

# LE SYSTEME GNRH : IMPLICATIONS DANS LA PUBERTÉ PRÉCOCE DE L'ENFANT

## THE GNRH SYSTEM : IMPORTANCE FOR PRECOCIOUS PUBERTY IN CHILDREN

Par Michel POLAK<sup>(1)</sup>, Dinane SAMARA-BOUSTANI, Jacques BELTRAND,  
Isabelle FLECHTNER, Caroline THALASSINOS, Maud BIDET, Graziella PINTO  
(Communication présentée le 23 janvier 2014)

### RÉSUMÉ

Après avoir rappelé les mécanismes centraux de la puberté, nous nous focalisons sur les aspects cliniques de la puberté précoce centrale chez l'enfant. Comment la suspecter, comment l'explorer, comment la traiter : voilà les points qui sont développés dans cet article.

**Mots clés :** neurone à GnRH, kiss peptide, récepteur du kiss peptide, puberté précoce, enfant.

### SUMMARY

We discuss here the secular early onset of puberty in children, the central mechanisms of puberty as well as the clinical aspects of central precocious puberty in children. How to suspect it, how to explore it and how to treat it are the main topics of this article.

**Key words :** GnRH neuron, kiss peptide, kiss peptide receptor, precocious puberty, children.

### INTRODUCTION

L'âge moyen au début de la puberté, défini par l'âge de la ménarche chez les filles, est en France de 12 ans neuf mois (Samara-Boustani, 2011). Pourquoi pas six ou seize ans ? Cette question du point de vue de la biologie de l'évolution suggère que la puberté était plus précoce à l'époque néolithique : la durée de vie raccourcie et la nécessité de parvenir à la capacité de reproduction semblent avoir été les influences prédominantes sur l'âge de la ménarche, il y a des milliers d'années (Gluckman & Hanson, 2006). La puberté a été retardée pendant la révolution industrielle mais de 1850 à 1950, l'âge aux premières règles montre une avance séculaire d'environ trois années, passant de 16-17 ans à 13-14 ans, conséquence vraisemblable d'une amélioration des conditions sanitaires et nutritionnelles (Sorensen, 2012) Cette tendance s'est arrêtée dans les 50 dernières années (*figure 1*). Toutefois, lors de cette récente période, l'avance de la date d'apparition du tissu mammaire (stade S2 de Tanner) chez la fille est nette alors que celle de la

puberté des garçons (volume testiculaire supérieur ou égal à quatre ml) ne paraît exister qu'au Danemark, tout en étant modérée (*figure 2*). Comment peut-on expliquer la cause de l'apparition précoce de la puberté à l'âge de cinq ans ? Évidemment pas seulement par l'environnement, même en tenant compte des tendances à long terme de l'avance de la puberté attribuée à l'obésité croissante dans la population, même dès la petite enfance. L'endocrinologue pédiatre ne peut toujours pas expliquer simplement aux parents pourquoi la puberté commence généralement à l'âge de 11 ans et encore moins, pourquoi leur enfant est entré en puberté à six ans.

Après un rappel de la physiologie du système GnRH et de l'axe gonadotrope au moment de la puberté, nous aborderons l'aspect clinique de la puberté précoce d'origine centrale, laissant de côté les pubertés précoces périphériques, d'ailleurs moins fréquentes, dans lesquelles l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est pas impliqué. Dans une dernière partie, nous illustrerons le rôle de facteurs génétiques dans le contrôle du début de la puberté.

(1) Professeur des Universités - Praticien Hospitalier - Responsable médical du service d'Endocrinologie - Gynécologie et Diabétologie pédiatriques  
Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades - Université Paris Descartes - Paris.

