

■ Revues générales

Développement précoce des seins et/ou de la pilosité pubienne chez la fille

RÉSUMÉ : La puberté précoce (PP) est définie chez la fille par le développement des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans. Cette situation conduit à se poser successivement les deux questions suivantes :

- le développement précoce est-il dû à une anomalie ?
- conduit-il à un traitement ?

Chacun des deux développements précoces (seins ou pilosité pubienne/ou axillaire) pose des questions différentes lorsqu'il est isolé.

Chez la fille, le développement des seins entre les âges de 2 et 8 ans est le plus souvent le signe d'une PP centrale idiopathique. L'indication d'un traitement freinateur est à discuter au cas par cas. La difficulté est essentiellement de distinguer une PP pathologique, c'est-à-dire nécessitant une évaluation, d'une variante de la puberté normale. Cette distinction est basée sur la clinique, des examens complémentaires bien ciblés et fiables, et sur le suivi. En effet, les examens sont onéreux et source d'inquiétude pour l'enfant et sa famille ; il est donc nécessaire de bien les cibler et de les faire dans un endroit compétent dans la prise en charge des enfants.



R. BRAUNER

Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild,
Université Paris Descartes, PARIS.

Chez la fille, le développement des seins ou de la pilosité pubienne est précoce lorsqu'il survient avant l'âge de 8 ans. Il est avancé lorsqu'il survient entre 8 et 10 ans. Dans ce dernier cas, il n'est, le plus souvent, pas dû à une pathologie et ne conduit pas à un traitement.

En effet, un développement des seins et/ou de la pilosité pubienne avant l'âge de 8 ans conduit à se poser successivement les deux questions suivantes : est-il dû à une anomalie ? Conduit-il à un traitement ? Chacun des deux développements précoces (seins ou pilosité pubienne) pose des questions différentes lorsqu'il est isolé. Nous les analyserons donc séparément.

Le développement des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans chez la fille peut cor-

respondre à une variante de la puberté normale ou à une puberté précoce (PP) pathologique [1]. Le terme de PP pathologique ne signifie pas la présence d'une pathologie à l'origine de la PP, mais la nécessité de rechercher une pathologie et de décider d'un traitement. La limite d'âge en dessous de laquelle une évaluation est nécessaire reste de 8 ans en Europe et a été abaissée à 7 ans aux États-Unis.

Nous décrirons successivement : la puberté normale, le développement précoce des seins, le développement précoce de la pilosité pubienne (et/ou de la pilosité axillaire) et enfin la puberté avancée (début entre 8 et 10 ans). Nous proposerons un schéma de prise en charge et insisterons sur la nécessité de cibler les examens complémentaires demandés et de les faire dans un endroit compétent dans la prise en charge des enfants.

Revue générale

Puberté normale

La puberté est la période de transition entre l'enfance et l'état adulte. Elle s'exprime sur le plan clinique par un développement des caractères sexuels et par une accélération de la vitesse de croissance en taille. Elle conduit à l'acquisition des fonctions de reproduction.

1. Étapes de l'activation pubertaire

La puberté a deux composantes : la maturation des ovaires ou gonadarche et la maturation des surrénales ou adrénarche (appelée aussi pubarche).

Le démarrage de la gonadarche est secondaire à une activation de l'hypothalamus. Celle-ci induit des activations successives de l'antéhypophyse, des ovaires, puis des tissus cibles périphériques. Des phénomènes de rétrocontrôle existent entre chacune de ces étapes. En effet, l'hypothalamus sécrète de manière pulsatile du *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH, appelé aussi LRF ou GnRH) (**fig. 1**). L'augmentation de LHRH à la puberté induit une augmentation de la sécrétion par l'antéhypophyse de gonadotrophines (*luteinizing hormone* ou LH et *folliculo-stimulating hormone* ou FSH). L'augmentation de la sécrétion de ces gonadotrophines induit un développement des ovaires, qui sécrètent de l'estradiol puis de la progestérone.

