberté se produit physiologiquement à ces âges osseux.

- **La biologie hormonale**

Les dosages isolés des stéroïdes sexuels (Testostérone et Estradiol) en base ont peu d'intérêt diagnostique; leur valeur basse ne fait que traduire la constatation clinique de retard pubertaire.

En première intention le dosage plasmatique de la FSH et de la LH, est l'étape essentielle du diagnostic étiologique: des valeurs élevées de FSH et LH témoignent de l'origine gonadique du retard pubertaire (hypogonadisme hypergonadotrope); des valeurs basses, d'un retard pubertaire simple ou d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire (hypogonadisme hypogonadotrope), sans qu'il soit possible avec ces simples valeurs basales de faire la différence entre les deux.

- Les différents tests de stimulation de la fonction gonadotrope et gonadique ne sont pratiqués qu'en deuxième intention et n'ont d'intérêt que dans le cadre des hypogonadismes hypogonadotropes.

Les autres examens

Une **imagerie par résonance magnétique nucléaire** (IRM) de la région hypothalamo-hypophysaire est nécessaire en présence d'un hypogonadisme hypogonadotrope.

Un caryotype est nécessaire dans le cadre d'un hypogonadisme hypergonadotrope en l'absence d'antécédents pouvant expliquer une pathologie gonadique, qu'il existe ou non une dysmorphie évocatrice, pour faire un diagnostic de syndrome de Turner chez la fille, ou de syndrome de Klinefelter

chez le garçon.

Les principales étiologies

Les pathologies gonadiques (hypogonadisme hypergonadotrophique)

Il est en général facile de faire le diagnostic de retard pubertaire lié à une pathologie gonadique. La connaissance d'antécédents personnels médicaux (chimiothérapie ou irradiation testiculaire), ou chirurgicaux (cryptorchidie opérée avec possible lésion vasculaire), oriente le diagnostic. L'impubérisme, ou le développement pubertaire incomplet contrastent avec les valeurs très élevées des gonadotrophines (FSH surtout, à un moindre degré LH), alors que les concentrations des stéroïdes gonadiques sont faibles.

Chez la fille, **le diagnostic de syndrome de Turner** est le plus fréquent devant un hypogonadisme hypergonadotrophique (voir chapitre retard statural).

Chez le garçon, **c'est le syndrome de Klinefelter** qui est le plus fréquent devant un hypogonadisme hypergonadotrophique. Le syndrome de Klinefelter touche 1,6 garçon/1000. Il n'entraîne en général pas de retard pubertaire, mais une puberté traînante, avec une absence de développement pubertaire complet. La morphologie est eunuchoïde, une gynécomastie est fréquente. La pilosité pubienne et axillaire se développe, la verge s'allonge, mais les testicules ne dépassent pas 35 mm de longueur. Le QI global est proche de la normal, avec souvent un déficit dans le domaine verbal. Le déficit gonadique s'accroît avec le temps, et les hommes atteints sont infertiles. Le caryotype le plus fréquent est 47 XXY, plus rarement 48 XXXY, 49 XXXXY, 48 XXYY (dans ces derniers cas, l'atteinte mentale est plus sévère).

Il pourra aussi s'agir d'une dysgénésie gonadique sans anomalie apparente du caryotype, ou d'une anorchidie.

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques fonctionnels

Il est également facile de rattacher le retard pubertaire à une pathologie générale; il s'agit alors d'un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel et réversible avec la correction de la pathologie. C'est le cas des hypothyroïdies, des hypercorticismes (syndromes de Cushing ou iatrogènes), de l'insuffisance rénale, des malabsorptions digestives et autres malnutritions (en particulier l'anorexie mentale chez la fille qui représente la cause principale dans ce groupe d'étiologie).

Le retard pubertaire simple

C'est le diagnostic le plus fréquent, mais il est difficile à distinguer des hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux ou acquis. Dans le premier cas, il n'y a pas encore eu d'augmentation de la production de FSH et LH, car l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique n'est pas sorti de la quiescence de l'enfance (mais l'augmentation se produira si l'on attend suffisamment), dans le second, une anomalie

spécifique empêche cette augmentation de production.

