



# Journée d'Échanges Régionale

## Puberté(s) précoce(s) et perturbateurs endocriniens

# REPERER

Dr C Pienkowski

Unité d'Endocrinologie – Hopital des Enfants – CHU Toulouse



## La puberté - Définition

Ensemble des phénomènes de maturation, somatiques et psychiques, qui amènent l'enfant à l'état adulte:  
acquisition de la fonction de reproduction

étape d'un développement ayant débuté in-utero (processus évolutif)

Signes cliniques:

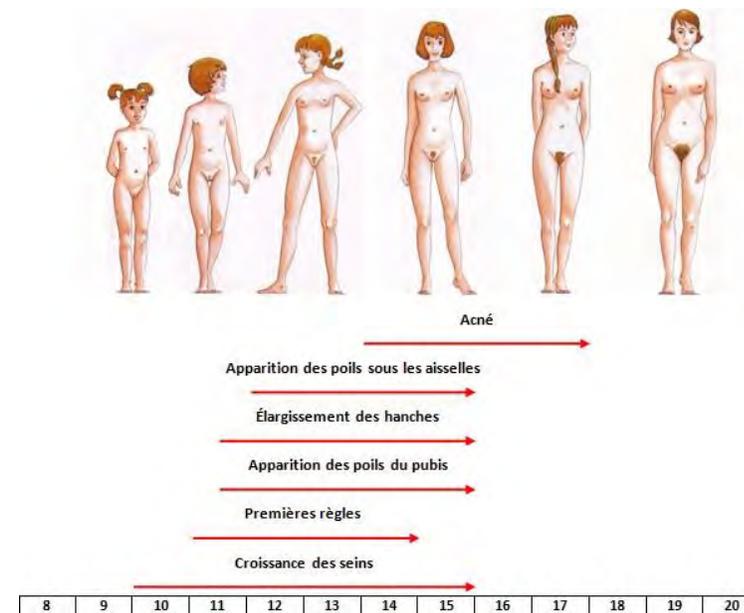
Accélération de la croissance

Développement des caractères sexuels secondaires

Modification de la composition corporelle

La Puberté précoce est 9 fois plus fréquente chez la fille que chez le garçon

A cote des formes dites « idiopathiques » il existe des causes organiques



- **Quel est l'âge de la puberté?**
- Quels en sont les signes cliniques?
- Que rechercher à l'interrogatoire
- Quel bilan faire?
- Quel traitement proposer?

## Quel est l'âge de la puberté?

### Voici un QUIZZ

- A quel âge apparaissent les signes de puberté chez la fille ?

6 ans - 8 ans - 11 ans - 13 ans - 15 ans  
ans

reponse 11

- A quel âge apparaissent les signes de puberté chez le garçon

6 ans - 8 ans - 11 ans - 13 ans - 15 ans  
ans

reponse 13

- Quel est l'âge moyen des premières règles chez la fille?

6 ans - 8 ans - 10 ans - 12 ans - 15 ans

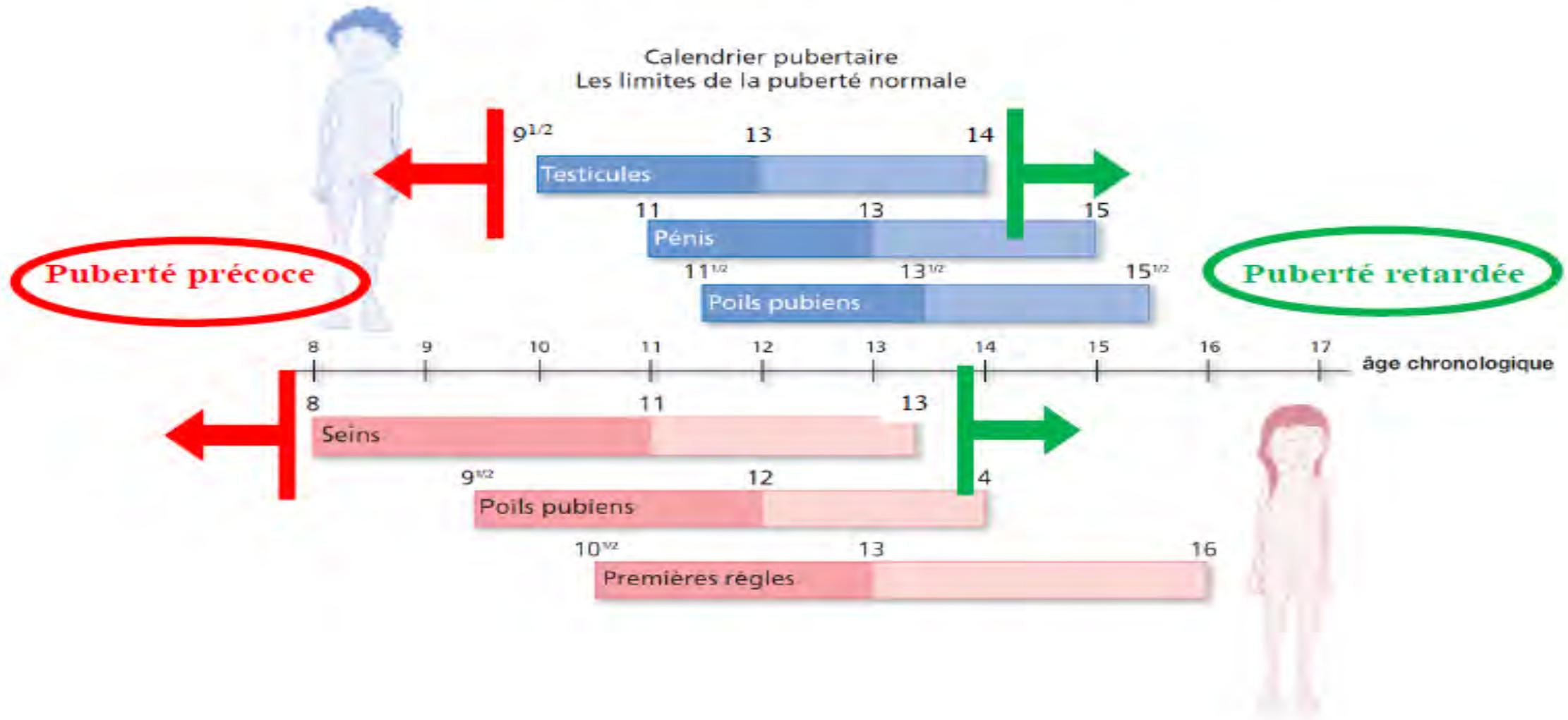
reponse 12 ans

- Quel est le pic de croissance moyen de la fille au moment de la puberté ?

