

APPROCHE ALGORITHMIQUE DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE ET TARDIVE CHEZ LA FILLE

J.P. BOURGUIGNON (1), M.C. LEBRETHON (2)

RÉSUMÉ : Une approche algorithmique est proposée pour la prise en charge initiale des troubles de la puberté féminine : le développement précoce de la pilosité pubienne ou des seins et le développement tardif ou absent des seins.

INTRODUCTION

Chez la fille, les troubles du développement pubertaire portent le plus souvent sur l'apparition précoce d'une pilosité pubienne. Plus rarement, c'est l'apparition précoce ou, au contraire, tardive du développement des seins qui conduit à une consultation. Le propos de cet article est d'éclairer le praticien sur la démarche diagnostique initiale qui justifiera, dans certains cas, d'être prolongée par une prise en charge spécialisée pour l'exploration hormonale dynamique, l'imagerie et l'établissement d'une stratégie thérapeutique.

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE INITIALE D'UNE PILOSITÉ PUBIENNE PRÉMATURÉE CHEZ UNE FILLE (fig. 1)

1. Chez une fille, la *pubarche précoce* est définie comme l'apparition de pilosité pubienne avant l'âge chronologique de 8 ans. Une pilosité axillaire peut être associée à la pilosité pubienne ou apparaître de manière isolée. Cette entité est différente de l'hypertrichose qui implique la pilosité corporelle en général, comme on le voit dans certains groupes ethniques ou durant le traitement avec certaines médications comme les hydantoïnes. Il arrive qu'un développement mammaire chez la fille survienne dans les six mois qui suivent l'apparition de la pilosité pubienne et qu'il s'agisse, non plus d'une pubarche précoce à proprement parler, mais bien d'une puberté précoce authentique.

2. La *virilisation* se manifeste par différents signes chez la fille : hypertrophie clitoridienne ainsi que des comédons et des modifications des odeurs corporelles. L'accélération de la croissance résulte également de l'action des androgènes mais ne constitue pas un signe de virilisation à proprement parler.

3. La *courbe de croissance* doit être reconstituée rétrospectivement ou prospectivement, sur base des données médicales scolaires ou autres.

ALGORITHMS FOR THE INITIAL MANAGEMENT OF PRECOCIOUS OR DELAYED FEMALE PUBERTY.

SUMMARY : An algorithmic approach is proposed for the initial management of disorders of female puberty : premature pubarche and precocious or delayed breast development.

KEYWORDS : Puberty - Precocious - Delayed - Pubarche - The-larche.

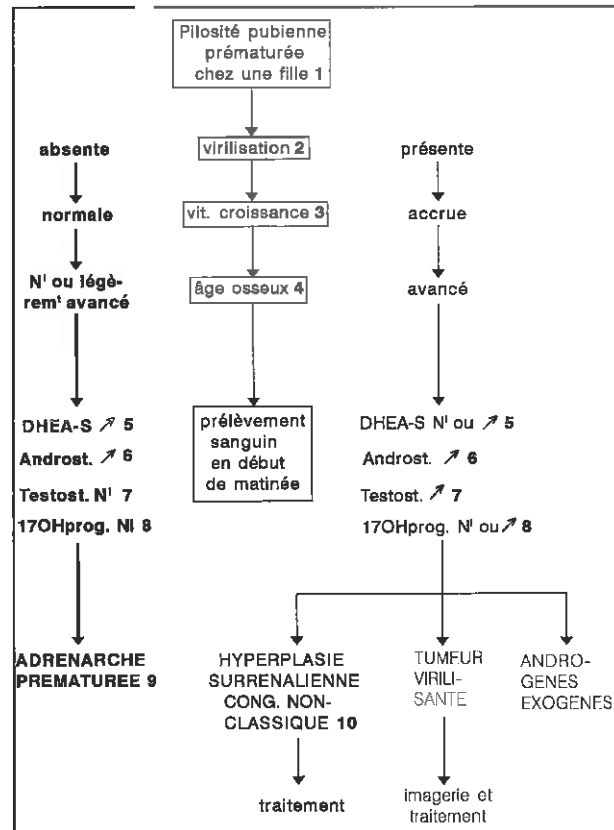


Fig. 1. Algorithme de la prise en charge diagnostique initiale d'une pilosité pubienne prématurée chez une fille. Les chiffres en exposant réfèrent aux commentaires dans le texte. Les caractères gras et les traits épais indiquent les situations les plus fréquentes.