Aucune des explorations biologiques décrites au paragraphe précédent ne permet d'affirmer **le diagnostic de retard pubertaire simple qui reste un diagnostic d'exclusion** et qui ne se confirmera que lorsque la puberté se déclenchera ou se maintiendra spontanément.

En faveur de ce diagnostic: la notion de retard pubertaire dans la famille, un infléchissement statural progressif et modéré (< 0,5 à 1 DS ; un infléchissement plus important peut indiquer un déficit gonadotrope associé à un déficit somatotrope), pas de cassure de la courbe de taille (une cassure indique un déficit gonadotrope et somatotrope brutal, plus souvent du à un processus expansif intracranien), un âge osseux en retard par rapport à l'âge chronologique et concordant avec le développement pubertaire (< 13 ans chez le garçon, < 11 ans chez la fille), l'absence d'anosmie, pas de signe évoquant une atteinte visuelle, une hypertension intracrânienne, ou des déficits hormonaux multiples, pas d'obésité (l'obésité simple est responsable d'une puberté un peu avancée), pas de cryptorchidie ni de micropénis, et parfois un tout début de maturation sexuelle clinique ou biologique. Devant ces éléments, on peut retenir le diagnostic présomptif de retard pubertaire simple, et exercer une surveillance médicale attentive jusqu'aux premiers signes de démarrage pubertaire.

En revanche, s'il existe des ATCD familial infertilité, pas d'infléchissement statural (ceci s'observe dans le déficit gonadotrope congénital) ou au contraire une cassure de la taille (tumeur), un impubérisme alors que l'âge osseux a dépassé 13 ans chez le garçon ou 11 ans chez la fille, une anosmie (Sd de Kallmann), des signes d'HTIC ou de déficit visuel (tumeur), des signes d'autres déficits hypophysaires, une obésité, ou des ATCD de cryptorchidie ou micropénis, un déficit gonadotrope est possible et mérite des investigations complémentaires.

Devant cette absence de critères de certitude et la gravité des autres pathologies suspectées, il est légitime d'exercer une surveillance clinique attentive, et d'avoir recours des investigations hormonales dynamiques et à l'IRM encéphalique devant la persistance d'un impubérisme.

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques

Les principales causes sont résumées dans le tableau ci dessous.

ETIOLOGIES DES RETARDS PUBERTAIRES

1) *hypogonadisme hypogonadotrophique.congénital* :

- *insuffisance gonadotrope isolée (familial ou sporadique)
 - avec anosmie (syndrome de Kallmann)
 - sans anosmie
- * dans le cadre d'un syndrome malformatif ou génétique (Syndrome de Prader-Willi...)
- * dans le cadre d'une atteinte hypophysaire plus étendue (autres déficits associés)
 - interruption de tige pituitaire, dysplasie septo-optique

2) *hypogonadisme hypogonadotrophique.acquis* :

- * tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire (craniopharyngiome)
- * post traumatique cérébral (y compris neuro-chirurgical)
- * post radiothérapie encéphalique

3) *hypogonadisme hypergonadotrophique congenital* :

- * dysgénésie gonadique, avec anomalie chromosomique
 - syndrome de Klinefelter 47
 - syndrome de Turner
- * autres déficits gonadiques primaires

4) *hypogonadisme hypergonadotrophique acquis* :

- * castration traumatique ou chirurgicale
- * post infectieux (oreillons, rare)
- * chimiothérapie - radiothérapie

5) *hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel*

- * maladie chronique (atteinte cardiorespiratoire, néphropathie...)
- * anorexie, malnutrition ou malabsorption (maladie coeliaque...)
- * athlétisme et danse (> 15 heures /semaine)
- * maladies endocriniennes (hypothyroïdie, hypercorticisme)

6) *Retard pubertaire simple : le plus fréquent, mais diagnostic d'élimination*

Traitement

En cas de maladie chronique, le développement pubertaire reprendra un cours normal avec le traitement étiologique de la maladie.