10 cm      15 cm      20 cm      30 cm

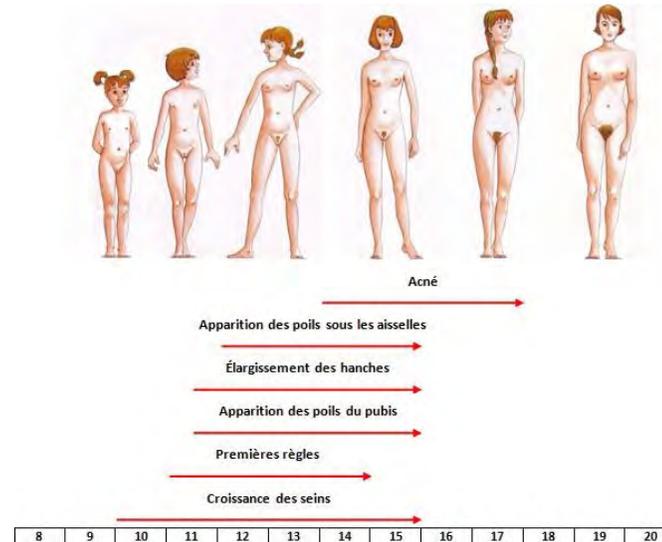
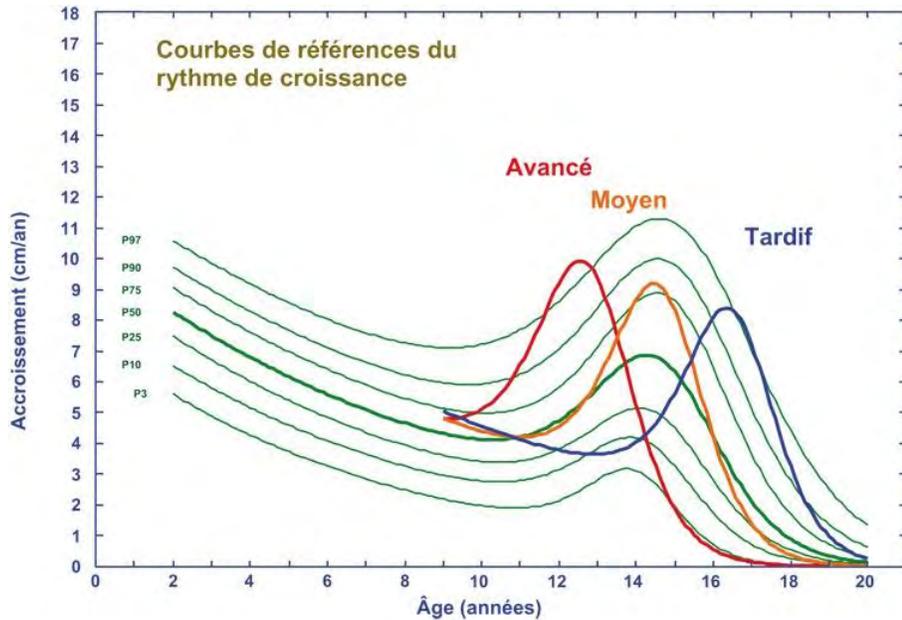
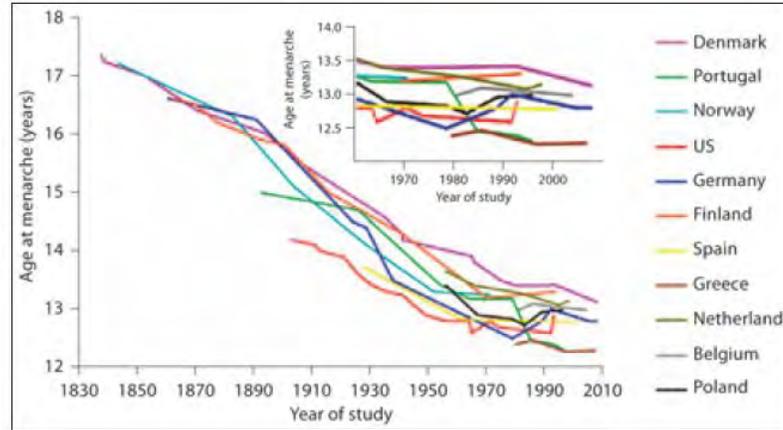
reponse 20 cm

# Chronologie des signes pubertaires



# Avance séculaire de l'âge de la Puberté

*Sorensen. Horm Res Paediatr 2012;77:137-145*



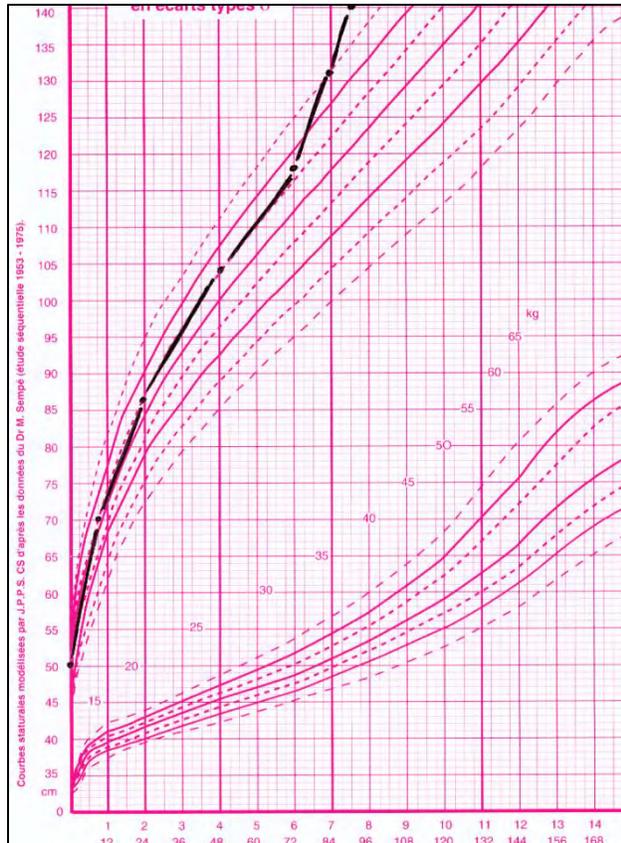
- Quel est l'âge de la puberté?
- **Quels en sont les signes cliniques?**
- Que rechercher à l'interrogatoire
- Quel bilan faire?
- Quel traitement proposer?