La *vitesse de croissance* doit être calculée en cm/an. Une accélération de croissance se manifeste par un changement du canal de percentile de la taille et la vitesse de croissance doit augmenter au-dessus du 90^e percentile (6,5 à 8 cm/an entre 5 et 9 ans). Lorsque les données de croissance antérieures ne sont pas disponibles, un suivi de 3 à 6 mois est requis. Ce suivi ne doit pas différer la réalisation de l'âge osseux et des analyses hormonales.

4. L'*âge osseux* est évalué sur base d'une radiographie de la main et du poignet gauche. La lecture est d'abord basée sur les épiphyses radiales et cubitales, les métacarpiens et les phalanges, en référence à l'atlas de Greulich & Pyle.

(1) Chef de Service, (2) Chef de Clinique associé, Université de Liège, Service de Pédiatrie ambulatoire et Médecine de l'Adolescent.

A 7-8 ans d'âge, une avance significative de l'âge osseux (+2 DS) équivaut à 2 ans de plus que l'âge chronologique.

5. Le sulfate de déhydroépiandrostérone sérique (DHEA-S) est la forme conjuguée du DHEA, un androgène Δ^5 qui est normalement presque exclusivement (95 %) d'origine surrénalienne. Le niveau circulant de DHEA-S est bas entre 0,5 et 6 ans (< 200 nmol/l; 100 nmol/l = 39 μ g/l). Ensuite, en raison de l'adrénarchie, il commence à s'élever progressivement jusqu'à l'âge de 16 ans où il atteint plus de 1.000 nmol/l (4.000 en moyenne; limite supérieure : 7.000 nmol/l chez la fille). Cette augmentation traduit l'adrénarchie.

6. L' Δ^4 -androstènedione sérique (androst.) est un androgène Δ^4 d'origine mixte, surrénalienne et gonadique. L'androstènedione est principalement produit par la glande surrénale (durant l'adrénarchie) jusqu'à la puberté (gonadarchie). Après quoi, la production gonadique contribue aux 2/3 des taux circulants. Ceux-ci sont bas entre 0,5 et 6 ans. Les valeurs normales entre 6 et 9 ans devraient être en dessous de 1.5 nmol/l (1 nmol/l = 287 ng/l).

7. La testostérone sérique est un androgène Δ^4 essentiellement d'origine gonadique. Le niveau circulant doit être en dessous de 1 nmol/l (1 nmol/l = 289 ng/l) entre l'âge de 0,5 et 9 ans.

8. La 17-OH-progèstérone sérique (17OHP) est le substrat de la 21-hydroxylase dans la voie de biosynthèse du cortisol. Ce stéroïde est soumis à des variations circadiennes normales, les valeurs maximales étant obtenues aux alentours de 8 h du matin. Ce moment est le meilleur pour un prélèvement sanguin destiné à mesurer la 17-OH-P. Les valeurs sériques sont normalement inférieures à 2 nmol/l (1 nmol/l = 330 ng/l). Une valeur de 17-OH-P \geq 6 nmol/l doit inciter le praticien à référer le patient pour réalisation d'un test de stimulation à l'ACTH.

9. L'adrénarchie prématurée est le diagnostic le plus fréquent en présence d'une pubarchie prématurée. L'adrénarchie prématurée se caractérise par une augmentation précoce des taux sériques de DHEA-S (et Δ^4 -androstènedione) jusqu'au niveau pubertaire, alors que la testostérone et la 17-OH-P présentent des taux normaux. C'est une situation sans gravité qui ne demande aucun traitement. Un suivi est requis parce que certains de ces patients développent, plus tard, un syndrome des ovaires micropolykystiques.

10. L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) non classique est une expression tardive d'un déficit partiel dans les enzymes surrénales impliqués dans la biosynthèse des sté-

roïdes. L'enzyme la plus fréquemment affectée est la 21-hydroxylase. Ce diagnostic constitue, en fréquence, l'alternative la première à considérer par rapport à l'adrénarchie prématurée qui est elle-même beaucoup plus fréquente. Un suivi est requis car l'évolution peut conduire à une puberté avancée et, plus tard chez l'adolescente, à un syndrome des ovaires micropolykystiques.

