

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1914

Evaluation des proportions corporelles chez l'enfant référé pour trouble pubertaire

Etudiant

Anaëlle Wagner

Tuteur

Prof. Nelly Pitteloud

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Co-tuteur

Dr Michael Hauschild

Division d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, CHUV

Expert

Dr. Andreas Nydegger

Unité de gastroentérologie pédiatrique, CHUV

Lausanne, le 04.01.2015

Abstract

Titre : Évaluation des proportions corporelles chez l'enfant référé pour trouble pubertaire

Introduction : La prévalence des troubles pubertaires, en particulier des pubertés précoces, semblent augmenter sur les vingt dernières années. Plusieurs études ont relié cette tendance à l'augmentation du surpoids et de l'obésité dans la population infantile.

Objectifs : Caractériser les enfants référés pour trouble pubertaire du point de vue de l'incidence, du diagnostic retenu et des proportions corporelles comme la taille, le ratio SS/SI et l'indice de masse corporelle (IMC).

Méthodologie : Étude rétrospective basée sur l'analyse de données contenues dans les dossiers de patients référés pour des troubles pubertaires à l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne de 1996 à 2013.

Résultat : Un total de 647 patients est relevé, dont 304 référés pour une puberté précoce et 343 pour une puberté retardée. Les IMC des enfants référés pour une puberté précoce sont plus élevés que la moyenne et inversement les IMC des enfants référés pour une puberté retardée sont plus bas que la moyenne (différence significative $p < 0.001$). Une différence significative du ratio SS/Si entre les différentes pubertés est également mise en évidence. Au niveau du traitement, la taille, le BMI et la valeur de la LH peuvent orienter la mise en place d'un traitement pour une PPII. Aucune des valeurs relevées n'aide à la décision d'un traitement pour un retard pubertaire simple.

Discussion et conclusion : Les résultats obtenus sont semblables à ceux retrouvés dans la littérature avec chez les pubertés précoces une plus grande proportion de filles et un IMC plus élevés et chez les pubertés retardées, une plus grande proportion de garçons et un IMC en dessous des normes. Toutefois nous ne retrouvons pas d'augmentation significative de la prévalence de la puberté précoce sur les dernières années. Les proportions corporelles et la valeur de la LH peuvent aider la démarche diagnostique et la décision de mise en place d'un traitement mais ne remplacent pas la primordialité d'un suivi clinique.

Mots clés : Puberté précoce, Retard pubertaire, Incidence, Proportions corporelles, Prédiction du traitement

Table des matières

1	Introduction.....	4
1.1	Aspects théoriques de la puberté	4
1.1.1	Définition et physiologie de la puberté normale	4
1.1.2	Influences sur le timing pubertaire	5
1.1.3	Troubles pubertaires	5
1.2	Aspects théoriques sur la croissance et les proportions corporelles.....	7
1.2.1	Définition et physiologie d'une croissance et de proportions corporelles normales	7
1.2.2	Influences sur les proportions corporelles	7
1.3	Contexte des troubles pubertaires : chronologie et liens avec les proportions corporelles ..	8
1.4	But de la recherche	8
1.5	Méthodologie	8
1.6	Ethique	9
2	Résultats	10
2.1	Description de l'échantillon des enfants référés pour une puberté précoce	10
2.1.1	Diagnostic différentiel	10
2.1.2	Description des patients à la première consultation : Âge, stade de Tanner, âge osseux	11
2.1.3	Incidence	13
2.2	Description de l'échantillon des enfants référés pour un retard pubertaire.....	14
2.2.1	Diagnostic différentiel	14
2.2.2	Description des patients à la première consultation : Âge, stade de Tanner, âge osseux	15
2.2.3	Incidence	16
2.3	Puberté et proportions corporelles.....	17
2.3.1	Indice de Masse Corporelle	17
2.3.2	Taille assise et ratio SS/SI	19
2.3.3	Prédiction du diagnostic et du traitement grâce aux proportions corporelles.....	19
3	Discussion	20
3.1	Epidémiologie de notre échantillon	20
3.2	Incidence	21
3.3	Proportions corporelles et troubles pubertaires.....	21
3.4	Prédiction des troubles pubertaires à l'aide de nos données.....	22
4	Conclusion	23
5	Références.....	24