# ☐ Une enfant qui grandit trop vite...

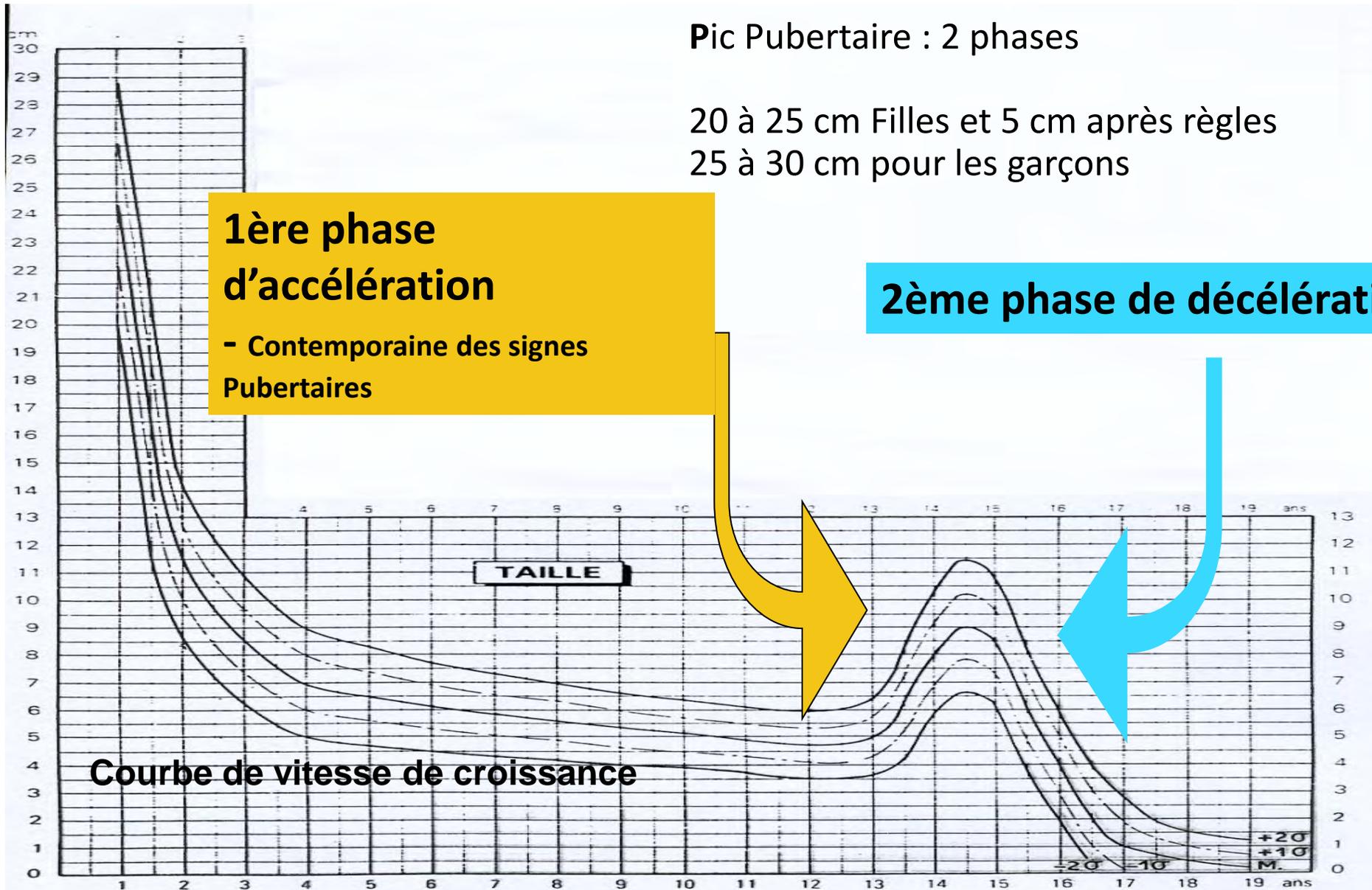
Léa 7 ans ½

A la rentrée de septembre  
Léa est en CE1

Tout le monde remarque qu'elle est  
la plus grande de sa classe  
Depuis l'an dernier elle a grandi  
de 15 cm depuis 18 mois