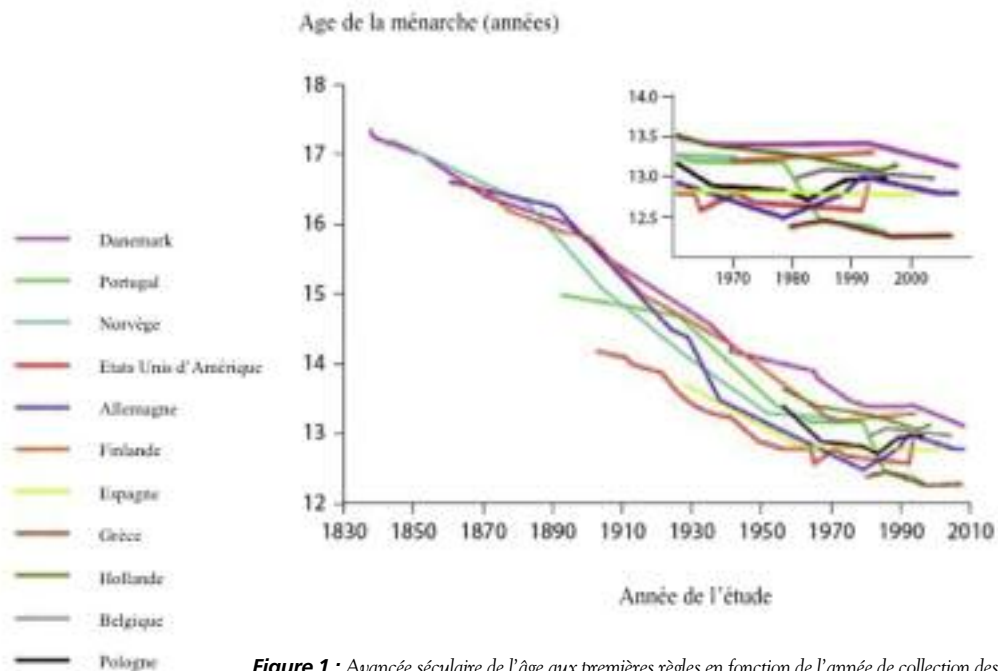


Figure 1 : Avancée séculaire de l'âge aux premières règles en fonction de l'année de collection des données. L'insert montre aussi que cette tendance s'est arrêtée dans les 50 dernières années. Adaptée de Sorenson et al. 2012.

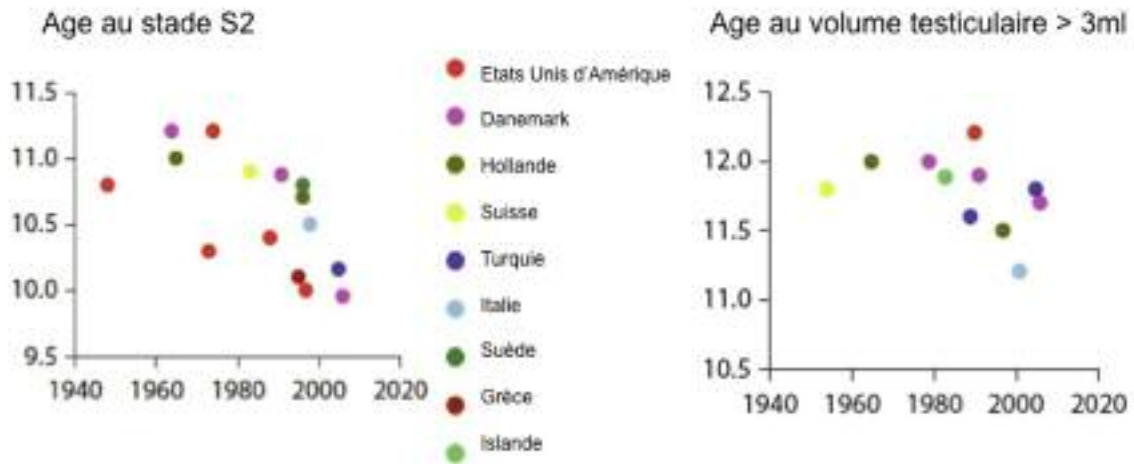


Figure 2 : Changements de la date d'apparition des seins (stade dit S2 ou B2 pour breast 2) de Tanner et du début de la puberté chez les garçons (volume testiculaire supérieur à 3ml) lors des 60 dernières années. L'avance d'apparition de la date d'apparition du tissu mammaire est nette chez la fille. Pour le garçon, les données sont moins claires et l'avance paraît exister au Danemark, tout en étant modérée. Adaptée de Sorenson et al. 2012.