Dans les retards pubertaires simples, des traitements courts (quelques mois) à l'aide de petites doses de stéroïdes gonadiques favorisent le déclenchement de la puberté, lorsque l'impubérisme est mal toléré.

Pour les hypogonadismes, le but est d'abord d'assurer un développement pubertaire complet et une activité sexuelle ultérieure normale. Un traitement substitutif à doses progressivement croissantes par les **stéroïdes sexuels** (Testostérone chez le garçon, Estrogène puis Estrogène + Progestatif chez la fille) permet de façon simple de parvenir à un tel objectif. Le traitement par les gonadotrophines (injections intramusculaires pluri hebdomadaires de LH et FSH recombinantes) ne se conçoit que plus tardivement pour le traitement spécifique d'une stérilité, dans les seuls cas d'hypogonadismes hypogonadotropes persistants.

PUBERTE PRECOCE

Définition

On appelle puberté précoce (PP), l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille et avant l'âge de 9-10 ans chez le garçon. Les manifestations cliniques de puberté sont dues à la sécrétion de stéroïdes sexuels (testostérone chez le garçon, oestradiol chez la fille). On distingue deux grands groupes de pubertés précoces :

- les pubertés précoces dépendantes des gonadotrophines, ou puberté précoces vraies: il s'agit d'une PP d'origine hypothalamo-hypophysaire, comparable à une puberté normale, mais survenant plus tôt.
- les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines correspondant à la production de stéroïdes sexuels indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

A côté de ces pubertés précoces, on observe également des manifestations pubertaires dissociées où il existe une seule manifestation pubertaire (poussée mammaire isolée ou thélarche isolée, pilosité pubienne isolées ou pubarche prématurée), sans substratum organique et à la limite du physiologique.

Démarche diagnostique initiale

- **Faire la courbe de croissance (poids et taille).** La puberté, lorsqu'elle est fermement démarrée, s'associe à une accélération de la croissance staturale : la taille quitte sa DS sur la courbe.
- **Relever les tailles familiales et pubertés familiales** (ménarche de la mère, puberté du père, estimée à partir de la notion de croissance précoce ou tardive à l'adolescence). Dans les pubertés précoces idiopathiques, on retrouve souvent des ATCD familiaux analogues.
- **Faire préciser l'âge d'apparition** de la poussée mammaire (chez la fille), de l'augmentation de volume des testicules (chez le garçon, souvent très difficile), de la pilosité pubienne (dans les 2 sexes).
- **Rechercher des signes fonctionnels**
 - Nycturie ou polyuro-polydipsie
 - Céphalées, vomissements (signes d'HTIC)
 - Troubles neurologiques (troubles visuels)
- **Préciser le retentissement psychologique du développement pubertaire**
- **Coter très précisément le stade pubertaire** (cf chapitre retard pubertaire)
- **L'examen clinique** doit rechercher les signes orientant vers une étiologie particulière
 - tâches cutanées café-au-lait (neurofibromatose de type 1 avec gliome du chiasma)
 - tâches cutanées de couleur chamois à bord effrangé (syndrome de McCune-Albright)

- Signes de virilisation chez la fille (hypertrophie clitoridienne)
- Acné, hirsutisme (signes d'hyperandrogénie)
- Hypertension artérielle (signe d'hyperminéralocorticisme, orientant vers une pathologie surrénalienne).
- Examen neurologique

- L'âge osseux:

La détermination de l'âge osseux permet d'apprécier la maturation globale de l'organisme. Dans les précocités sexuelles, il est en avance par rapport à l'âge civil. Il permet aussi d'évaluer grossièrement, le pronostic de taille finale. Le risque majeur de cette accélération de la maturation osseuse est celle d'une soudure prématurée des épiphyses entraînant une **petite taille définitive**.