# Courbe de vitesse de croissance



Pic Pubertaire : 2 phases

20 à 25 cm Filles et 5 cm après règles  
25 à 30 cm pour les garçons

**1ère phase  
d'accélération**

- Contemporaine des signes  
Pubertaires

**2ème phase de décélération**

**Courbe de vitesse de croissance**

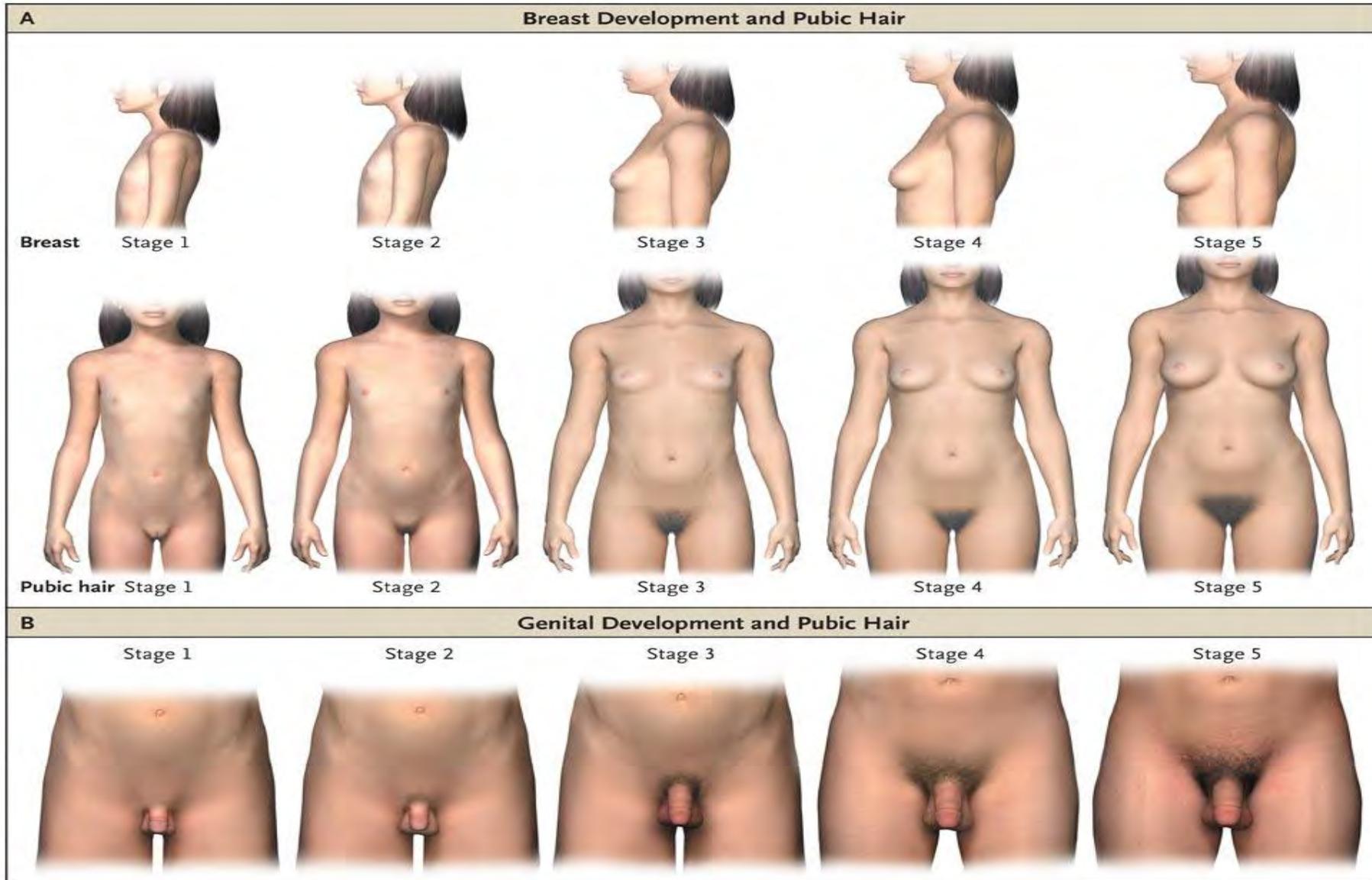
**TAILLE**

+20  
+10  
M.

## □ Un petit développement mammaire visible à travers le Tee shirt

- Lily Rose âgée de 8 ans s'est « transformée » en quelques semaines
- Elle a grandi et en posant son pull pour la séance d'athlétisme on remarque un développement mammaire

# Stade de Puberté : stade de Tanner de I à V





## □ Une baisse des résultats scolaires

Ines en CE1 , cette petite fille gaie est d'une intelligence vive avec de très bons résultats scolaires

Après la rentrée des vacances de Pacques, Ines n'apprend pas ces leçons, s'est disputée avec sa meilleure amie

On remarque qu'elle change physiquement

---

# Comportement social

Early  
Not precocious

TABLE 2. Comparison of Outcomes in Adolescence (Ages 13–16 Years) Among Girls With Early Onset or On-Time or Late Onset of Puberty

Outcome	Early Maturers		On-Time or Late Maturers		Odds Ratio	95% CI	p
	%	SE	%	SE			
<b>Substance use</b>							
Alcohol abuse or dependence	7.0	4.2	1.2	0.7	6.2	1.1–33.5	0.03
Marijuana abuse or dependence	10.3	5.1	2.8	1.2	3.9	1.0–15.2	0.04
Illicit drug abuse or dependence	10.4	5.1	1.5	0.7	7.6	1.9–30.8	<0.01
Substance-related risky behavior	6.2	4.2	0.3	0.2	20.2	3.6–112.4	<0.01
<b>Home</b>							
High conflict with parent	54.7	7.7	48.9	3.8	1.3	0.6–2.5	0.50
Poor sibling relations	15.3	5.2	15.0	2.5	1.0	0.4–2.4	0.97
Runs away	7.2	4.2	1.3	0.3	6.1	1.6–23.6	<0.01
Stays out late	1.6	0.7	1.6	0.7	1.0	0.3–3.4	0.97
Any home outcome	59.7	7.6	54.4	3.8	1.2	0.6–2.5	0.54
<b>Sexual behavior</b>							
Sexual intercourse	33.8	7.2	19.6	2.8	2.1	1.0–4.3	0.04
Multiple sexual partners	11.9	4.9	5.2	1.5	2.2	0.7–6.7	0.11
Pregnancy	10.9	5.1	5.2	1.6	2.2	0.7–7.5	0.19
Any sexual outcome <sup>c</sup>	19.7	6.2	10.5	2.2	2.1	0.9–5.2	0.11