PRISE EN CHARGE INITIALE D'UN DÉVELOPPEMENT MAMMAIRE PRÉCOCE CHEZ UNE FILLE (fig. 2)

1. Le développement précoce des seins est l'apparition de tissu mammaire avant l'âge chronologique de 8 ans chez une fille. Une limite d'âge différente doit parfois être utilisée dans certains groupes ethniques comme chez les Noirs vivant aux USA mais ce n'est pas le cas pour les enfants vus en Belgique. Le tempo (la rapidité) de développement est une information importante qui peut être obtenue par un suivi de 3 à 6 mois. Ce tempo est habituellement lent et comparable à la puberté normale lorsqu'il s'agit de variant "avancé" du développement physiolo-

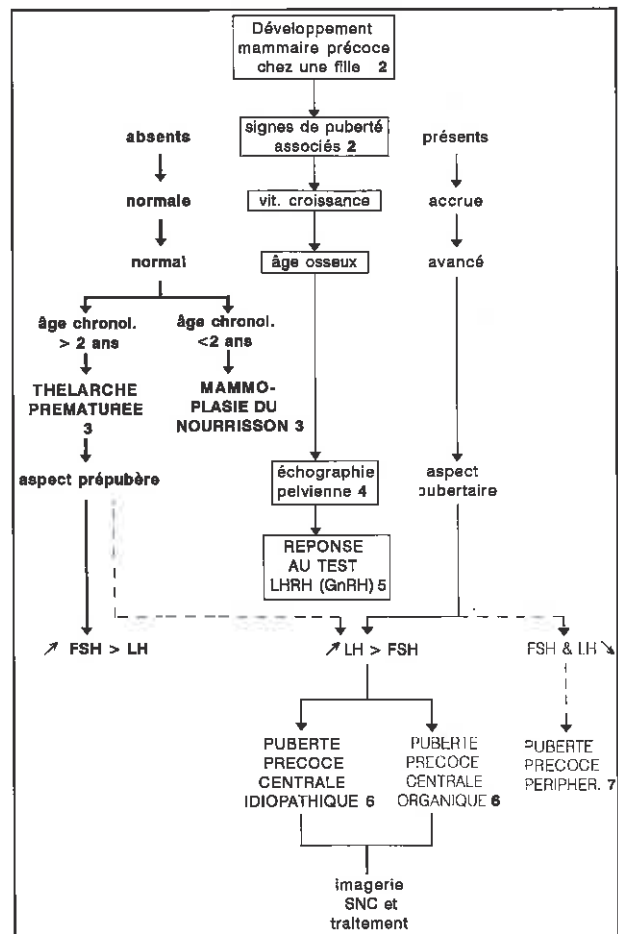


Fig. 2. Algorithme de la prise en charge diagnostique initiale d'un développement mammaire précoce chez une fille. Les chiffres en exposant se réfèrent aux commentaires dans le texte. Les caractères gras et les traits épais indiquent les situations les plus fréquentes.

gique. Par contre, une progression rapide à travers les stades de puberté peut être observée chez des patients avec puberté précoce anormale de cause organique ou idiopathique.

2. Les *signes associés* comprennent la pilosité pubienne et axillaire, l'aspect sécrétant de la muqueuse vulvaire, l'existence de pertes vaginales (pertes blanches ou sang). Pour ce qui concerne la vitesse de croissance et l'âge osseux, on peut se rapporter aux commentaires 3 et 4 du paragraphe concernant la figure 1.

3. La *mammoplasie du nourrisson* est une situation non évolutive qui peut apparaître durant la période néonatale ou chez le nourrisson. Au-delà de 2 ans, on parlera de *thélarche prématurée*. Ces situations sont plus fréquentes que la puberté précoce authentique. Le suivi doit évaluer l'évolution du développement mammaire et de la vitesse de croissance tous les 3 à 6 mois, ainsi que la maturation osseuse tous les 1 à 2 ans. Si un effet oestrogénique présent ou persistant est suspecté, une échographie pelvienne sera demandée. Si cette échographie montre un statut impubère, il n'y a pas d'évaluation endocrinienne requise mais un suivi est nécessaire. En effet, cette situation peut être rarement la manifestation initiale d'une puberté précoce authentique.