1 Introduction

La prévalence des troubles pubertaires, en particulier des pubertés précoces, semble augmenter sur les vingt dernières années. Plusieurs études ont relié cette tendance à l'augmentation du surpoids et de l'obésité dans la population infantile. Le retard pubertaire est plus souvent associé à une masse corporelle faible. Un changement de l'incidence de ce trouble durant ces dernières années n'est pas connu. Notre travail étudie l'étiologie des troubles pubertaires chez les enfants référés au centre d'endocrinologie pédiatrique du CHUV / de l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne ces 18 dernières années. Notre but est également d'analyser la relation entre les troubles pubertaires et les proportions corporelles.

1.1 Aspects théoriques de la puberté

1.1.1 Définition et physiologie de la puberté normale

La puberté est un phénomène hormonal qui permet le passage du corps de l'enfant au corps de l'adulte (caractères sexuels secondaires) ainsi que la maturation des organes de la reproduction. Elle est due à la réactivation de l'axe gonadotrope qui était resté en quiescence durant l'enfance. La sécrétion pulsatile de l'hormone gonadolibérine (GnRH) par le noyau arqué de l'hypothalamus permet la sécrétion des hormones folliculostimulantes (FSH) et lutéinisantes (LH) par l'hypophyse. Les conséquences de cette réactivation sont l'augmentation des hormones sexuelles sécrétées par les ovaires et les testicules, le développement des caractères sexuels secondaires et la maturation des gamètes.

Les normes physiologiques des âges de début de puberté se situent entre 8 et 14 ans chez la fille et 9 et 15 ans chez le garçon. Les premiers signes du début de la puberté chez les filles sont la thélarche et l'apparition d'une pilosité pubienne et axillaire. Ceci se fait en moyenne à 11 ans. La ménarche apparaît, quant à elle, à un âge moyen d'environ 12.5 ans, soit 2 ans après la thélarche.

Chez les garçons, le début de la puberté est défini au moment où le volume testiculaire dépasse 4 ml. Ce développement est accompagné d'un accroissement de la verge et, également, de l'apparition d'une pilosité pubienne et axillaire.

En clinique, il est plus adéquat de comparer le début de la puberté à l'âge osseux qu'à l'âge chronologique. L'âge osseux reflète en effet mieux le stade de croissance de l'enfant. La puberté débutera à un âge osseux de plus de 11 ans chez la fille et de plus de 12 ans chez le garçon.

Dans les deux sexes, la puberté est accompagnée d'une accélération de la vitesse de croissance. Son

début est synchrone au début de la puberté chez les filles et un an après le début de la puberté chez les garçons. La taille finale dépendra surtout de la taille au début de la croissance pubertaire et non pas de l'âge au début de la puberté, pour autant que celui-ci est dans les normes physiologiques citées plus tôt.

Le développement des caractères sexuels secondaires a été décrit par

Stade	Organes génitaux externe de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne de la femme	Développement mammaire	
1		0					Enfance
2		+					
3		++					Puberté
4		+++					
		++++					Age adulte

Figure 1 : tableau représentant les stades de Tanner, source : pediaos.fr/scoliose.htm

différents stades, appelés stades de Tanner (figure 1). Ils aident à identifier où en est l'enfant dans le processus du développement pubertaire. Le développement mammaire chez les filles, les organes génitaux externes chez le garçon et les pilosités pubienne et axillaire dans les deux sexes sont les caractères les plus souvent décrits et observés. (1)

1.1.2 Influences sur le timing pubertaire

Les influences sur le timing pubertaire peuvent être intrinsèques ou extrinsèques. Le facteur intrinsèque principal retenu est lié à la génétique. Les enfants présentant une puberté précoce ont, en effet, souvent une anamnèse familiale positive de puberté précoce. Il a également été remarqué que l'âge de début de puberté peut différer selon les ethnies. En effet, aux Etats-Unis, des données récentes ont montrés un âge plus précoce à la puberté chez les enfants afro-américains que chez les enfants caucasiens ou hispaniques (2).