## PHYSIOLOGIE DE L'AXE GONADOTROPE AU MOMENT DE LA PUBERTÉ

### Description de la sécrétion de GnRH au moment de la puberté

Chez l'enfant prépubère, la GnRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) est libérée en « pulses » de faible amplitude à une fréquence relativement basse. Dans les premiers stades de la puberté, l'amplitude des « pulses » de GnRH s'accroît, leur fréquence augmente à un toutes les une à deux heures, surtout la

nuit (Apter *et al.* 1993). Quand la maturation pubertaire progresse, ces changements s'étendent aux heures de la journée. En réponse à la sécrétion de GnRH, la production de LH et de FSH augmente, initialement pendant la nuit et ensuite pendant la journée. Chez la jeune fille, FSH favorise le développement folliculaire précoce dans l'ovaire et, en conjonction avec LH, entraîne une augmentation progressive de la sécrétion d'œstradiol. Les concentrations plasmatiques d'œstradiol dans la phase précoce de la puberté sont très faibles, avec des niveaux plus élevés dans les heures de la matinée. Chez le garçon, la pro-

duction de LH entraîne la sécrétion de testostérone, d'abord la nuit, avec des niveaux plus élevés survenant en début de matinée. Les concentrations de testostérone de la période diurne augmentent avec la progression de la puberté et présentent, y compris à l'âge adulte, une variation diurne, les niveaux étant plus élevés le matin,

### Modulateurs de la sécrétion de GnRH au moment de la puberté

La première manifestation neuroendocrine identifiée de la puberté est la production de la kisspeptine par des neurones hypothalamiques. La découverte de ce peptide et de son récepteur a conduit à une meilleure compréhension de la régulation de la puberté normale au cours des 10 dernières années. Ce peptide est reconnu par le récepteur GPR54 (*G-protein coupled receptor 54*) localisé sur la membrane des neurones à GnRH et stimule leur sécrétion. Les neurones le sécrétant sont situés dans le noyau arqué et dans la région périventriculaire antérieure. Ils sont connus comme les neurones KNDy (Kisspeptine, Neurokinine B, Dynorphine) car ils coproduisent la neurokinine B et la dynorphine, deux peptides exerçant un rétrocontrôle autocrine sur la sécrétion de la kisspeptine, stimulateur pour le premier et répressif pour le second. Ce rétrocontrôle autocrine permet un contrôle précis de la sécrétion de la kisspeptine (**figure 3**). En outre, l'œstradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de ces neurones et une diminution de l'intensité de ce rétrocontrôle négatif survient quand la puberté commence. Le mécanisme de cette diminution demeure toujours à comprendre.

Des mutations activatrices des gènes codant la kisspeptine (Silveira *et al.* 2010) et son récepteur (Teles *et al.* 2008) ont été trouvées chez des enfants ayant une puberté précoce. La mutation du gène KISS entraîne une plus grande résistance de la kisspeptine à sa dégradation et celle du récepteur prolonge l'activation des voies de signalisation intracellulaires en réponse au

ligand. Ces cas extraordinairement rares sont néanmoins fondamentaux pour valider l'importance du système kisspeptine-récepteur dans le déclenchement de la puberté chez l'Homme. Bien que les mutations de la neurokinine b et de la dynorphine pourraient théoriquement causer un développement pubertaire précoce, ces mutations n'ont pas encore été identifiées.

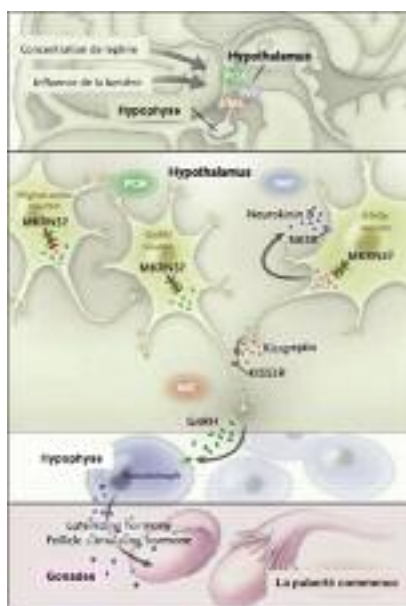
Lorsque la maturité pubertaire est atteinte, la régulation de la capacité de reproduction est influencée par le statut énergétique de l'organisme. Les réserves d'énergie sont signalées au cerveau par la leptine et la ghréline. La leptine, dont la production par le tissu adipeux est directement liée à l'énergie stockée, agit par l'intermédiaire de son récepteur pour stimuler la sécrétion des neurones KNDy, mais il est difficile de savoir s'il s'agit d'une action directe sur ces neurones ou si la leptine agit par l'intermédiaire d'un autre type cellulaire. La sécrétion de ghréline varie à court terme avec la prise alimentaire, mais est également influencée à long terme par les réserves d'énergie. La ghréline exercerait un effet inhibiteur sur la sécrétion de ces neurones. Des signaux supplémentaires, le neuropeptide Y et la proopiomélanocortine, témoignant du bilan énergétique, peuvent influencer la libération de la kisspeptine. Importants pour le maintien du fonctionnement ovarien, leur rôle dans le déclenchement de la puberté est surtout considéré comme permissif.