4. L'*échographie pelvienne* est une méthode non invasive qui permet d'évaluer la morphologie et la taille des ovaires et de l'utérus. Elle doit être réalisée par un échographiste (spécialiste en imagerie ou en gynécologie) familiarisé avec l'aspect des organes génitaux internes de la petite fille. Les ovaires de l'enfant impubère peuvent normalement présenter quelques follicules ou microkystes qui ont jusqu'à 4 mm de diamètre. Le volume de l'utérus impubère doit être ≤ 2 ml (longueur ≤ 4 cm). L'échographie pelvienne est préférable au frottis vaginal qui constitue une méthode complémentaire pour évaluer l'imprégnation oestrogénique du tractus génital féminin. Le frottis vaginal est un geste peu invasif dans des mains expérimentées. Nous demandons à une gynécologue familiarisée avec l'examen de très jeunes filles de réaliser le frottis lorsque l'ensemble du tableau clinique laisse planer un doute entre une imprégnation oestrogénique évidente ou absente. La mesure de l'oestradiol plasmatique n'est pas un index fiable, à moins qu'un dosage sensible à moins de 10 pg/ml soit utilisé et en tenant compte des fluctuations cycliques des taux circulants pour interpréter le résultat. Chez certaines patientes vues à un stade très précoce de la puberté, l'échographie pelvienne peut ne pas encore montrer d'effet oestrogénique, alors que la

mesure des gonadotrophines apportera la démonstration d'une puberté précoce centrale.

5. La *sécrétion des gonadotrophines* (FSH, follicle stimulating hormone, et LH, luteinizing hormone) peut être évaluée de différentes manières. L'approche la plus classique est la mesure des gonadotrophines plasmatiques avant et après une injection iv de 1 μ g/kg de gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) ou LHRH. La réalisation et l'interprétation de ce test nous paraît relever du spécialiste (de même que la poursuite de l'exploration diagnostique et la mise en route d'un traitement). Dans la thélarche prématurée, la réponse sécrétoire de FSH prédomine largement sur celle de LH qui est basse. Par contre, la réponse de LH montre une élévation pubertaire caractéristique dans la puberté précoce centrale et la réponse des deux gonadotrophines est basse dans la puberté précoce périphérique.

6. La *puberté précoce centrale idiopathique* (puberté précoce complète ou vraie) est, en fréquence, le deuxième diagnostic à envisager chez une fille avec développement mammaire. Ce diagnostic sera posé lorsque l'anamnèse, l'examen clinique et l'imagerie du SNC ne mettent pas en évidence d'étiologie précise. Chez les filles, une puberté précoce centrale idiopathique est environ 4 à 5 fois plus fréquente que la puberté précoce centrale organique qui implique diverses causes telles que les tumeurs du SNC. En Belgique, une puberté précoce centrale idiopathique se voit très fréquemment chez des fillettes adoptées originaires de pays en voie de développement. Ceci n'est pas le résultat d'une caractéristique ethnique mais bien une conséquence du processus d'adoption avec les modifications facteurs environnementaux que cela entraîne. Le traitement par agoniste de GnRH (particulièrement les formes à longue durée d'action administrées en injection im 1 fois/4 semaines), est le traitement de choix de la puberté précoce centrale.

7. La *puberté précoce périphérique* implique des oestrogènes d'origine ovarienne, surrénalienne ou exogène. Une stimulation des ovaires indépendante de l'hypophyse peut aussi être causée par des tumeurs produisant de l'HCG.

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE INITIALE D'UN RETARD OU D'UNE ABSENCE DE DÉVELOPPEMENT MAMMAIRE CHEZ UNE FILLE (fig. 3)

1. Le *retard de développement mammaire* correspond à l'absence de développement de tissu mammaire chez une fille âgée d'au moins 13,5 ans. La présence de pilosité pubienne doit être