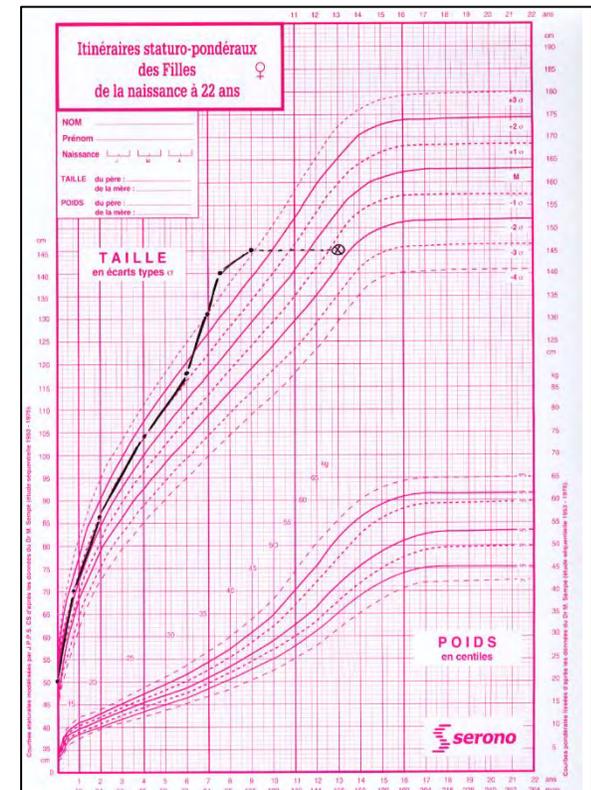
Copeland (Am J Psychiatry 2010; 167:1218–1225)



## □ La survenue d'un saignement utérin

Lea est en CM1 , elle est âgée de 9 ans  
Elle demande d'aller aux toilettes  
Catastrophée elle revient vers sa  
maitresse car elle a ses vêtements tachés  
de sang

**Avis Médical Urgent**





- Quel est l'âge de la puberté?
  - Quels en sont les signes cliniques?
  - **Que rechercher à l'interrogatoire**
  - Quel bilan faire?
  - Quel traitement proposer?
-

# Famille

*De Vries JCEM 2004; 89:1794*

- Gene influencant age de la menarche
  - 9q31.2 et 6q21

*NPPerry JRB Nature Genet 2009; 41:648*

- Age des 1eres règles de la fille corrélé à celui de la mère
- Role de la génétique dans le timing du démarrage, transmission auto dominante mais pénétrance variable sex dépendant.
- 27,5 % des formes familiales.

# Famille

## Causes Génétiques de Puberté Précoce

**Puberté précoce Gene soumis à empreinte**

**MKRN3 Abreu MKRN3 est un gène à empreinte paternel (chromosome 15q11-q13)**

**•Abreu *Nengl j med* 368;26 2013**

**DKI uniparental disomy of chromosome 14**

---

### Temple Syndrome (frequency %)

---

Premature delivery (30%)  
Intrauterine growth retardation (75%)  
Low birth weight (87%)  
Feeding problems (43%)  
Facial dysmorphism  
Relative macrocephaly (56%)  
  
Small hands (87%)  
  
Small feet (96%)  
  
Hypotonia (93%)  
Motor development delay (83%)  
Speech delay (59%),  
Mental retardation (39%)  
Early onset puberty (86%)  
Maturity-onset diabetes of the young (rare) Early-onset type 2 diabetes  
Hypercholesterolemia (10%)  
  