Les cellules gliales influencent les neurones à GnRH d'au moins deux façons. D'une part, les astrocytes sécrètent des facteurs de croissance comme le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF), le TGF bêta, et des peptides de type facteur de croissance épidermique (EGF). Ces facteurs de croissance agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques sur les neurones à GnRH et tendent à augmenter leur croissance et leurs fonctions neuronales. D'autre part, les cellules gliales sont directement apposées aux neurones à GnRH et l'augmentation de l'apposition est associée à une plus grande sécrétion de GnRH. L'œstradiol diminuant cette apposition, il pourrait s'agir du mécanisme par lequel s'exerce le rétrocontrôle négatif de ce stéroïde. Une accumulation de cellules gliales formant un hamartome hypothalamique est souvent associée à une puberté précoce. Bien que cette forme a été attribuée à une sécrétion ectopique de GnRH au sein de l'hamartome, il existe des preuves que les effets des cellules gliales peuvent jouer un rôle sur les neurones à GnRH.

## LES PUBERTÉS PRÉCOCES

### Définition

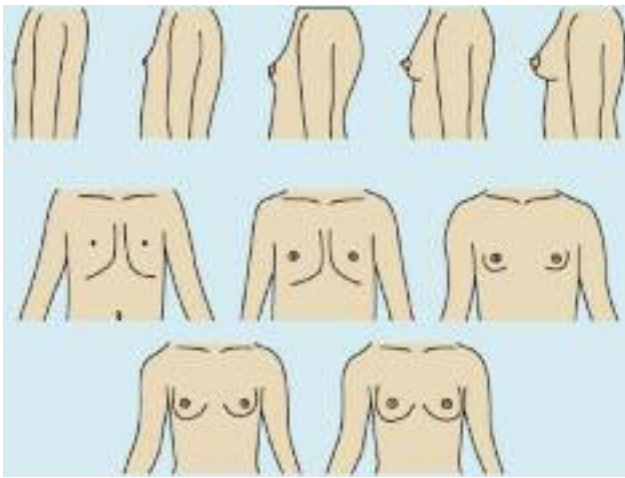
La puberté précoce (PP) est définie par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de huit ans chez la fille, de neuf ans chez le garçon. Entre 8 et 10 ans chez la fille et 9 et 11 ans chez le garçon, on parle de puberté avancée (Carel & Léger, 2008).



**Figure 3 :** Un événement essentiel dans l'apparition de la puberté chez les mammifères est la reprise de la libération pulsatile de GnRH par des neurones de l'hypothalamus. Interviennent, au moment de l'apparition de la puberté chez l'Homme, les niveaux de leptine (traduisant une masse grasse minimale qui est permissive sur le déclenchement de la puberté) et l'augmentation de l'expression de la neurokinine B, la kisspeptine et de leurs récepteurs (NK3R et KISS1R, respectivement).

La MKRN3 est une protéine impliquée dans l'ubiquitination des protéines jouant un rôle important dans le déclenchement de la puberté. À la différence de la kisspeptine et de la neurokinine B, qui stimulent le début de la puberté, la protéine MKRN3 semble inhiber son déclenchement. Des mutations du gène MKRN3 entraînent une perte de fonction de la protéine et provoquent une puberté précoce centrale. (INF : zone infundibulaire, ME : éminence médiane et POA : zone préoptique).

Chez la fille, le premier signe est le plus souvent l'apparition du développement mammaire, au stade appelé S2 de Tanner (*figure 4*). La vulve se modifie, les petites lèvres se développent et des sécrétions vaginales sont présentes. La pilosité pubienne vient ensuite, les premières règles peuvent survenir rapidement, alors qu'elles sont observées normalement deux ans après le début de la puberté. Chez le garçon les premiers signes sont une pilosité pubienne et l'augmentation du volume testiculaire, appréciée facilement par la mesure de la longueur du testicule alors supérieure ou égale à 25 mm (*figure 5*). L'accélération staturale est précoce surtout chez la fille, le plus souvent associée à une progression excessive de la maturation osseuse et une avance de l'âge osseux. Le comportement de l'enfant se modifie, les troubles oppositionnels sont fréquents.