L'adrénarche correspond à l'augmentation de la sécrétion de déhydroépi-

drostérone (et de son sulfate) par les surrénales. Cette augmentation induit le développement des pilosités sexuelles (pubienne et axillaire), souvent accompagnées d'une acné.

2. Développement des caractères sexuels

Les caractères sexuels se développent dans 95 % des cas entre 8 et 13 ans (moyenne 11,5 ans) chez la fille. Le développement des caractères sexuels secondaires est coté de 1 à 5, le stade 1 correspondant à l'aspect prépubère et le stade 5 au développement complet adulte [2]. Il y a des variations de l'âge de démarrage de la puberté d'un enfant à l'autre, mais la séquence d'apparition des caractères sexuels secondaires est en règle générale respectée.

La sécrétion d'estradiol induit un développement des seins (souvent unilatéral et douloureux au début) et de l'utérus. Le développement de la pilosité pubienne précède ou suit celui du développement des seins. Celui de la pilosité axillaire se fait en règle un an après. L'intervalle moyen entre le début du développement des seins et l'apparition des premières règles est de 2,2 ans. Celles-ci sont souvent irrégulières au début. Elles ne deviennent cycliques qu'après 1 à 2 ans et les premiers cycles sont souvent anovulatoires. Un très faible pourcentage de filles bien portantes (inférieur à 2 %) débute leur puberté par un saignement génital. Ainsi, lorsqu'une fille de 10 à 11 ans est vue pour un saignement génital alors qu'elle n'a aucun autre signe de développement pubertaire, il s'agit souvent d'un signe de début de puberté. Il ne se reproduit en règle pas avant plusieurs mois.

Sous l'effet de la sécrétion d'estradiol, la longueur de l'utérus devient supérieure à 35 mm, et sa forme se modifie. La présence d'images kystiques au niveau des ovaires à l'échographie est physiologique et correspond à des follicules. Leur grand axe est inférieur à 1 cm.

3. Croissance pubertaire

Le gain annuel de taille passe de 5-6 cm avant la puberté à 9 cm durant le pic de croissance pubertaire. Cette accélération de la vitesse de croissance est secondaire à la sécrétion d'estradiol. L'âge moyen à la survenue de ce pic est de 12 ans chez la fille. Le nombre moyen de centimètres pris entre la première menstruation et la taille adulte est de 7 cm lorsque la première menstruation survient à 13,5 ans ; il est en règle supérieur à 7 cm lorsque la puberté débute plus tôt. La taille adulte est atteinte en moyenne à 16 ans.

4. Âge osseux

Il correspond pour un individu à l'âge réel de la majorité des individus de son sexe qui ont la même maturation squelettique. Pour déterminer l'âge osseux, la méthode la plus utilisée est celle de Greulich et Pyle [3]. Elle utilise la radiographie de la main et du poignet gauches de face (un seul cliché). L'apparition de l'os sésamoïde du pouce est un repère commode car elle est en général contemporaine du démarrage de la puberté. Elle correspond à un âge osseux de 11 ans chez la fille, mais il faut aussi tenir compte du reste de la maturation osseuse sur la radiographie de la main. L'âge osseux permet d'approcher la fraction de sa taille adulte qu'un enfant a déjà prise, et donc sa potentialité de croissance résiduelle jusqu'à la taille adulte. La prédiction de taille adulte se calcule, pour un enfant donné, à partir de sa taille et de son âge osseux. La méthode la plus utilisée est celle de Bayley et Pinneau [4]. Il y a une marge d'erreur entre la taille prédite et la taille adulte. Cette marge est d'autant plus grande que l'enfant est plus jeune et que la différence entre les âges chronologique et osseux est grande.

Il est en règle inutile de répéter les âges osseux, sauf si cela est nécessaire pour prendre des décisions thérapeutiques. Il est aussi inutile de demander d'autres clichés que celui de la main et du poignet gauches de face.