Au niveau des facteurs extrinsèques, les influences retenues sont principalement environnementales. Une influence de l'alimentation a été démontrée sur le plan quantitatif en lien avec l'apport énergétique ou qualitatif avec, par exemple, l'augmentation de l'utilisation d'oestrogènes dans l'industrie alimentaire (3). Les autres influences proposées et retenues dans les diverses études sont variées. Nous retenons en particulier une influence des facteurs psychosociaux (adoption) et les répercussions de la vie foétale, comme les retards de croissance in-utéro (4).

1.1.3 Troubles pubertaires

Toute puberté débutant en dehors des intervalles de 8 à 14 ans pour une fille et de 9 à 15 ans pour un garçon est considérée comme pathologique. Les troubles pubertaires doivent être investigués afin de préciser le diagnostic et d'apporter la meilleure ligne thérapeutique.

La consultation commence par une anamnèse détaillée, incluant les antécédents, les traitements, l'anamnèse familiale ainsi que les habitudes de vie comme la nutrition et les activités. L'examen physique est une partie importante de la consultation, durant lequel les stades de Tanner, les données anthropomorphiques, telles que envergure, taille debout, taille assise et IMC, ainsi que les signes dismorphiques pourront être évalués. La suite des investigations se fera par des examens sanguins (testostérone, œstradiol, stéroïdes surrénaliens, LH, FSH, test au GnRH, hormone de croissance, prolactine) et par de l'imagerie (ultrason pelvien, IRM du système nerveux central, radiographie de la main) en fonction de l'indication. La LH basale est utilisée en premier lieu car une valeur supérieure à un certain seuil (>15 IU/l) (5) (6) est utilisée par certains centres comme ayant une valeur diagnostique pour une puberté précoce sans avoir recours au test au GnRH.

1.1.3.1 Puberté précoce

Comme décrit précédemment, il sera considéré comme puberté précoce un développement des organes sexuels secondaires ayant débuté avant l'âge de 8 ans chez la fille et avant l'âge de 9 ans chez le garçon. Ces développements seront accompagnés d'une accélération de la vitesse de croissance, d'un âge osseux avancé et d'un niveau de stéroïdes sexuels élevé pour l'âge.

Le diagnostic différentiel des pubertés précoces se fait à l'aide des tests précédemment mentionnés. Nous retrouvons trois diagnostics principaux :

- Les pubertés vraies, aussi appelées pubertés précoces isosexuelles idiopathiques (PPII), sont diagnostiquées quand les tests biologiques montrent une activation de l'axe gonadotrope. LH et FSH sont augmentés, la réponse de la LH est plus importante que la réponse de la FSH au test au GnRH et, les hormones sexuelles sont également augmentées. De plus, aucune anomalie de l'hypophyse n'est détectée à l'IRM, l'US pelvien montre des organes génitaux internes de taille pubère et l'âge osseux est avancé. Les pubertés isosexuelles idiopathiques sont la grande majorité des diagnostics de puberté précoce, elles sont plus fréquentes chez les

filles que chez les garçons et sont souvent à la limite des normes d'âges physiologiques. De plus, on retrouve souvent une anamnèse familiale de puberté précoce positive.

- Les pseudo-pubertés précoces peuvent être isosexuelles (développement de caractères sexuels secondaires correspondants au sexe) ou hétérosexuelles (caractères sexuels secondaires correspondant à l'autre sexe). Elles sont dues à une augmentation de production d'hormones sexuelles d'origine centrale ou périphérique. La cause de cette augmentation peut être a) une tumeur centrale imitant la sécrétion de GnRH, b) une tumeur périphérique sécrétant des androgènes ou de l'œstradiol, c) une hyperplasie congénitale des surrénales due à un déficit en 21-hydroxylase ou d) un apport exogène d'androgène ou d'œstradiol. Les valeurs de laboratoires montrent dans ces cas-là, soit un taux élevé d'hormones stimulantes (LH et FSH), soit un taux effondrés de LH et FSH et un taux élevés d'hormones sexuelles. D'autres valeurs peuvent nous guider vers le diagnostic précis de la pseudo-puberté précoce. Par exemple, un taux élevé de 17-OH-progestérone nous indiquera un déficit en 21-hydroxylase ou un taux élevé de marqueur tumoral (α -fœtoprotéine, β -HCG) nous guidera vers une tumeur du testicule.
- Les pubertés précoces dissociées sont le développement d'un seul caractère sexuel sans évolution des autres, ni d'accélération de la vitesse de croissance. Par exemple, une thélarche précoce avec le développement des seins sans autres symptômes de puberté précoce. Cela provient souvent d'une élévation transitoire d'œstrogènes exogènes ou non. Une élévation d'androgènes peut amener à une adrénarche ou à une pubarche précoce. Le dosage des taux de DHEAS sera utile afin de découvrir la provenance de ces taux élevés d'androgènes (surrénales vs gonades).