**Figure 4 :** Les cinq stades de Tanner chez la fille. S1 : prépubère ; S2 : du tissu mammaire est perceptible (bouton mammaire) ; S3 : le sein de développe et l'aréole est inclus dans le sein ; S4 : le sein continue son développement et l'aréole pointe en avant (c'est le stade des premières règles) ; S5 : sein mature. D'après Carel et Léger 2008.



**Figure 5 :** Orchidomètre de Prader. L'augmentation de volume du testicule (à partir de 4 ml, évalué sur l'orchidomètre) signe le début de la puberté chez le garçon.

### Bilan diagnostique : la puberté précoce d'origine centrale (PPC)

Le bilan a pour objectif de confirmer le diagnostic de PP, d'en préciser l'origine (centrale ou périphérique), de préciser son étiologie, d'apprécier son caractère évolutif (Carel & Léger, 2008).

Chez la fille l'échographie pelvienne montre un utérus augmenté de volume (hauteur utérine supérieure ou égale à 35mm), la taille du corps utérin devient supérieure à celle du col, la ligne de vacuité endométriale devient visible, traduisant l'imprégnation ostrogénique de l'endomètre. Le taux plasmatique d'oestradiol est généralement élevé (supérieur ou égal à 5 pg/mL dans des dosages à la méthodologie récente). Toutefois, compte tenu des variations cycliques de la sécrétion ovarienne, un taux indétectable n'exclut pas une PP vraie. Le meilleur témoin de la présence d'oestradiol est d'ailleurs le développement d'un tissu mammaire. Chez le garçon le taux plasmatique de testostérone est élevé (supérieur ou égal à 0,5 ng/mL) (Chalumeau *et al.* 2002).

L'âge osseux (les radiographies de la main et poignet gauche sont comparées à celles d'un atlas établies par âge chronologique) évalue le retentissement des hormones sexuelles sur la maturation osseuse. Il fournit ainsi un indice sur la réserve de croissance.

Le test par le GnRH permet de préciser l'origine de la PP. On distingue les pubertés précoces vraies ou centrales, qui résultent de la mise en route prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysaire et sont donc Gn-RH dépendantes ; il faut les distinguer des pseudo-pubertés précoces, secondaires à une sécrétion anormale d'hormones sexuelles par les ovaires ou les testicules ou les surrénales, indépendamment de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Eyssette-Guerreau *et al.* 2008) et des pubertés précoces dissociées, qui correspondent à l'apparition précoce d'un caractère sexuel secondaire qui reste isolé : pilosité pubienne précoce isolé dans les deux sexes (prémature pubarche) ou développement prématuré isolé des seins chez la petite fille (prémature thélarche). Nous n'envisagerons ici que les pubertés centrales.

En cas de PP centrale, après l'injection de Gn-RH, la réponse des gonadotrophines LH et FSH est le plus souvent de type pubertaire, soit un pic plasmatique de LH supérieur ou égal à 5 UI/L, qui devient supérieur à celui de FSH. L'absence de réponse traduit une PP périphérique. L'origine de la PP est le plus souvent d'origine centrale (PPC).

### Étiologie

Chez la fille, les PPC sont dans 80% des cas idiopathiques, chez le garçon les causes organiques sont plus fréquentes (50 à 70%). Il existe rarement des éléments qui orientent d'emblée vers une cause neurogène : antécédents d'hydrocéphalie, irradiation cérébrale, présence de céphalées, de troubles visuels ou de tâches cutanés (*tableau 1*). L'imagerie cérébrale par résonance magnétique doit être systématique, centrée sur

<p><b>Organiques : lésions cérébrales, relevant l'inhibition gonadotrope trop précocement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hamartome hypothalamique</li> <li>- gliome</li> <li>- hydrocéphalie</li> <li>- kyste arachnoïdien supra-sellaire</li> <li>- irradiation cérébrale (dans le contexte du traitement de tumeurs cérébrales)</li> <li>- traumatisme crânien</li> <li>- séquelles de méningites</li> <li>- hypothyroïdie</li> </ul>
<p><b>Génétiques (encore extrêmement rarement identifiées)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mutation du gène codant pour GPR54 (récepteur du kisspeptide)</li> <li>- mutation du gène de la makorin ring-finger protein 3</li> </ul>
<p><b>Idiopathiques</b></p> <p>souvent chez la fille, rarement chez le garçon</p>
<p><b>Environnementale</b></p>