Overweight and obesity  
Truncal obesity

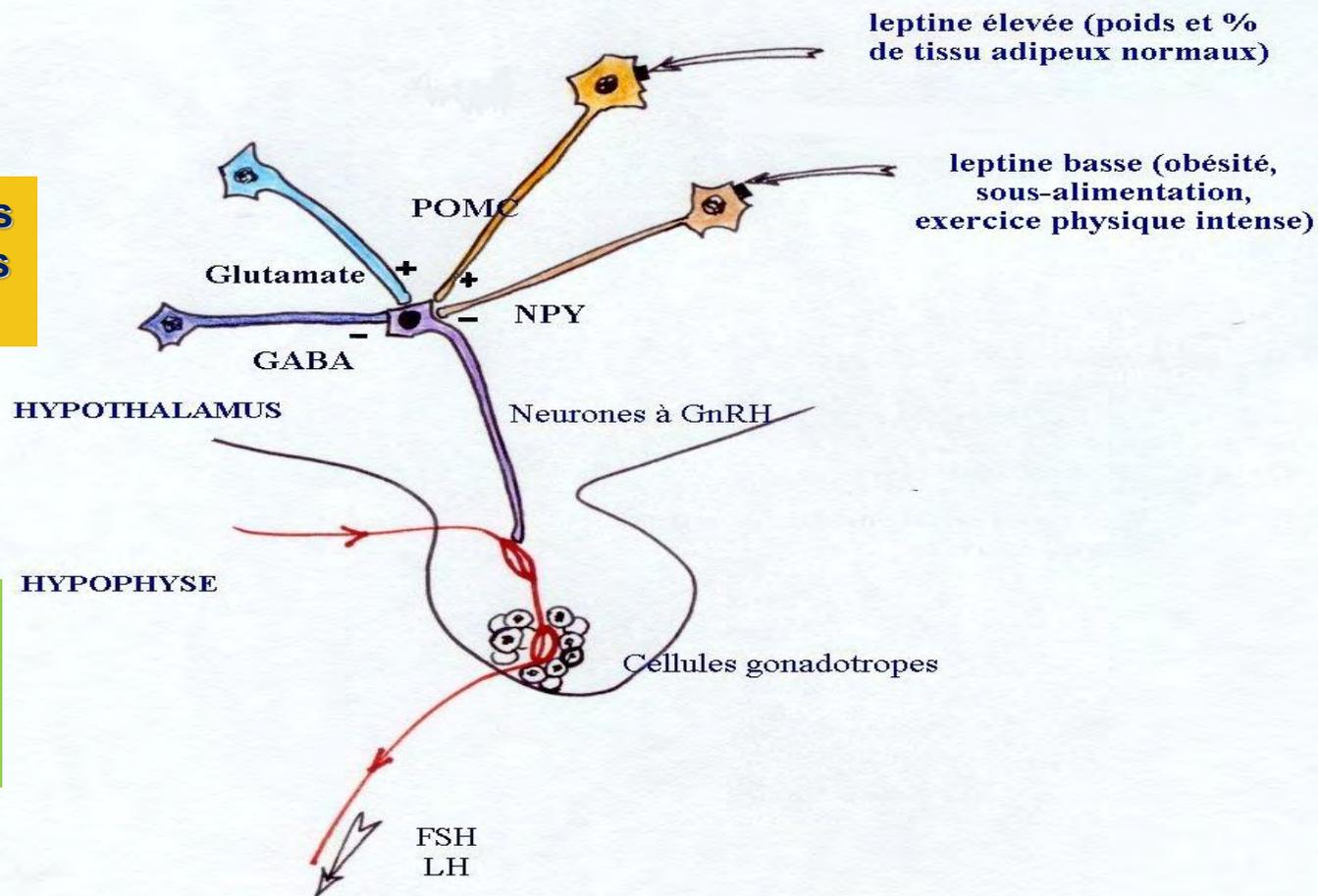
# Obésité et Surpoids

- *Kaplowitz Pédiatrics 2001*
  - Age de la ménarche inversement corrélée au poids à 7 ans
  - Le gain de BMI est prédictif d'un début de puberté
- *Himes Obesity 2004*
  - L'avance pubertaire est liée à la composition corporelle : masse grasse
  - Le risque de démarrer une puberté à 8 ans
    - x 6 si IMC > 85 p et x 8 si IMC > 95 p (indice de masse corporel P/T2)
- *LinSu Pediatrics 2002 : l'âge des ménarches*
  - $11.8 \pm 1$  ans si obèse
  - $12.4 \pm 0.9$  ans si surpoids
  - $12.2 \pm 1.3$  si poids normal

# Rôle de la leptine

Cellules Gliales  
Neurorégulines  
TG $\alpha$

% de masse grasse à 5 ans et  
accroissement de l'IMC entre 5 et 7 ans,  
Davidson 2003



# Adoption

- Immigration/ Adoption
- USA 100 000 enfants adoptés (1990-2000)
  - DPR 10,5 ans
- France
  - 1filles adoptée sur 2 a une puberté précoce
  - 9% chez les garçons
- 20 à 80 fois plus de risque de PP surtout si
  - Adoption après l'âge de 5 ans
  - Si dénutrition antérieure

**M. Krstevska-Konstantinova et al, Human Reprod. 2001,16:1020-6**



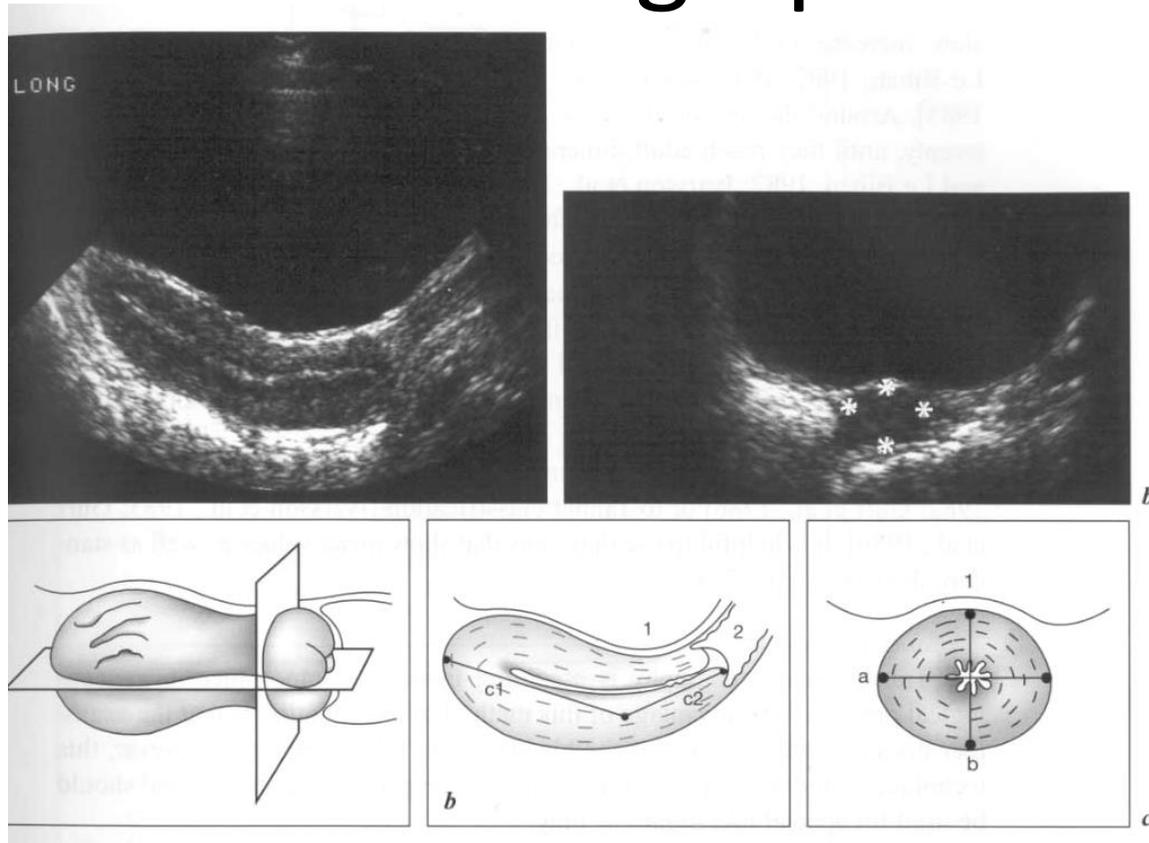
- Quel est l'âge de la puberté?
  - Quels en sont les signes cliniques?
  - Que rechercher à l'interrogatoire
  - **Quel bilan faire?**
  - Quel traitement proposer?
-

# Bilan 1 : Avance de l'âge osseux ++

- atlas Greulich et Pyle
- sésamoïde du pouce contemporain début puberté:
  - 11 ans chez les filles
  - 13 ans chez les garçons
- 1ère règles entre 12,5 et 13 ans d'AO
- $\pm$  prédiction taille adulte selon Bayley et Pinneau