1.1.3.2 Retard pubertaire

Un retard pubertaire est considéré, chez la fille, quand la thélarche n'a pas eu lieu à 13 ans ou que la ménarche n'est pas apparue avant 15 ans. Chez un garçon, le retard pubertaire est considéré quand le volume testiculaire n'a pas dépassé les 4ml ou 25 mm à 14 ans. De plus, une absence de progression de la puberté durant 2 ans est considérée comme un retard pubertaire dans les deux sexes.

Les retards pubertaires sont également répartis en différents diagnostics à partir des résultats des investigations réalisées :

- Les retards pubertaires simples (idiopathiques) représentent la plus grande majorité des cas rencontrés. Ils sont souvent accompagnés d'un retard de croissance et l'anamnèse familiale est fréquemment positive. Les investigations mettent en évidence des niveaux d'hormones sexuelles et de LH et FSH bas. L'âge osseux est retardé et aucune anomalie n'est détectée à l'IRM du système nerveux central. C'est un diagnostic d'exclusion. Contrairement aux diagnostics ci-dessous, la puberté va se déclencher spontanément.
- L'hypogonadisme hypergonadotrope est le résultat d'une insuffisance des gonades, souvent congénitale (dysgénésie gonadique, dyschromosomie, déficit gonadique primaire), ou acquise (infection, torsion, traumatisme, irradiation,...). Du fait de l'insuffisance gonadique, la sécrétion d'hormones sexuelles est faible voire inexistante. Le feedback négatif qu'elles effectuent normalement sur l'hypothalamus et l'hypophyse n'existe pas, amenant l'augmentation des sécrétions de LH et FSH. Des taux élevés de LH et FSH et des taux très bas d'hormones sexuelles signent donc le diagnostic d'hypogonadisme hypergonadotrope. Une recherche de la cause de l'insuffisance gonadique est nécessaire pour préciser le diagnostic. Parmi ces diagnostics, on retrouve le syndrome de Klinefelter chez le garçon et celui de Turner chez la fille, deux syndromes génétiques de prévalence élevée (1:500 et 1:2000, respectivement).

- L'hypogonadisme hypogonadotrope est le résultat d'une insuffisance gonadotrope. Elle peut être congénitale ou acquise, tout comme l'hypogonadisme hypergonadotrope. Dans les formes congénitales, on distingue le déficit congénital en GnRH isolé, le syndrome de Kallman, qui est également associé à un trouble de l'olfaction, une anomalie de développement de la ligne médiane, incluant une malformation de l'hypophyse, ou une insuffisance gonadotrophique isolée (familiale ou sporadique). Des causes acquises sont, par exemple, une tumeur du SNC (craniopharyngiome, astrocytome,...) ou un status après irradiation, traumatisme ou infection. Les résultats de laboratoire montrent des taux de d'hormones sexuelles bas accompagnés de taux sériques de LH et FSH soit abaissés soit anormalement normaux.

Un retard pubertaire peut également être fonctionnel et transitoire. On trouvera ce mécanisme comme conséquence de maladies chroniques inflammatoires, de malnutrition ou malabsorption, de sport intensif ou encore comme conséquence de maladies endocriniennes. Ces retards fonctionnels sont plus fréquents chez les filles (7).

1.2 Aspects théoriques sur la croissance et les proportions corporelles

1.2.1 Définition et physiologie d'une croissance et de proportions corporelles normales

Les mesures effectuées durant la croissance d'un enfant incluent la taille, la taille assise, le périmètre crânien, la vitesse de croissance, l'envergure des bras et l'indice de masse corporelle (IMC). Ces mesures sont généralement mises sur des courbes de croissance afin de calculer la mesure en déviation standard ce qui permet de comparer les mesures de l'enfant à celles des enfants de son âge. De plus, la taille assise permet de calculer le ratio entre les segments supérieur et inférieur du corps (ratio SS/SI).