**Tableau 1 :** Étiologies des pubertés précoces centrales.

la région hypothalamo-hypophysaire avec coupes fines sagittales et coronales, y compris chez les filles entre six à huit ans (Mogensen *et al.* 2012). Les lésions les plus fréquentes, dans la moitié des cas, sont le gliome des voies optiques, dans le cadre d'une neurofibromatose de type maladie de Recklinghausen et l'hamartome hypothalamique, tumeur bénigne, non évolutive responsable de PP très précoce et évolutive. Les PPC idiopathiques sont plus fréquentes chez les enfants adoptés, chez les enfants obèses. Il existe des formes familiales de PPC.

### Évolutivité

Le plus souvent, les PPC idiopathiques sont évolutives : les signes pubertaires progressent, l'âge osseux augmente rapidement, entraînant une réduction de la taille finale. Lorsqu'elles sont peu évolutives, dans 15 à 20 % des cas, les signes d'imprégnation oestrogénique sont modérés au premier examen et progressent lentement ; l'accélération staturale s'accompagne d'une progression normale ou peu accélérée de l'âge osseux, qui est proche de l'âge chronologique. Le risque de petite taille définitive est alors très modéré. Certaines pubertés précoces d'origine centrale peuvent même régresser spontanément, mais une nouvelle poussée peut survenir.

Des examens peuvent aider à différencier les formes évolutives des formes peu évolutives :

- l'examen de l'âge osseux : s'il montre une avance supérieure à deux ans par rapport à l'âge chronologique, il apporte un argument en faveur d'une puberté évolutive ;

- les taux plasmatiques d'œstradiol et de testostérone sont souvent plus élevés que la normale dans les pubertés évolutives, respectivement supérieurs à 15 pg/mL et à 1 ng/mL. Ils sont normaux ou peu élevés dans les formes peu évolutives ;

- et surtout le test par le Gn-RH : dans les pubertés évolutives, le rapport des pics de LH et de FSH est supérieur à 0,6 chez la fille et à deux chez le garçon.

Les PPC dues à une cause neurogène sont toujours évolutives et nécessitent un traitement freinateur.

### Traitement

La libération normale des gonadotrophines hypophysaires dans le sang requiert la sécrétion pulsatile de GnRH. Elle est inhibée par une libération continue de GnRH. Aussi, sont utilisés les analogues de la GnRH (aGnRH) qui, en se fixant sur les récepteurs de GnRH des cellules hypophysaires gonadotropes, empêchent leur libération et donc la sécrétion d'oestrogènes et/ou de testostérone. Les formes d'analogues à délivrance prolongée sont administrées par des injections mensuelles ou trimestrielles, par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire. Ce traitement est efficace quelle que soit la cause de la PPC, organique ou idiopathique : régression partielle des caractères sexuels secondaires, normalisation du taux plasmatique d'œstradiol ou de testostérone, normalisation de la vitesse de croissance à un niveau prépubère, ralentissement de la progression de l'âge osseux expliquant une amélioration de la taille prédictive (Carel *et al.* 2009). La durée du traitement doit être d'au moins deux ans pour entraîner une amélioration du pronostic statural. Le traitement est bien toléré. Les effets secondaires sont rares : céphalées, bouffées de chaleur, survenue de métrorragies après la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> injection chez la fille. À l'arrêt du traitement, le développement pubertaire reprend et progresse rapidement : chez la fille, les règles apparaissent dans les trois-quarts des cas durant la première année qui suit l'arrêt du traitement. L'âge osseux progresse rapidement et la croissance pubertaire est limitée à 5-10cm entre l'arrêt du traitement et la taille finale. La décision d'arrêt du traitement dépend de la taille, de l'âge osseux et de l'âge de l'enfant.