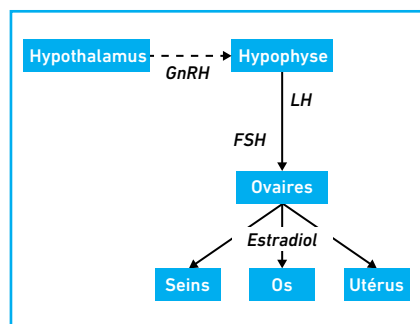


Fig. 1 : Axe hypothalamo-hypophysaire et puberté.

Développement précoce des seins

Il pose des questions différentes selon qu'il survient avant l'âge de 2 ans ou entre 2 et 8 ans ou qu'il est isolé ou associé à d'autres signes (**fig. 2**). Il peut être difficile à distinguer d'une adipomastie chez une enfant qui a un surpoids. Le caractère douloureux, spontanément ou à la pression, est en faveur d'un développement des seins et contre une adipomastie. Le terme "gynécomastie" désigne le développement des seins chez le garçon et ne doit pas être utilisé chez la fille.

1. Développement isolé des seins non pathologique

Chez la très jeune enfant, le développement des seins correspond le plus

souvent à un développement des seins non pathologique, appelé aussi prématuré thélarche. Il est secondaire à la "mini-puberté" physiologique qui survient dans les premiers mois de vie. Il s'agit d'une fille âgée de moins de 2 ans dont les parents consultent en raison d'un développement mammaire ou d'une impression d'augmentation du résidu de développement mammaire néonatal. Le diagnostic de prématuré thélarche est fait sur le caractère isolé du développement des seins (pas de sécrétions vulvaires ni de développement de la pilosité sexuelle ni d'accélération de la vitesse de croissance). Il n'y a en règle pas besoin d'examen complémentaire (pas de dosage biologique, ni d'âge osseux). En cas de doute, en particulier lorsque le développement des seins est rapide et/ou important, l'échographie pelvienne (dans un endroit compétent

dans la prise en charge des enfants) permet de vérifier l'absence de signe d'imprégnation estrogénique au niveau de l'utérus, et d'anomalie ovarienne. Lorsque le diagnostic de prématuré thélarche est retenu, aucun traitement n'est nécessaire. Cependant, il faut s'assurer que le développement des seins reste isolé et qu'il n'augmente pas, et ce avec un recul de plus de un an. Son évolution se fait le plus souvent vers la régression (80 % des cas) ou la stabilisation.

2. Développement des seins pathologique

Lorsqu'un développement isolé des seins survient entre 2 et 8 ans, ou à tout âge s'il est associé à d'autres signes, il correspond à une PP pathologique c'est-à-dire nécessitant une évaluation. Ces autres signes peuvent être une pilosité