La croissance est modulée par plusieurs hormones comprenant l'hormone de croissance, l'insuline, les hormones thyroïdiennes et les hormones sexuelles. L'hormone de croissance est présente durant toutes les étapes de la croissance. L'insuline aura une influence durant la vie fœtale, les hormones thyroïdiennes seront importantes durant la phase pré-pubertaire et les hormones sexuelles feront démarrer le pic pubertaire durant lequel le gain statural sera en moyenne de 23 cm chez les filles et de 28 cm chez les garçons.

Le ratio SS/SI est d'environ 1.7 chez le nouveau-né, les jambes étant plus courtes que le torse, et diminuera durant la croissance pour arriver à un ratio de 1 à dix ans. Il diminuera jusqu'au début de la puberté, phénomène dû à une croissance plus importante des membres inférieures par rapport au tronc. Durant la puberté, la croissance est plus concentrée sur le tronc ce qui fera augmenter le ratio SS/SI (8). A l'âge adulte, le ratio SS/SI normal restera entre 0.8 et 1.

L'envergure est mesurée les bras en croix, elle est généralement inférieure à la taille chez l'enfant de moins de 8 ans (min 4 cm), égale à la taille chez les enfants de plus de huit ans et dépasse de maximum 4 cm la taille à l'âge adulte. Une envergure trop courte ou longue par rapport à la taille peut orienter le clinicien vers un diagnostic de maladie osseuse ou ligamentaire primaire, alors qu'une envergure supérieure à 6 cm par rapport à la taille est suspecte d'un retard pubertaire.

1.2.2 Influences sur les proportions corporelles

Comme pour les pubertés, le facteur le plus important sur la croissance est l'hérédité. Les enfants atteignent généralement une taille que l'on peut prédire en fonction de la taille des parents, ce qu'on appelle la cible parentale.

Les troubles de croissance seront définis par une taille en-dessus ou en-dessous de deux déviations standards. Les raisons de ces troubles sont multiples. Beaucoup de syndromes sont associés à des troubles de croissance comme le syndrome de Marfan qui sera associé à une grande taille. Dans le cas des petites tailles, un déficit en apport calorique est une étiologie pouvant être retrouvée, qu'il soit dû

à un manque de nourriture (9) ou à un déficit d'absorption des nutriments comme dans le cas de la maladie cœliaque. Un déficit en hormone de croissance est également une cause fréquente. L'étiologie la plus fréquente reste cependant une étiologie familiale, avec une grande ou petite taille retrouvée chez les parents. L'enfant gardera dans ce cas-là une vitesse de croissance régulière, donc sans accélération ni décélération, qui aboutira à une taille adulte dans la cible parentale.

Diverses études ont montré des relations entre les proportions corporelles et les troubles pubertaires. Une ménarche avancée est associée à une taille adulte plus petite. De plus le ratio SS/SI, sera augmenté. Ces deux phénomènes sont dus au fait que la croissance des jambes s'arrête en début de puberté pour laisser la place à la croissance du tronc (10). A contrario, il est intéressant de noter que dans les pays en voie de développement, la longueur des jambes n'est pas plus courte mais plus longue en cas de puberté précoce (10).