# Bilan 2 : Echographie Pelvienne



▪ Uterus

Signe d'impregnation

• Ovaires

Ovaires stimulés

Masse ovarienne

## Centrales

Activation Gonadostat

Test LHRH....(ou test GnRH agonist)

**Importance du pic LH**

Activation LH & FSH

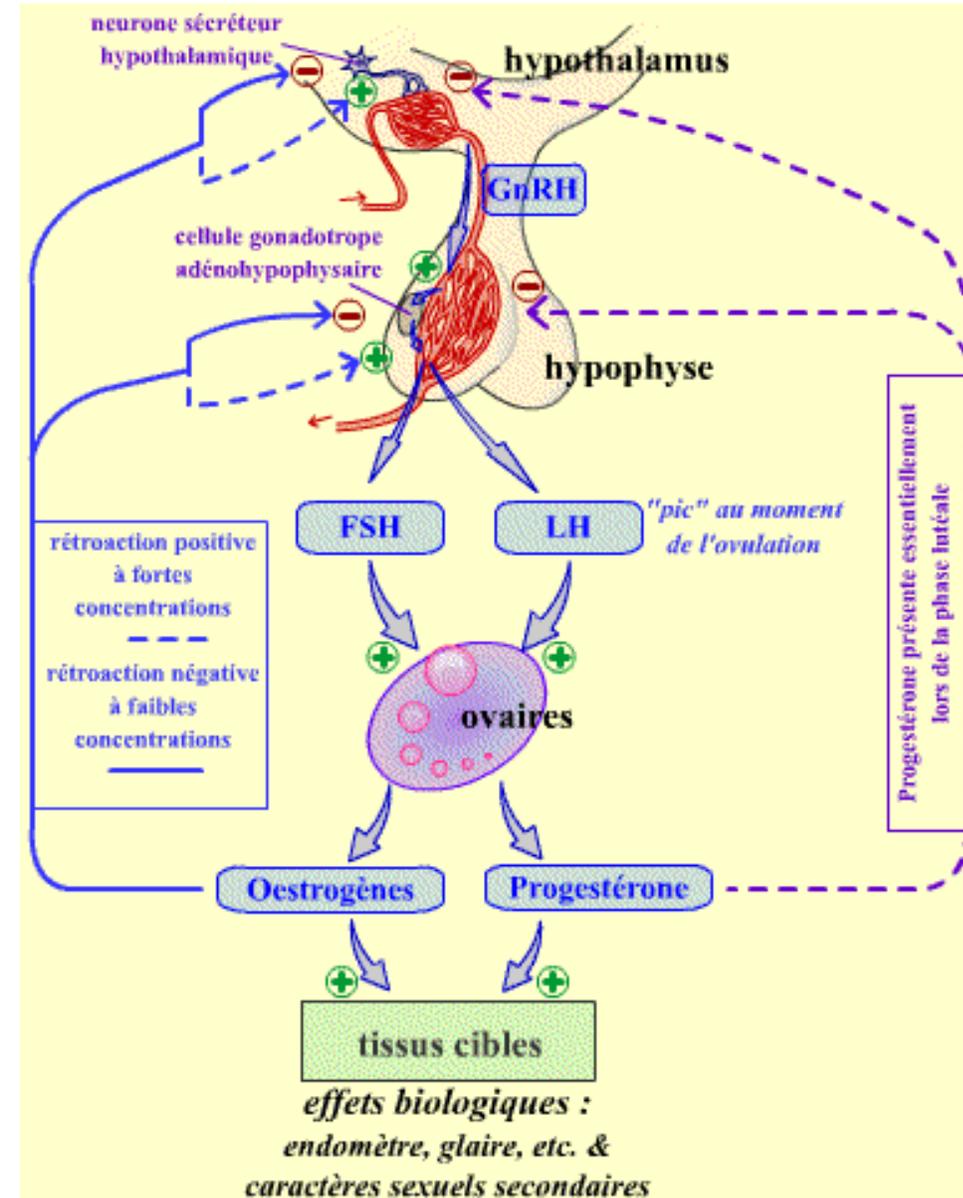
Production Gonadique Steroides Sexuels

## Périphériques

Test LHRH :

LH et FSH indosables

Steroides E2 élevés





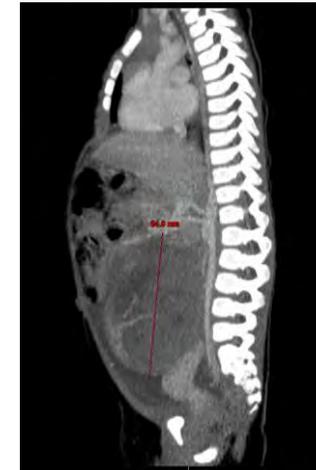
**Developement mammaire Rapide S2-S3  
Metrorragie**

**Estradiol elevé- LH et FSH basses Non stimulables**

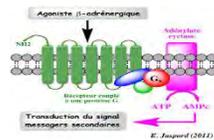
**2-4 ans**



**6-8 ans  
A tout age**



**Sd de Mc Cune Albright**



GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE  
**Dysplasie fibreuse des os et syndrome de McCune-Albright**  
Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares



**Tumeur de la granulosa**

**Marqueurs : AMH et Inhibine**

# IRM...Hypothalamo-Hypophysaire



- Moduler les indications
  - Age < 6 ans : formelle
  - 6 à 8 ans: 2 à 7 % pathologique (1% tumeur)
  - Facteur prédisposant (ethnie, adoption, famille) ?
  - Tableau neurologique cephalée
  - Evolutivité
- Permet de juger de la hauteur et du volume hypophysaire
  - On note souvent une hyperplasie dans le cas de PP.