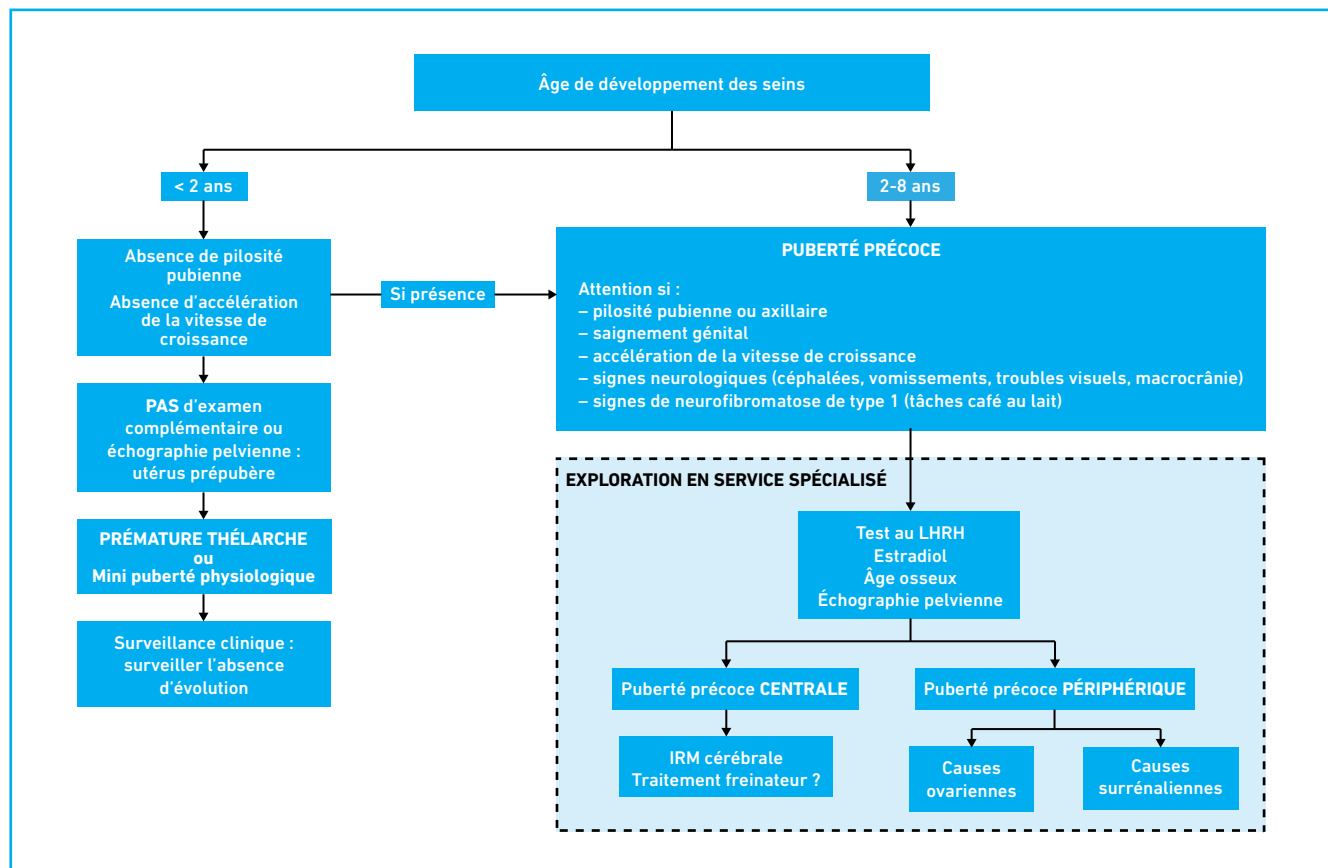


Fig. 2 : Arbre décisionnel devant une fille âgée de moins de 8 ans ayant un développement des seins.

I Revues générales

(pubienne et/ou axillaire), un saignement d'origine génitale, ou une accélération de la vitesse de croissance en taille. Il en est de même lorsque le développement des seins est associé à des signes d'hypertension intracrânienne, tels céphalées, vomissements, troubles visuels, à une macrocrânie, ou à des lésions cutanées de neurofibromatose.

Le développement des seins est secondaire à une sécrétion d'estradiol. Celle-ci peut être soit secondaire à une mise en route prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (PP centrale), soit à une lésion des ovaires ou des surrénales (PP périphérique ou pseudo PP). La lésion peut être un kyste de l'ovaire mesurant > 1 cm isolé ou dans le cadre d'un syndrome de McCune Albright, ou une tumeur sécrétant de l'estradiol. Le diagnostic entre PP centrale et PP périphérique se fait sur la réponse des gonadotrophines (LH et FSH) au test au LHRH : dans les PP centrales, les taux plasmatiques de LH et FSH augmentent, avec un pic de LH qui devient supérieur au pic de FSH ; dans les PP périphériques, les taux n'augmentent pas (réponse plate) en raison du rétrocontrôle négatif de l'estradiol sur la sécrétion de LH et FSH.

Nous détaillerons les PP centrales, beaucoup plus fréquentes que les PP périphériques.