1.3 Contexte des troubles pubertaires : chronologie et liens avec les proportions corporelles

Durant la première partie du 20^{ème} siècle, on observe une diminution de l'âge à la ménarche chez les filles de 17 à 12.5 ans. Ce changement est probablement dû à une amélioration des conditions de vie au niveau de l'hygiène et de la nutrition dès la vie fœtale, suggérant la présence d'un facteur environnemental ou épigénétique sur le contrôle du début de la puberté. Depuis 1960, l'âge de la ménarche est relativement constant (5) (11). Cependant, les enfants référés pour des troubles pubertaires, comme des pubertés précoces et des pubertés retardées, ont augmenté les vingt dernières années (5). Les raisons de cette évolution peuvent être attribuées à plusieurs facteurs sociétaux et environnementaux, comme une augmentation du souci parental, un développement des réponses à ces problématiques dans les réseaux de santé, etc. Plusieurs études ont fait le lien entre les troubles pubertaires et les variations des proportions corporelles. Ces liens ont été observés sous différents angles. Premièrement, aux Etats-Unis, une association entre une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les filles et une puberté précoce a été démontrée (12). Au contraire, des enfants très actifs ou souffrants d'anorexie mentale ont tendance à avoir une puberté et une ménarche plus tardive que la moyenne (13) (14). Moins d'études ont été effectuées chez les garçons, chez lesquels les associations sont moins évidentes. En effet, l'obésité chez les garçons aurait tendance à retarder la puberté en induisant un hypogonadisme plutôt qu'à l'avancer comme elle le fait chez les filles (13) (15).

Comme cité précédemment, une association peut être faite entre proportion corporelle et puberté, lorsque l'on compare la taille adulte et le ratio SS/SI des enfants avec troubles pubertaires (10).

1.4 But de la recherche

Le but de cette recherche est tout d'abord descriptif. Nous voulons évaluer l'incidence et les caractéristiques corporelles des enfants référés à l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL). Nous voulons ensuite évaluer s'il existe une association entre l'IMC et les troubles pubertaires. Finalement nous aimerions voir si les proportions corporelles peuvent nous aider dans le diagnostic des troubles pubertaires.

1.5 Méthodologie

Notre étude est une étude rétrospective se basant sur les enfants référés à l'HEL pour un trouble pubertaire. Nous avons eu accès aux dossiers des patients ayant consulté entre janvier 2006 et décembre 2013.

Nous avons tout d'abord récolté des éléments par la partie anamnestique de la consultation et du suivi. Les informations récoltées dans cette partie sont la date de naissance du patient, les dates de premières et dernières consultations, les âges de l'enfant à la première et à la dernière consultation,

si l'enfant a été adopté ou non, s'il est immigré ou non, les antécédents de l'enfant comprenant la grossesse, l'adaptation à la naissance, le poids et la taille à la naissance, le développement infantile, la nutrition, les médicaments pris et enfin les âges à la puberté des parents.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux données sur la puberté du patient. Les informations récoltées de la première consultation sont le diamètre de la glande mammaire, le volume testiculaire, les stades de Tanner (pilosité axillaire, pilosité pubienne, seins, organes génitaux externes et stade global) ainsi que la ménarche. Ces informations ont aussi été récoltées lors de la dernière consultation. Des données anthropométriques ont également été prises lors des premières et dernières consultations, telles que les déviations standards des tailles, poids, IMC, vitesses de croissance et tailles assises ainsi que le ratio segment supérieur(SS) sur segment inférieur (SI), le périmètre crânien et l'envergure. Toute présence de signes dysmorphiques a également été relevée.

Les dernières données intéressantes sont les investigations réalisées. Au niveau du laboratoire, les valeurs sériques récoltées sont les gonadotrophines LH et FSH, les hormones sexuelles œstradiol et testostérone, les hormones surrénaliennes déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS), androsténédione et 17-OH-progestérone, les hormones pituitaires prolactine, IGF-1 et IFGBP3, les hormones thyroïdiennes TSH, T4 totale et T4 libre et finalement le test fonctionnel au GnRH. Au niveau des imageries, les informations récoltées ont été celles sur les US abdominaux, l'IRM cérébral et l'âge osseux fait sur une radiographie de la main.

1.6 Ethique

Ce travail ainsi que la recherche d'information ont été acceptés par le comité d'éthique de l'université de Lausanne.

2 Résultats

Les données des enfants référés à l’HEL pour un trouble pubertaire de janvier 2006 à décembre 2013 ont été récoltées. Les données de 647 patients, dont 304 référés pour une puberté précoce (262 filles (86 %) et 42 garçons (14 %)) et 343 référés pour un retard pubertaire (113 filles (33 %) et 230 garçons (67 %)) ont été analysées. Ces résultats sont montrés dans la table 1.