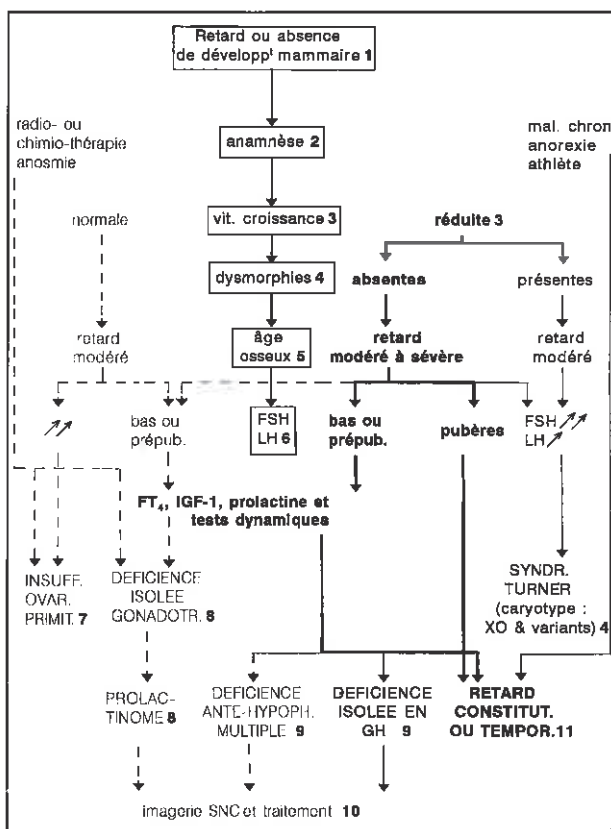


Fig. 3. Algorithme de la prise en charge diagnostique initiale d'un retard ou d'une absence de développement mammaire chez une fille. Les chiffres en exposant réfèrent aux commentaires dans le texte. Les caractères gras et les traits épais indiquent les situations les plus fréquentes.

recherchée mais la pubarchie peut apparaître sous l'action des androgènes surrénaliens, indépendamment de la maturation ovarienne.

2. Une *anamnèse* comportant la notion de radio- ou chimiothérapie antérieure ou, encore, de chirurgie pour hernie inguinale, peut suggérer une insuffisance ovarienne primitive. L'anosmie suggère une déficience en gonadotrophines (syndrome de Kallmann). Une histoire de maladie chronique telle que des affections rhumatismales, des affections inflammatoires de l'intestin ou la maladie coeliaque, ou encore des anémies hémolytiques, suggérera l'existence d'un retard pubertaire secondaire et temporaire. L'anorexie mentale ou une anorexie résultant d'une crainte de l'obésité constituent également des causes de retard temporaire, que l'anamnèse doit relever. Les athlètes, particulièrement les danseuses et les gymnastes, sont à risque élevé de retard pubertaire, particulièrement lorsque leur pratique sportive excède 10 à 12 heures par semaine.

3. La *vitesse de croissance* et la *taille* doivent être évaluées à l'aide des courbes de référence appropriées. Il existe des courbes de référence spécifiques pour les patientes turnériennes. La vitesse de croissance est habituellement normale

chez les patientes avec déficience gonadotrope. Toutefois, l'observation d'une petite taille ou d'une vitesse de croissance ralentie n'excluent pas une déficience gonadotrope.

4. Les *dysmorphies caractéristiques du syndrome de Turner* doivent être recherchées scrupuleusement (cou palmé, implantation basse et triple des cheveux, thorax carré, écart mamme-lonnaire accru, cubitus valgus, nombreux naevi pigmentaires, ongles enfouis, 4^e métacarpien raccourci, palais ogival, etc.). Chez certaines patientes, on n'observera que des signes discrets, voire aucun signe. Dans ce cas, le caryotype sera le seul moyen de poser ce diagnostic.

5. L'*âge osseux* (radiographie de la main et du poignet gauches lue selon les références de Greulich et Pyle) sera retardé significativement lorsqu'il sera 2 DS (environ 2 à 3 ans) en retard sur l'âge chronologique. Un retard d'âge osseux est une information utile pour la croissance mais ne contribue pas réellement au diagnostic différentiel.

6. La *sécrétion des gonadotrophines* (FSH, follicle stimulating hormone, et LH, luteinizing hormone) estimée à partir d'un prélèvement sanguin isolé, peut être augmentée (particulièrement la FSH) dans l'insuffisance ovarienne primitive et le syndrome de Turner. Dans d'autres cas, un test de stimulation telle que l'administration classique de GnRH (ou LHRH) synthétique sera nécessaire. Chez certaines filles avec retard constitutionnel de croissance et de puberté, une réponse de type pubertaire (LH prédominant sur FSH) peut être observée. Une réponse impubère est observée chez certains patients avec retard constitutionnel de croissance et de puberté, aussi bien que dans les déficiences en gonadotrophines. Pour cette raison, le suivi du patient est souvent requis avant qu'un diagnostic définitif puisse être posé.

7. L'*insuffisance ovarienne primitive* peut résulter d'un trouble auto-immun ou encore, de l'effet de drogues cytostatiques ou de l'irradiation. Des causes plus rares existent, telles qu'une mutation inactivatrice dans le récepteur des gonadotrophines ou une ménopause héréditaire prématurée résultant d'une mutation ponctuelle dans le chromosome X. Chez une patiente avec taille normale et hypogonadisme hypergonadotrope sans étiologie, un caryotype sera réalisé pour éliminer le diagnostic de syndrome de Turner.