Cette démarche initiale permet de guider vers les grands groupes étiologiques. Le diagnostic le plus fréquent est la puberté précoce vraie, dépendante des gonadotrophines.

Les pubertés précoces vraies dépendantes des gonadotrophines.

Ce sont les pubertés dues au déclenchement prématuré lésionnel ou non de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elles sont 5 à 10 fois plus fréquentes chez les filles que chez les garçons. **Chez les filles les pubertés précoces vraies (PPV) idiopathiques représentent 80 à 95 % des causes de PPV alors que chez le garçon un processus neurogène tumoral est retrouvé près d'une fois sur deux.**

Le tableau clinique

Le tableau clinique est constitué par un développement pubertaire harmonieux dans le sens du sexe de l'enfant (puberté dite isosexuelle).

- **Chez le garçon**, il est usuel d'observer l'ordre normal de la puberté physiologique : augmentation bilatérale du volume testiculaire (volume > 4 ml ou longueur testiculaire > 2,5 cm), puis pilosité pubienne, axillaire, développement et pigmentation du scrotum et de la verge apparaissent. La musculature peut se développer, de même que l'acné, la séborrhée.
- **Chez la fille** la séquence peut correspondre à celle de la puberté physiologique avec apparition d'un développement mammaire, d'une pilosité pubienne, axillaire, de modification de la vulve, enfin menstruations. Les signes sont parfois transitoires régressant spontanément.
- **Dans les deux sexes**, il existe une accélération de la vitesse de croissance avec un gain de taille important et souvent avance staturale au moment du diagnostic, qui va de pair avec **une avance de l'âge osseux**.

Les conséquences psychologiques de ces signes de puberté précoce ne sont pas toujours négligeables, tant pour les enfants que dans leurs relations avec l'entourage, en particulier familial, et scolaire.

Les explorations biologiques

Elles vont avoir pour objectif de mettre en évidence une activation prématurée de tout l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Les stéroïdes sexuels

Ils s'apprécient par le dosage plasmatique de l'oestradiol chez la fille et de la testostérone chez le garçon. Les valeurs observées sont supérieures aux valeurs de l'enfant impubère, corrélées au développement des caractères sexuels, comme dans une puberté normale. Toutefois chez la fille, notamment en début de puberté, on peut observer une grande variation des taux d'oestradiol. Ainsi un taux indosable ou bas d'oestradiol n'élimine pas une PPV.

Les gonadotrophines plasmatiques : LH et FSH.

Elles sont appréciées à l'état basal et au cours d'une épreuve de stimulation par LHRH. On recherchera une réponse ample et préférentielle de la LH, supérieure à la réponse de la FSH, signant ainsi l'activation de la fonction gonadotrope. En début de puberté, ce profil typique peut manquer, n'éliminant pas pour autant le diagnostic.

Les explorations radiologiques (en dehors de l'âge osseux, systématique)

1er objectif : apprécier chez la fille l'imprégnation oestrogénique ; l'échographie pelvienne.

L'échographie pelvienne chez la fille permet de dépister les signes échographiques de début de puberté, d'apprécier l'importance de l'imprégnation oestrogénique et d'éliminer un processus ovarien qui serait responsable d'une pseudo-puberté précoce.

L'exploration échographique montre, comme dans une puberté physiologique :

*Une augmentation progressive de la longueur du corps utérin ($L > 35$ mm), et l'apparition d'une ligne de vacuité utérine (absente avant la puberté), qui passe d'une forme en goutte (diamètre du col $>$ diamètre du corps) à une forme tubulaire, puis pyriforme ((diamètre du col $<$ diamètre du corps)

*Une augmentation du volume ovarien dont la structure se modifie, devenant multifolliculaire, c'est à dire comportant plusieurs follicules de diamètre inférieur ou égal à 10mm répartis au sein de l'ovaire.

2eme° objectif : rechercher une lésion intracrânienne responsable

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire de la région hypothalamo-hypophysaire est l'examen de choix pour bien apprécier la structure anatomique de la région. Sa pratique sera systématique, et d'autant plus que l'enfant est jeune et qu'il s'agit d'un garçon.