	Puberté précoce		Puberté retardée	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Filles	262	86.2	113	32.9
Garçons	42	13.8	230	67.1
Total	304	100	343	100

Tableau 1: Nombre d'enfants référés pour une puberté précoce et une puberté retardée

2.1 Description de l’échantillon des enfants référés pour une puberté précoce

2.1.1 Diagnostic différentiel

Uniquement les enfants avec un diagnostic confirmé de puberté précoce ont été gardés dans l’analyse des résultats de cette étude. Comme expliqué précédemment, le diagnostic de puberté précoce comprend trois diagnostics principaux, la puberté précoce isosexuelle idiopathique, la pseudo-puberté précoce et la puberté précoce dissociée. Les pseudo-pubertés précoces et les pubertés précoces dissociées ont chacune des sous-diagnostics. Ceux-ci peuvent varier selon le genre.

Chez les filles nous retrouvons 72.14 % de pubertés précoces isosexuelles idiopathiques, 20.23% de pubertés précoces dissociées et 7.63% de pseudo-pubertés précoces. Chez les garçons, le pourcentage de pubertés précoces isosexuelles idiopathiques est moins élevé avec 52.38%. Les fréquences des deux autres diagnostics sont inversées par rapport aux filles avec 30.95% de pseudo-pubertés précoces et 16.67% de pubertés précoces dissociées.

Diagnostic	Sous-diagnostic	Filles		Garçons	
		N	%	N	%
Puberté précoce isosexuelle idiopathique	-	189	72.1 %	22	53.28 %
Puberté précoce dissociée	Adrénarche précoce	28	10.7 %	7	16.7 %
	Thélarche précoce	23	8.8 %	-	-
Pseudo-puberté précoce	Puberté précoce isosexuelle tumorale	8	3.1 %	7	16.7 %
	Puberté précoce hétérosexuelle	7	2.7 %	2	4.8 %
	Hyperplasie congénitales des surrénales (21-OH), forme tardive	3	1.1 %	1	2.4 %
	Hyperandrogénie ovarienne	2	0.8 %	-	-
	Puberté précoce dans le cadre d’un IMC	-	-	1	2.4 %
	Pseudo-puberté précoce, sans précision	2	0.8 %	2	4.8 %
Total		262	100 %	42	100 %

Tableau 2: Fréquence des différents diagnostics que regroupent les pubertés précoces

2.1.2 Description des patients à la première consultation : Âge, stade de Tanner, âge osseux

L'âge à la première visite permet de corréler le moment où les enfants sont référés à l'HEL par le généraliste aux définitions des troubles pubertaires, celui-ci est vu dans la figure 2. Tous les enfants

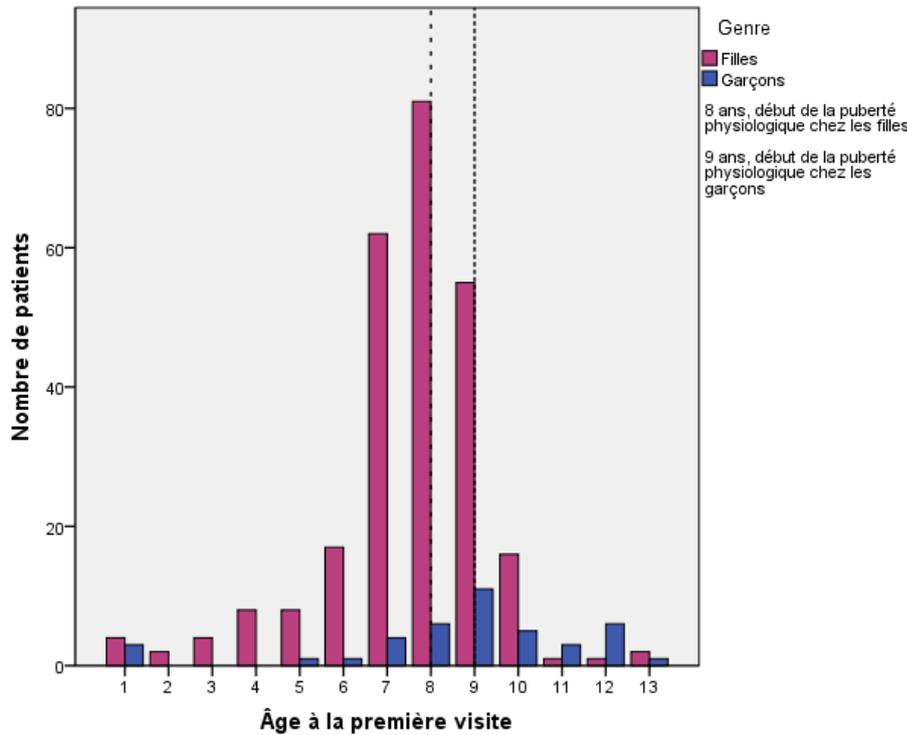


Figure 2: Age à la première visite des enfants référés pour une puberté précoce. Les âges limites au début de la puberté sont montrés avec les lignes traitillées.