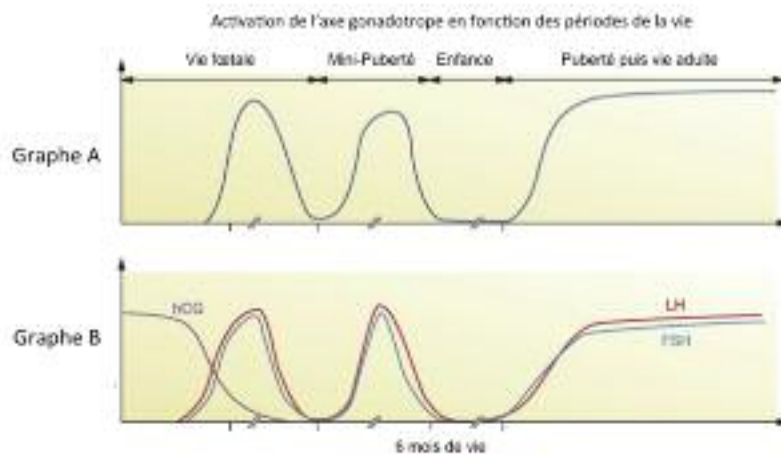
Ce traitement doit être réservé aux PPC évolutives pour lesquelles il existe un risque réel de déficit statural, d'où l'intérêt du test par le GnRH pour apprécier le caractère évolutif de la PP (Carel *et al.* 1999 ; Adan *et al.* 2002). Le gain statural dans ces cas est estimé à environ cinq cm ; plus important chez le garçon que chez la fille, il est d'autant plus que le traitement est débuté tôt. Des tailles finales de 161 ± 6 cm chez la fille, de 173 ± 6 cm chez le garçon sont rapportées (Carel *et al.* 1999). Dans les formes peu évolutives, identifiées par des réponses de niveau prépubère lors du test par le GnRH, le traitement n'est pas nécessaire : la taille finale est égale à la taille cible (Palmert *et al.* 1999). L'abstention thérapeutique éventuelle doit conduire à une surveillance attentive de l'évolution et à un traitement freinateur si apparaît, lors de l'évolution, une aggravation du pronostic statural final.

## APPROCHE GÉNÉTIQUE DU DÉCLENCHEMENT DE LA PUBERTÉ CHEZ L'ENFANT

Le rôle des facteurs génétiques dans le contrôle du début de la puberté est clairement illustré par l'élucidation moléculaire très récente d'une forme familiale de puberté précoce (Abreu *et al.* 2013). Les auteurs ont eu accès à 40 membres de 15 familles dans laquelle les probands<sup>1</sup> présentaient une puberté précoce centrale, caractérisée par une réactivation prématurée de l'activité pulsatile du GnRH. Le séquençage de l'exome des patients répertoriés a permis d'identifier des mutations délétères dans le gène MKRN3 soumis à l'empreinte parentale: la protéine MKRN3 est ainsi produite par l'ARN transcrit à partir exclusivement de la copie du gène héritée du père. Le gène MKRN3 code la Makorin RING-finger protein 3 qui est impliquée dans l'ubiquitination (ou ubiquitinylation) et la signalisation cellulaire. La famille des Makorin est abondamment exprimée dans le cerveau en développement, y compris dans les neurones du noyau arqué où il existe un ensemble de gènes dont l'expression est liée à la puberté. Les auteurs ont montré que l'expression de MKRN3 chez les souris des deux sexes était plus élevée au jour postnatal 10 et diminué par la suite, pour atteindre un nadir précisément en concordance avec le début de la puberté. C'est aussi

à ce moment que l'expression de gènes considérée au centre de l'activation de la puberté, par exemple ceux codant les kiss-peptides et neurokinine B, commence à augmenter.

Alors, quel est l'apport de cette étude de cas familiaux de puberté précoce centrale sur nos connaissances à propos de la manière dont le début de la puberté est contrôlé chez l'homme ? On sait plus sur pourquoi la puberté peut être retardée que pourquoi elle commence précocement. Tout processus de maladie chronique, comme la malnutrition grave ou de maladies chroniques, telles que la mucoviscidose, va retarder ou arrêter la progression de la puberté. La découverte de l'effet des mutations de MKRN3 chez l'homme semble appuyer l'idée que la puberté commence seulement avec l'inhibition d'un dispositif de contrôle négatif sur le générateur de « pulses » de GnRH (*figure 3*). Ce mécanisme par lever d'une inhibition explique probablement aussi pourquoi les lésions intracrâniennes : traumatismes crâniens, hydrocéphalie et effets de l'irradiation crânienne peut conduire à une puberté précoce. La découverte d'une cause génétique de puberté précoce centrale est une contribution importante pour comprendre davantage la puberté humaine. Cependant une explication manque toujours pour comprendre pourquoi la puberté commence à peu près au moment de la jonction de la première et de la deuxième décennie de la vie chez l'Homme (Bouvattier *et al.* 2011) (*figure 6*).