8. L'*insuffisance isolée en gonadotrophines* peut relever de différentes étiologies. Comme l'hyperprolactinémie peut entraîner un hypogonadisme, la prolactine sérique (PRL) sera mesurée. Certaines de ces patientes seront trouvées

porteuses d'un adénome sécrétant de la prolactine qui sera démontré par une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire.

9. *L'insuffisance hypophysaire multiple* peut impliquer un hypogonadisme secondaire, alors que la déficience isolée en hormone de croissance peut être associée à un retard pubertaire, en raison du processus globalement retardé de croissance et de maturation. Ceci survient particulièrement lorsque le diagnostic est tardif durant l'adolescence. La détermination des concentrations sériques de thyroxine, d'IGF-1 et de prolactine sont utiles comme première approche diagnostique. Une T4 basse isolée peut suggérer une hypothyroïdie (primaire ou secondaire) qui peut être responsable d'un retard pubertaire. Une potentiation de la sécrétion de GH par des stéroïdes sexuels exogènes (50 µg d'éthinylestradiol par jour, oralement, pendant 3 jours précédant le test de stimulation par glucagon ou hypoglycémie insulinique) représente un élément important pour éviter un diagnostic erroné d'insuffisance en hormone de croissance résultant simplement de l'absence des stéroïdes sexuels chez une patiente avec retard pubertaire.

10. Une *imagerie du SNC* est nécessaire pour éliminer des causes organiques (particulièrement des tumeurs) dans la région hypothalamo-hypophysaire chez les patientes qui présentent une insuffisance des hormones anté-hypophysaires. Un Scan IRM peut apporter plus d'informations qu'un CT-Scan.

11. Le *retard constitutionnel ou temporaire de puberté* est beaucoup moins fréquent que chez le garçon mais constitue néanmoins la première cause de retard de développement pubertaire chez la fille. Une certaine histoire familiale de retard pubertaire peut exister. Le suivi devra confirmer le développement pubertaire spontané. Quand la puberté est retardée chez une fille en raison d'une maladie chronique ou d'une privation nutritionnelle ou, encore, d'une activité physique intensive, le développement pubertaire reprendra ou commencera très généralement après traitement de la maladie sous-jacente ou normalisation des apports alimentaires ou réduction de l'activité physique. Dans certains cas, un traitement oestrogénique temporaire doit être envisagé. L'avenir à long terme du contenu minéral osseux est un sujet de préoccupation chez les filles avec retard pubertaire.

2. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA et al.— Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. *Acta Paediatr*, 1995, **84**, 544-549.
3. Ibanez L, Potau N, Virdis R et al.— Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood : increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, **76**, 1599-1603.
4. Ibanez L, Virdis R, Potau N et al.— Natural history of premature pubarche : an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **74**, 254-257.
5. Kletter GB, Kelch RP.— Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, **79**, 331-334.
6. Laue L.— Ligand-independent hormone secretion. *Curr Op Pediatrics*, 1995, **7**, 434-439.
7. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M.— Age and height at diagnosis in Turner syndrome : influence of parental height. *Pediatrics*, 1991, **88**, 1148-1152.
8. Morris AH, Reiter EO, Geffner ME et al.— Absence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in patients with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, **69**, 709-715.
9. Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM et al.— Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. *Acta Paediatr*, 1993, Suppl, **388**, 62-68.
10. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM et al.— Premature thelarche and central precocious puberty : the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, **67**, 474-479.
11. Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G et al.— Fear of obesity. A cause of short stature and delayed puberty. *N Engl J Med*, 1983, **309**, 513-518.
12. Saenger P.— Premature adrenarche : a normal variant of puberty ? *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **74**, 236-238.
13. Shenker A, Weinstein LS, Moran A et al.— Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein Gs. *J Pediatr*, 1993, **123**, 509-518.
14. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD et al.— Premature pubarche : etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **74**, 239-247.
15. Theintz GE.— Endocrine adaptation to intensive physical training during growth. *Clin Endocrinol*, 1994, **41**, 267-272.

RÉFÉRENCES SÉLECTIONNÉES

1. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S et al.— Premature ovarian failure : autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol*, 1993, **39**, 35-43.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr J.P. Bourguignon, Service de Pédiatrie ambulatoire et Médecine de l'Adolescent, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.