La radiographie de la selle turcique n'a plus de raison d'être dans cette indication.

Les étiologies

Les principales étiologies des pubertés précoces vraies dépendantes des gonadotrophines sont résumées dans le tableau ci-dessous.

ETIOLOGIES DES PUBERTES PRECOCES CENTRALES DEPENDANTES DES GONADOTROPHINES

Les pubertés précoces secondaires

Les lésions tumorales de la région hypothalamo-hypophysaire :

Gliomes du chiasma (dans la neurofibromatose de type 1, ou isolés), hamartomes, autres tumeurs (rares)

Les lésions non tumorales du système nerveux central

hydrocéphalie et HTIC (quelque soit sa cause), kyste arachnoïdien, encéphalopathie, séquelles de radiothérapie, de méningite, d'encéphalite, de traumatisme crânien

Les pubertés précoces vraies idiopathiques

Elles sont bien plus fréquentes chez la fille chez qui elles peuvent représenter près de 95 % des cas de PPV. La région hypothalamo-hypophysaire est normale.

Le traitement

Il repose sur la prescription d'analogues du GnRH. Mais leur prescription n'est pas systématique devant toute puberté précoce. Les indications essentielles sont les pubertés précoces évolutives risquant d'entraîner une petite taille à l'âge adulte. L'évolutivité d'une puberté précoce s'apprécie sur un faisceau d'arguments:

- Ø La rapidité d'évolution des manifestations pubertaires.
- Ø Le degré d'avance de la maturation osseuse.
- Ø Le degré d'imprégnation des organes génitaux internes (taille de l'utérus).
- Ø Un pic de LH supérieur au pic de FSH ou un rapport des pics LH/FSH > 1

Le traitement est poursuivi jusqu'à l'âge normal de la puberté.

Les pseudo-pubertés, ou pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines

Les signes cliniques

Deux types de tableaux peuvent s'observer :

Soit une **pseudo-puberté précoce isosexuelle**, c'est à dire s'effectuant dans le sens du sexe de l'enfant. Chez la fille, ce type de puberté peut aboutir très vite à des menstruations. Chez le garçon, la seule particularité à noter est que la taille des testicules est variables selon la source des stéroïdes en excès (augmentés de volume si la source est gonadique, de petite taille si la source est surrénalienne).

Soit une **pseudo-puberté précoce hétérosexuelle**, c'est à dire s'effectuant dans le sens inverse du sexe de l'enfant. Chez le garçon on note l'apparition d'un tableau de féminisation à savoir une gynécomastie uni ou bilatérale associée plus ou moins à une pilosité pubienne ou axillaire. Chez la fille on note

l'apparition d'un tableau de virilisation: développement d'une pilosité pubienne, axillaire, d'une hypertrophie clitoridienne sans développement mammaire.

Les examens complémentaires

Le **dosage plasmatique des stéroïdes sexuels** montre habituellement des valeurs élevées, contrastant avec **des taux plasmatiques de LH et FSH constamment bas**, non stimulables par le GnRH.

Lorsque l'hyperandrogénie est d'origine surrénalienne, **un test au synacthène avec mesure de la 17 hydroxy-progestérone** est nécessaire dans l'éventualité d'une hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21 hydroxylase.

Chez la fille, l'exploration est complétée par **une échographie pelvienne** pour apprécier l'imprégnation oestrogénique éventuelle et rechercher un kyste ou une tumeur ovarienne.

Dans les deux sexes une **échographie des loges surrénales** est faite. En fonction des résultats des investigations précédentes une **tomodensitométrie des surrénales** permettra de mieux les visualiser à la recherche d'un processus tumoral.

De même dans les deux sexes **un âge osseux** est pratiqué pour apprécier le degré d'avance de la maturation osseuse.