La PP est en effet le plus souvent d'origine centrale. Elle conduit à se poser deux questions : est-elle due à une lésion du système nerveux central (SNC) et y-a-t-il une indication à un traitement freinateur ?

Chez la fille, la PP centrale est idiopathique dans plus de 85 % des cas : il n'y a pas d'anomalie de la région hypothalamo-hypophysaire à l'IRM. Le mécanisme qui induit l'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est inconnu. Dans la PP centrale idiopathique, deux facteurs semblent impliqués dans cette activation : le surpoids

ou la prise de poids excessive rapide et le facteur génétique, comme le suggèrent les PP familiales [5,6]. Chez les enfants adoptés, la puberté survient souvent plus tôt et est plus rapide que dans la population générale ; dans ce cadre, les indications du traitement freinateur de la puberté sont plus larges. Les facteurs qui contribuent à la précocité et à la rapidité de la puberté dans ce contexte sont discutés : amélioration des conditions nutritionnelles et psychologiques, rôle de l'environnement initial ?

Outre la PP centrale idiopathique (85 % des cas), dans 5-10 % des cas environ, la PP survient chez une fille qui a une pathologie connue pour s'accompagner de PP et dans 5-10 % des cas elle est le seul signe révélateur d'une lésion du SNC. Cette lésion est le plus souvent un gliome des voies optiques (dans le cadre d'une neurofibromatose dans la moitié des cas) ou un hamartome hypothalamique [7]. Dans une étude européenne, toutes les filles ayant une PP révélant une lésion du SNC étaient âgées de moins de 6 ans au début de la PP et/ou avaient un estradiol élevé [8]. Cependant, en raison du risque de gliome des voies optiques, un examen neuroradiologique (IRM si possible, sinon tomodensitométrie) est fait de manière systématique devant toute PP centrale.

La seconde question est celle de l'indication à freiner la puberté. En effet, la sécrétion prématurée d'estradiol augmente la vitesse de croissance et la progression de la maturation osseuse. Cette progression accélérée peut induire une soudure prématurée des cartilages de croissance, et ainsi diminuer la durée de la croissance et donc le potentiel de croissance. Dans la PP centrale, les analogues du LHRH utilisés à forte dose occupent les récepteurs hypophysaires au LHRH. Ils empêchent ainsi l'action du LHRH endogène et freinent la sécrétion d'estradiol. Ce freinage est efficace. Cependant, le coût des analogues du LHRH est élevé et surtout leur efficacité à préserver le potentiel de croissance est variable

d'une enfant à l'autre [9]. Ceci conduit à essayer de préciser les indications de ce traitement.

En effet, chez une fille ayant une PP centrale idiopathique, l'évolutivité est variable d'un cas à l'autre (**fig. 3**). Souvent (50 % des cas), il s'agit d'une forme classique évolutive nécessitant un traitement freinateur. Plus rarement (40 % des cas), il s'agit d'une forme peu évolutive, voire spontanément régressive (10 % des cas), qui ne nécessite pas de traitement freinateur d'emblée à condition de pouvoir assurer une surveillance trimestrielle. Deux questions sont ainsi posées : qui traiter et quand arrêter le traitement par les analogues du LHRH. La décision de mise en route d'un traitement est difficile. Nous avons établi un modèle mathématique qui permet de prédire à la première évaluation la taille adulte et l'âge des premières règles [10]. Il est en cours de validation européenne. Ce modèle est accessible à <http://www.kamick.org/lemaire/med/girls-cpp15.html>.

La décision d'arrêt du traitement est basée sur les âges chronologiques et surtout osseux et sur la vitesse de croissance. En effet, une vitesse de croissance inférieure à 2 cm dans le semestre précédent et/ou un âge osseux égal ou supérieur à 12-12,5 ans sont une indication à arrêter le traitement freinateur. Cet arrêt permet une reprise de la sécrétion d'estradiol qui induit une accélération de la vitesse de croissance.