**Stanhope R Jpediatr 2003**  
**Carel NEJM & Pediatrics 2008**

# Prise en charge

## Clinique

Age courbe de croissance

Caractère évolutif des signes

Age osseux en avance

Uterus > 34 mm et Vol Ov > 2 ml

Test LHRH Pic de LH > 5 mUI

IRM

Traitement par les analogues

Jusqu'à un age normal de puberté

# Le traitement repose sur les agonistes du LHRH forme retard

AMM française pour la PP

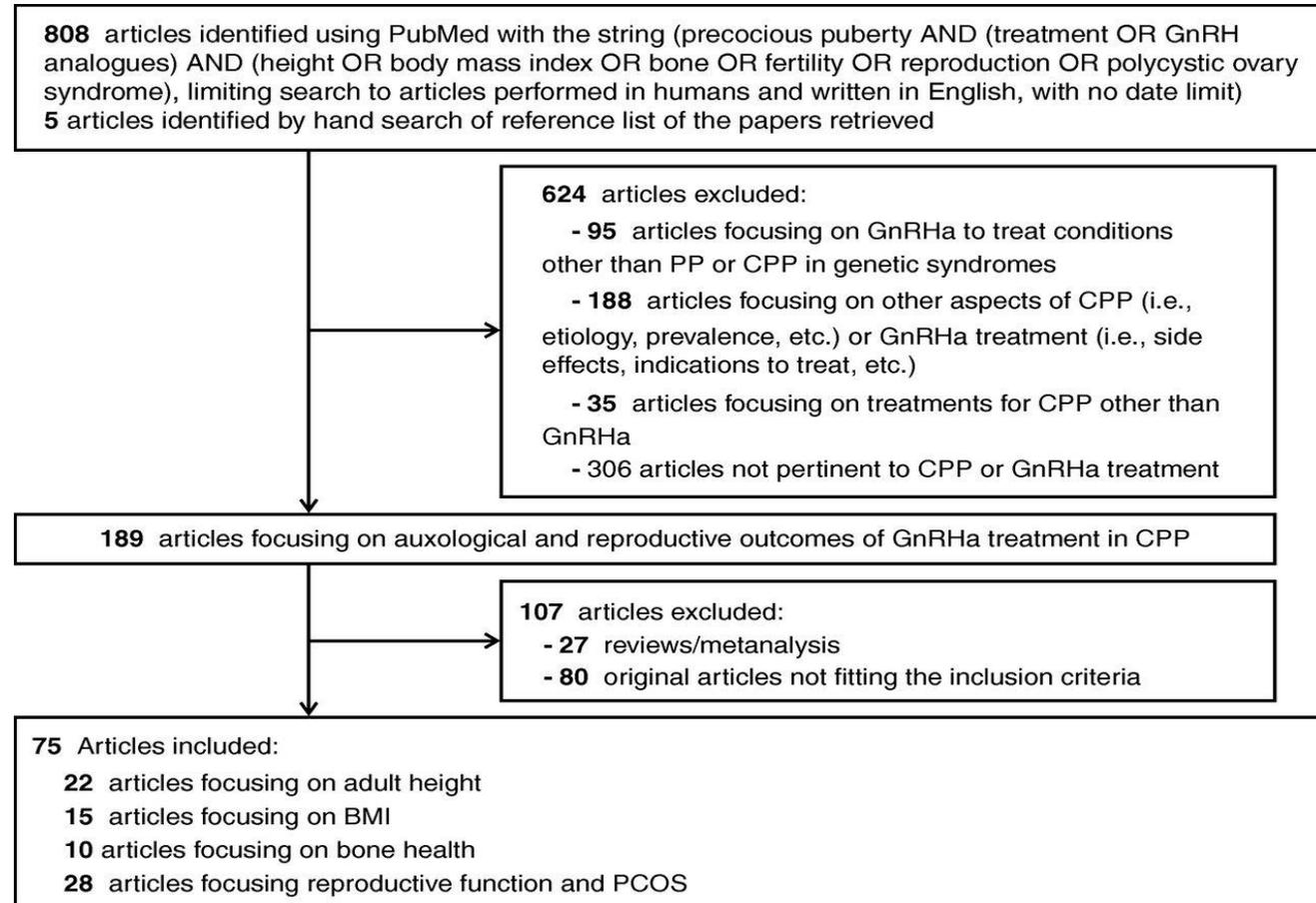
- Leuproreline (50ug/kg/j)
  - Enantone LP<sup>®</sup> 3.75mg (28 j)
  - Enantone 11.25mg (12s) s/c 12 semaines
- Triptoreline (20-40ug/kg/j)
  - Decapeptyl<sup>®</sup> 3 mg (28j) IM ou 11.25 mg ttes les 12 semaines
  - Gonapeptyl<sup>®</sup> 3.75 (28j) s/c

*Les formes 3 mois sont comparables en efficacité avec les formes mensuelles à priori.*

# Surveillance

- Stabilisation voire régression des signes pubertaires
- VC et avance de maturation osseuse doivent diminuer
  - Suivi clinique tous les 3 à 6 mois + AO*
- Métrorragies possibles après la première injection.
- Réévaluation indispensable si :
  - Progression clinique
  - Avance AO non contrôlée
  - Diminution marquée de la VC
- Poursuite du traitement jusqu'à un âge normal de puberté

European Journal of Endocrinology (2016) 174, R79–R87



Methodological flow chart summarizing the main steps followed for the identification of articles of interest. CPP, central precocious puberty; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonists; PCOS, polycystic ovary syndrome; PP, precocious puberty.

□ Guaraldi *European Journal of Endocrinology* (2016) 174, R79–R87

## En synthèse pour les Pubertés Précoces

**La fonction gonadique est rapidement restaurée chez les filles après l'arrêt du traitement freinateur pour PP**

**Les données sont contradictoires sur le risque à long terme de syndrome des ovaires polykystiques chez les femmes traitées et non traitées.**

**La masse grasse est augmentée au début du traitement mais se normalise par la suite, et la GnRHa ne semble pas avoir d'effet à long terme sur l'IMC.**

**Le traitement freinateur ne semble pas avoir d'impact négatif sur la minéralisation osseuse**

**le potentiel reproductif semble normal à l'âge adulte.**



*La puberté est un phénomène de maturation dynamique sensible à de nombreux signaux qui recentre l'enfant en croissance au cœur de son environnement*