Les étiologies

Les atteintes de la surrénale

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une cause fréquente de pseudo-puberté dans les deux sexes. Il s'agit dans la majorité des cas d'un bloc de la 21 hydroxylase (maladie héréditaire à transmission autosomique récessive). L'hypersécrétion d'androgènes provenant de la surrénales entraîne une pseudo-puberté précoce isosexuelle chez le garçon et hétérosexuel chez la fille. Le diagnostic repose sur une augmentation des androgènes plasmatiques et surtout une augmentation de la 17-hydroxyprogestérone (précurseur du cortisol situé en amont du bloc en 21 hydroxylase).

Les tumeurs de la surrénale sont une cause rare de pseudo-PP. Le plus souvent il s'agit de tumeurs sécrétant des androgènes, mais aussi parfois associé du cortisol responsable d'un syndrome de Cushing accompagnant les signes pubertaires. Dans de rares cas, ces tumeurs sécrètent des œstrogènes.

Les hypersécrétion d'origine ovarienne

Le Syndrome de Mc-Cune-Albright. Il constitue une entité particulière, rencontrée plus souvent chez la petite fille. Typiquement il regroupe une triade correspondant à une puberté précoce par autonomie ovarienne, des taches cutanées pigmentaires (de couleur chamois à bords effrangés) et une dysplasie fibreuse des os (lésions kystiques des os). Les signes pubertaires se résument souvent à une poussée mammaire et des menstruations précoces. Le tableau n'est pas toujours complet et il peut manquer la dysplasie osseuse, les taches cutanées qui peuvent apparaître éventuellement dans un deuxième temps. A l'échographie pelvienne, on observe souvent, dans les phases d'hypersécrétion d'oestrogènes, un ou

des kystes ovariens. Cette affection est due à une mutation activatrice de la sous-unité alpha S de la protéine G, responsable d'une auto-activation constitutive de l'adénylcyclase membranaire et donc d'une production excessive d'AMP cyclique en l'absence de ligand. Les récepteurs à 7 domaines transmembranaires concernés sont notamment ceux des gonadotrophines au niveau des cellules folliculaires ovariennes, mais aussi d'autres tissus comme l'hypophyse (adénome à GH), la surrénale (syndrome de Cushing), l'os (dysplasie fibreuse), la peau (taches « café au lait »), la thyroïde (hyperthyroïdie)... La distribution en mosaïque au hasard et la variabilité d'expression inter-individuelle rend compte de l'hétérogénéité clinique et de la prédominance féminine.

Les kystes ovariens isolés chez la fille. Le diagnostic est fait par l'échographie. Ces kystes folliculaires, s'ils sont volumineux, peuvent se compliquer aussi de torsion des annexes. Les tumeurs ovariennes sont exceptionnelles.

Dans ces cas d'hypersécrétion ovarienne autonome, on peut noter un taux d'œstradiol parfois très élevé, et une absence d'élévation de la LH et FSH sous LHRH.

Les hypersécrétions d'origine testiculaire

Les tumeurs à HCG (hormone chorionique gonadotrophique). Elles ne concernent quasi exclusivement que les garçons. L'HCG mime l'action de la LH, stimulant la sécrétion de testostérone par le testicule. Les tumeurs rencontrées sont diverses : germinome (système nerveux central, médiastinal), *hépatoblastome*.

Les autonomies testiculaires et les tumeurs des cellules de Leydig (Leydigomes)

C'est une étiologie très rare de pseudo-puberté précoce chez le garçon, correspondant à un hyperfonction autonome des cellules de Leydig, soit diffus (autonomie testiculaire), soit d'une population de cellules de Leydig. Le syndrome de Mc-Cune-Albright, rare chez le garçon, peut entraîner une autonomie testiculaire.

Les prises médicamenteuses iatrogènes:

Avant toute démarche complémentaire devant des manifestations pubertaires précoces chez une fille, on se sera assuré de l'absence de prise de médicaments contenant des estrogènes tels que la « pilule » de la mère ou de crèmes cutanées contenant des estrogènes.