Développement précoce de la pilosité pubienne

Il peut s'agir d'un développement de la pilosité pubienne et/ou axillaire, souvent associées à une acné. Ce développement peut être 1) associé à un développement des seins, le plus souvent dans le cadre d'une PP centrale (voir ci-dessus), 2) secondaire à une sécrétion anormale d'androgènes, 3) plus souvent, il est secondaire à une maturation précoce

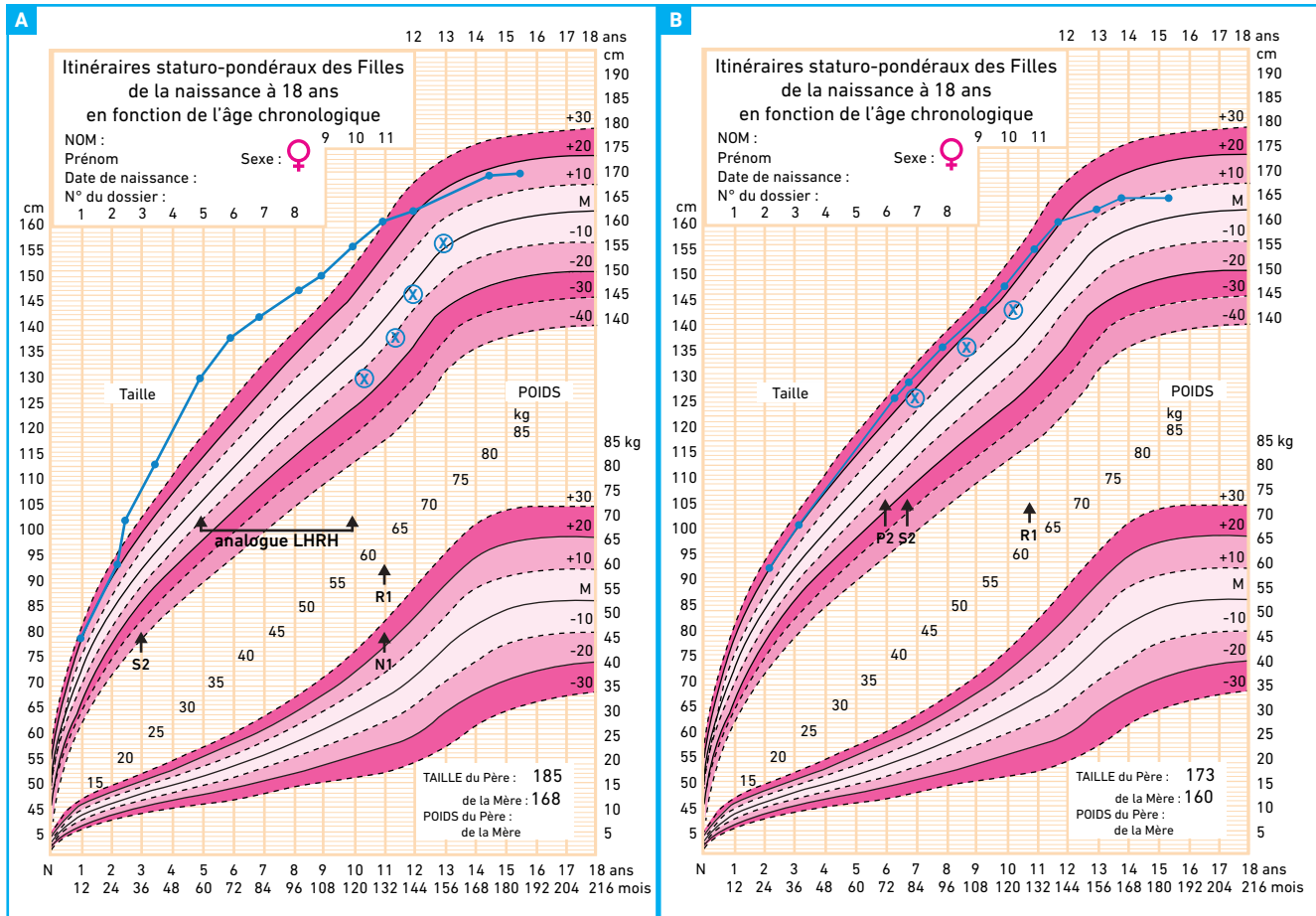


Fig. 3 : Courbes de croissance de 2 filles ayant une puberté précoce centrale idiopathique. **A :** forme évolutive avec avance importante de l'âge osseux nécessitant un traitement freinateur. **B :** forme peu évolutive, non traitée, avec une taille adulte (165 cm) supérieure à la taille génétique (160 cm). **S2 :** développement des seins. **P2 :** développement de la pilosité pubienne. **R1 :** premières règles. **⊗ :** âge osseux.

des surrénales ou prématrice pubarche ou adrenarche, non pathologique (**fig. 4**).

En effet dans une PP centrale (comme dans une puberté normale), la maturation des ovaires, ou gonadarche, est accompagnée de la maturation des surrénales, ou adrenarche. Comme dans une puberté normale, le développement de la pilosité sexuelle peut précéder, accompagner ou succéder à celui des seins.