**Figure 6 :** Activation de l'axe gonadotrope en fonction des périodes de la vie.

Le graphe A représente l'évolution générale de l'activité gonadotrope au cours de la vie, chez l'Homme, activité objectivée dans le graphe B par l'évolution des concentrations plasmatiques de LH et FSH.

À la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation, lorsque le niveau de hCG placentaire dans la circulation fœtale commence à diminuer, la LH et la FSH commencent à être sécrétées par des cellules hypophysaires gonadotropes fœtales. Cette sécrétion a été démontrée chez l'Homme par la détection de la transcription dans l'hypophyse à la fois pour la sous-unité  $\alpha$  commune et les sous-unités  $\beta$  spécifiques de ces deux gonadotrophines et par le dosage immunologique des hormones dans le sang fœtal. La sécrétion de LH par les cellules hypophysaires gonadotropes du fœtus augmente progressivement, permettant la poursuite de la stéroïdogénèse testiculaire fœtale chez le garçon malgré la baisse de l'hCG. Les six premiers mois de la vie représentent une période au cours de laquelle l'activité hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire est importante, en particulier chez le garçon. Cette phase active, qui est peut-être liée à l'interruption de l'effet de rétroaction négative des stéroïdes et peptides du placenta sur la sécrétion de gonadotrophines, se traduit par une augmentation du volume testiculaire et par une augmentation de la longueur du pénis. Au cours de cette période, les niveaux sanguins de LH et FSH augmentent, conduisant à une augmentation des taux circulants de testostérone qui peuvent atteindre des niveaux observés chez les hommes adultes. La puberté constitue donc une période de réactivation de l'activité pulsatile d'un axe gonadotrope particulièrement actif chez le fœtus et le nourrisson, devenu silencieux dans la petite enfance. Adapté d'après Bouvattier *et al.* 2011.

## REMERCIEMENTS

Remerciements à l'équipe soignante du service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatriques, et à Mme Myriam Faivre qui l'anime avec cœur et compétences.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abreu A.P., Dauber A., Macedo D.B., Noel S.D., Brito V.N., Gill J.C. *et al.* Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013; 368:2467–75.
- Adan L., Chemaitilly W., Trivin C., Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clinical Endocrinology* 2002; 56:297–302.
- Apter D., Butzow T.L., Laughlin G.A., Yen S.S. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76:940–949.
- Carel J.C., Eugster E.A., Rogol A., Ghizzoni L., Palmert M.R., ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group *et al.* Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: e752–62.
- Carel J.C. & Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl Med.* 2008; 358(22):2366–77.
- Carel J.C., Roger M., Ispas S., Tondu F., Lahlou N., Blumberg J. *et al.* Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(6):1973–8.
- Chalumeau M., Chemaitilly W., Trivin C., Adan L., Breart G., Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002; 109(1):61–7.
- Eyssette-Guerreau S., Pinto G., Sultan A., Le Merrer M., Sultan C., Polak M. Effectiveness of anastrozole and cyproterone acetate in two brothers with familial male precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21(10):995–1002.
- Gluckman P.D. & Hanson M.A. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17:7–12.
- Mogensen S.S., Aksglaede L., Mouritsen A., Sørensen K., Main K.M., Gideon P., Juul A. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One.* 2012; 7(1):e29829.
- Palmert M.R., Malin H.V., Boepple P.A. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untraited patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2):415–23.
- Samara-Boustani D., Colmenares A., Elie C., Dabbas M., Bertrand J., Caron V. *et al.* High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(2):307–16.
- Silveira L.G., Noel S.D., Silveira-Neto A.P., Abreu A.P., Brito V.N., Santos M.G. *et al.* Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2276–2280.
- Sørensen K., Mouritsen A., Aksglaede L., Hagen C.P., Mogensen S.S., Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77(3):137–45.
- Teles M.G., Bianco S.D., Brito V.N., Trarbach E.B., Kuohung W., Xu S. *et al.* A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:709–715.
- Bouvattier C., Maione L., Bouligand J., Dodé C., Guiochon-Mantel A., Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):172–82.