Les manifestations pubertaires dissociées

Trois situations cliniques consistent en l'apparition isolée d'un caractère sexuel secondaire. Ces situations sont bénignes mais le problème consiste à bien les différencier d'une puberté précoce à son début.

Le développement mammaire isolé (ou « prématuration thélarche »)

On l'observe chez les petites filles de 3 mois à 3 ans.

Le développement mammaire est isolé, parfois unilatéral sans développement des autres caractères sexuels secondaires. L'aréole mammaire n'est pas modifiée (elle reste pâle), de même que les grandes et les petites lèvres. Il n'y a pas de pilosité. La croissance est normale. L'âge osseux est normal, parfois très discrètement en avance sur l'âge civil (si l'avance est importante, il faut évoquer une puberté précoce vraie). L'échographie pelvienne montre un utérus et des ovaires d'aspect impubère. Les ovaires, de taille normale pour l'âge, présentent assez souvent des follicules.

Les examens biologiques ne sont pas systématiquement pratiqués si le tableau est typique et si l'échographie pelvienne et l'âge osseux sont normaux. En cas de doute, les dosages se révèlent normaux, avec un taux d'oestradiol indosable et un test au LHRH impubère où domine la sécrétion de FSH. Aucun traitement n'est nécessaire. Le développement mammaire disparaît le plus souvent. Il peut aussi persister avec le temps. Une surveillance de l'enfant est indispensable car une puberté précoce peut succéder au symptôme initial.

La pilosité pubienne isolé (ou «prémature pubarche» , ou «adrénarche exagérée»)

C'est la survenue d'une pilosité pubienne et/ou axillaire aux alentours de 6-7 ans. Elle concerne les deux sexes en étant trois fois plus fréquente chez la fille. On observe plus fréquemment des prématures pubarches chez les enfants présentant une encéphalopathie, ou nés avec un retard de croissance intra utérin. L'âge osseux est normal ou quelquefois montre une légère avance. L'échographie pelvienne chez la fille montre des organes génitaux internes impubères. Le principal androgène surrénalien, le sulfate de DHEA, est modérément élevé, amis des dosages de testostérone, oestradiol, et 17 hydroxyprogestérone sont normaux. En cas d'avance staturale ou d'avance importante de l'âge osseux, il faut éliminer un bloc surrénalien (synacthène sur 17 hydroxyprogestérone) ou une tumeur sécrétante des surrénales ou des gonades (imagerie).

L'adrénarche exagérée est une variante de la normale. Le simple suivi de ces patients montre une puberté ultérieure normale, avec chez les filles une ménarche à un âge normal, ou légèrement avancé. Aucun traitement n'est à envisager.

Métrorragies isolées

Elles se définissent comme un saignement génital, sans aucun autre signe de développement pubertaire. Les corps étrangers et les vulvo-vaginites représentent près de 2/3 des étiologies. Les autres causes sont le prolapsus urétral, ou une tumeur utéro-vaginale (rhabdomyosarcome).

L'examen échographique est une étape majeure du diagnostic éliminant une précocité pubertaire vraie devant des organes génitaux internes normaux. Elle pourra mettre en évidence un corps étranger intravaginal, ou une tumeur utéro-vaginale.