La sécrétion anormale d'androgènes peut venir des surrénales ou des ovaires, par une tumeur ou le plus souvent elle est due à une hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme non classique ou tardive. D'autres signes dus à la sécrétion anormale d'androgènes

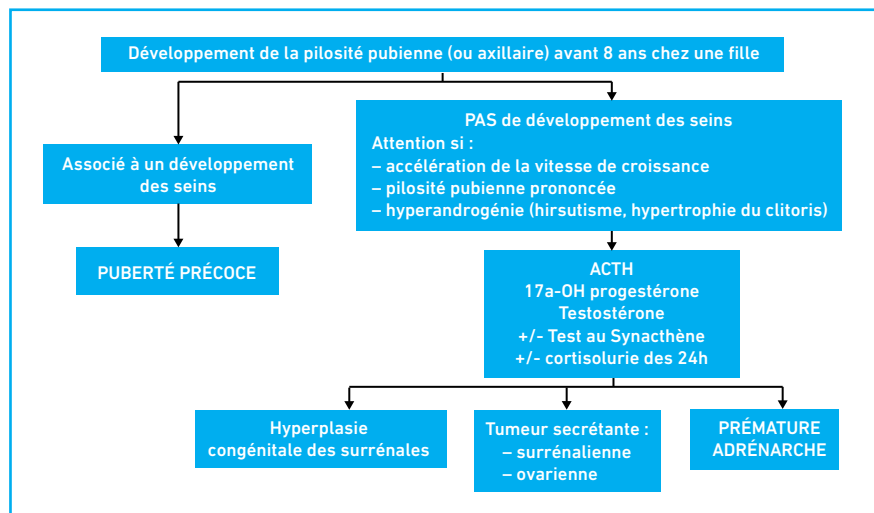


Fig. 4 : Arbre décisionnel devant une fille âgée de moins de 8 ans ayant un développement de la pilosité pubienne (ou axillaire).

■ Revues générales

peuvent être associés au développement de la pilosité sexuelle : hirsutisme, hypertrophie du clitoris. Les tumeurs des surrénales (en particulier les cortico-surrénalomes) peuvent sécréter, en plus des androgènes, des estrogènes et surtout des glucocorticoïdes (recherchés par la mesure du cortisol dans les urines qui est $> 50 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ dans l'hypercorticisme).

Le diagnostic de pilosité pubienne précoce non pathologique, ou prématurité adrenarche, est fait sur le terrain (fille dans 80 % des cas, âgée de 6 à 8 ans) et sur l'absence de signe de PP pathologique. La maturation précoce des surrénales est souvent favorisée par un surpoids ou une prise de poids excessive rapide [11].