A RETENIR : RETARD PUBERTAIRE

- Le retard de puberté est défini chez le garçon par l'absence d'augmentation de volume des testicules au delà de 14 ans ($L < 25$ mm, ou volume < 4 ml), et chez la fille par l'absence de développement mammaire au delà de 13 ans.
- La démarche diagnostique doit permettre de différencier les hypogonadismes hypergonadotrophiques, les hypogonadismes hypogonadotrophiques, et les retards pubertaires simples (cas le plus fréquent, diagnostic d'élimination, amenant beaucoup plus souvent les garçons à consulter que les filles).
- Les hypogonadismes hypergonadotrophiques se caractérisent par des concentrations élevées de FSH et LH, et faibles de stéroïdes gonadiques. Les principales causes sont le syndrome de Turner chez la fille, le syndrome de Klinefelter ou les lésions testiculaires (radiothérapie) chez le garçon.
- Les hypogonadismes hypogonadotropes peuvent être fonctionnels, secondaires à des maladies chroniques (anorexie de la jeune fille, maladie coeliaque, néphropathie, hypothyroïdie...).
- Les hypogonadismes hypogonadotropes organiques peuvent être congénitaux isolés (syndrome de Kallmann avec anosmie, syndrome de Prader-Willi), ou congénitaux associés à d'autres anomalies antéhypophysaires (panhypopituitarisme par interruption de tige pituitaire), ou bien acquis (tumeur cérébrale, radiothérapie crânienne...).
- Les hypogonadismes hypogonadotropes peuvent être difficile à distinguer des retards pubertaires simples, puisque dans les 2 cas les gonadotrophines sont basses.
- le diagnostic de retard pubertaire simple est souvent un diagnostic présomptif, qui s'appuie sur la notion de retard pubertaire dans la famille, un infléchissement statural progressif et modéré ($< 0,5$ à 1 DS), pas de cassure de la courbe de taille, un âge osseux en retard par rapport à l'âge chronologique et concordant avec le développement pubertaire (< 13 ans chez le garçon, < 11 ans chez la fille), l'absence d'anosmie, pas de signe évoquant une atteinte visuelle, une hypertension intracrânienne, ou des déficits hormonaux multiples, pas d'obésité, pas de cryptorchidie ni de micropénis, et parfois un tout début de maturation sexuelle clinique ou biologique. Devant ces éléments, on peut retenir le diagnostic présomptif de retard pubertaire simple, et exercer une surveillance médicale attentive jusqu'aux premiers signes de démarrage pubertaire.
- Si le tableau n'est pas typique, un déficit gonadotrope doit être suspecté, et amènera à effectuer des examens complémentaire biologiques (tests dynamiques évaluant l'axe gonadotrope), et radiologiques (IRM hypothalamo-hypophysaire).

A RETENIR : PRECOCITE PUBERTAIRE

- On appelle puberté précoce (PP), l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille et avant l'âge de 9-10 ans chez le garçon. Elle s'associe à une accélération staturale et à une avance de l'âge osseux. Elle expose à une fusion prématurée des cartilages de conjugaison et à une petite taille adulte. Le développement précoce est également souvent mal toléré psychologiquement.
- On distingue les pubertés précoces dépendantes des gonadotrophines (centrales vraies) des pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines (origine surrénalienne ou autonomie gonadique).
- La puberté précoce centrale vraie entraîne un développement pubertaire harmonieux, isosexuel, correspondant à une activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. La réponse de LH et FSH au test au LH-RH montre un pic ample de LH. L'échographie pelvienne chez la fille montre une imprégnation des organes génitaux internes. Les stéroïdes gonadiques (testostérone chez le garçon, oestradiol chez la fille) peuvent être élevés, mais pas toujours. La pratique d'une IRM est systématique. Chez la fille, elle est le plus souvent idiopathique (IRM normale). Dans les 2 sexes, il faut toujours se méfier d'une tumeur cérébrale (gliome du chiasma, hamartome hypothalamique). Le traitement consiste à bloquer la puberté à l'aide d'agonistes de la LH-RH.
- Les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines peuvent être d'origine gonadique (hypersécrétion autonome des gonades). La puberté est alors harmonieuse et isosexuelle. La cause la plus fréquente est le syndrome de McCune-Albright ou les kystes ovariens (chez la fille).
- Les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines peuvent être d'origine surrénalienne (bloc en 21 hydroxylase ou tumeur surrénalienne). Elles entraînent une virilisation chez la fille, et des signes d'hyperandrogénie chez le garçon (mais les testicules restent petits).
- Des variantes du développement normal, thélarche isolée (développement isolé des seins), ou adrénarche exagérée (développement isolé d'une pilosité pubienne et/ou axillaire) se rencontrent.