■ Puberté avancée

Elle est définie chez la fille par un démarrage de la puberté entre 8 et 10 ans. Elle pose deux questions : faut-il rechercher une pathologie à son origine et existe-t-il un risque de réduction du potentiel de croissance. Les éléments qui conduisent à rechercher une pathologie sont l'absence de puberté avancée dans la famille, et/ou la progression clinique anormalement rapide de la puberté. Ainsi, dans de rares cas, un examen neuroradiologique (IRM) est justifié pour exclure une lésion intracrânienne, en particulier de la région hypothalamo-hypophysaire et des voies optiques. Une puberté avancée peut réduire le potentiel de croissance de 5 cm. Cette réduction ne pose pas de problème lorsque la taille de l'enfant est proche de la moyenne, mais elle peut aggraver le déficit statural d'un enfant déjà petit. Ainsi la survenue d'une puberté avancée, d'évolution rapide, chez un enfant ayant une petite taille constitutionnelle peut être une indication à freiner sa puberté. Cependant, une telle décision doit être limitée à de rares cas et prise en service spécialisé.

■ Conclusion

Notre schéma actuel de prise en charge d'une fille qui a une PP est le suivant : – à la première évaluation, si le tableau clinique évoque une PP centrale : test au LHRH pour exclure une cause périphérique de PP et déterminer le rapport pic LH/pic FSH indicateur d'évolutivité, dosage du taux plasmatique d'estradiol, détermination de l'âge osseux (radiographie de face de la main et du poignet gauches, un seul cliché), et éventuellement échographie pelvienne pour évaluer les signes d'imprégnation estrogénique au niveau de l'utérus.

Dans les formes où la pilosité sexuelle est apparue en premier et/ou est très marquée, mesure des taux plasmatiques de testostérone et de $17\alpha\text{-OH}$ progestérone ; – si la PP est d'origine centrale, une IRM est faite pour rechercher une lésion du SNC ; – dans la PP centrale, si elle est due à une lésion du SNC ou s'il s'agit d'une PP idiopathique évolutive, un traitement par analogue du LHRH est prescrit et ce pour une durée minimale de 2 ans. Dans les formes non traitées car peu évolutives, un contrôle clinique (et si nécessaire, de l'âge osseux) est fait tous les 3 à 6 mois.

Le respect de ces étapes permet de ne pas demander d'examens onéreux et source d'inquiétude pour l'enfant et sa famille. Il est essentiel que les examens indiqués soient réalisés dans un endroit compétent dans les examens des enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRAUNER R. Puberté pathologique. *EMC-Pédiatrie*, 2013;8:1-11.
2. MARSHALL WA, TANNER JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*, 1969;44:291-303.
3. GREULICH WW, PYLE SI. Radiographic atlas of skeletal development of the

hand and the wrist. 2e Ed. Stanford Univ. Press ed, Stanford California, 1959.

4. BAYLEY N, PINNEAU SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use of Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr*, 1952;40:432-441.
5. GIABICANI E, ALLALI S, DURAND A *et al.* Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PloS One*. 2013;8: e70931. doi:10.1371/journal.pone.0070931.
6. DURAND A, BASHAMBOO A, McELREAVEY K *et al.* Familial early puberty: presentation and inheritance pattern in 139 families. *BMC Endocrine Disorders*, 2016;13:50.
7. TAYLOR M, COUTO-SILVA A-C, ADAN L *et al.* Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr*, 2012;161:855-863.
8. CHALUMEAU M, HADJIATHANASIOU CG, NG SM *et al.* Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr*, 2003;143:445-450.
9. WILLEMSSEN RH, ELLERI D, WILLIAMS RM *et al.* Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol*, 2014;10:352-363.
10. GIABICANI E, LEMAIRE P, BRAUNER R. Models for predicting the adult height and age at first menstruation of girls with idiopathic central precocious puberty. *PloS One*, 2015;10.
11. CHARKALUK ML, TRIVIN C, BRAUNER R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr*, 2004;163:89-93.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.