repris dans ces statistiques sont les patients pour lesquels un diagnostic de puberté précoce a été confirmé.

Un pic de début de suivi est observé à 8 ans pour les filles et à 9 ans pour les garçons, âges qui sont considérés comme physiologiques du début de la puberté. La majorité des patients que l'on a diagnostiqué avec une puberté précoce, 60% des filles et 62% des garçons, est référée à l'HEL après l'âge théorique du

début de puberté. La figure 3 montre le stade pubertaire des filles lors de la première consultation. La majorité des filles (47.3%) sont référées à un centre spécialisé lorsqu'elles sont au 2^{ème} stade pubertaire

global, ce qui correspond au début de la puberté. Cette constatation a également été remarquée lorsque seulement le stade de la thélarche est pris en compte. De plus la majorité (59.7%) de ces stades 2 sont référés après l'âge de 8 ans. Il s'agit probablement d'enfants dont la puberté est à la limite de la norme ou en lien avec l'ethnie ou une puberté avancée familiale.

La majorité des autres enfants référés sont soit au 3^{ème} (24%) soit au 1^{er} (18.7%) stade de Tanner. Les enfants référés avec un stade pubertaire de 1 n'ont, théoriquement, pas encore démarré leur puberté. Cependant, nous ne reprenons ici

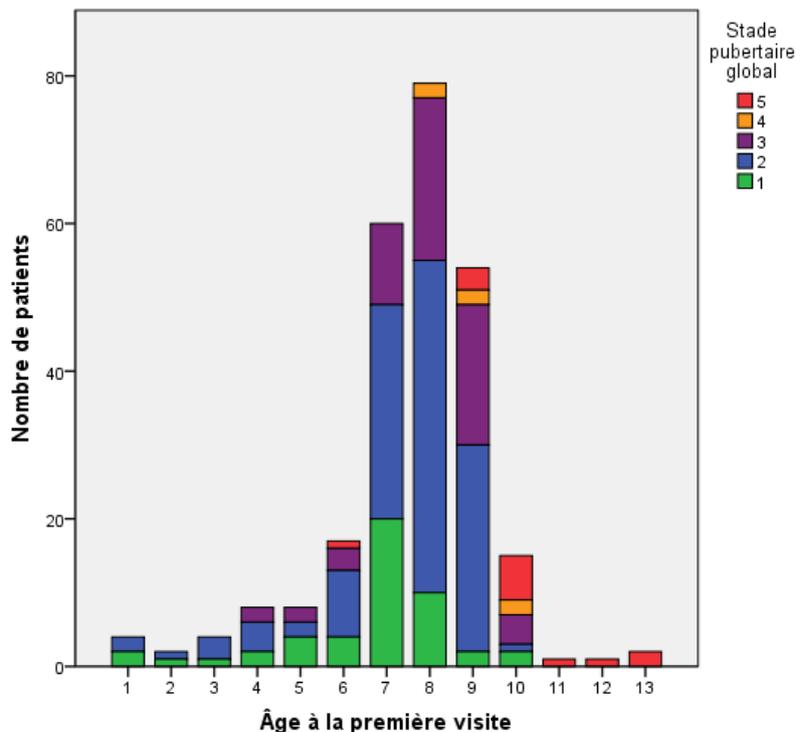


Figure 3: Stade pubertaire global lors de la première visite des filles référées pour une puberté précoce.

que le stade pubertaire global. Certains de ces enfants peuvent avoir une thélarche ou une pubarche déjà présente avec un stade pubertaire global tout de même considéré à 1. Certains enfants (5.3%) sont référés très tardivement avec une première consultation entre onze et treize ans et avec un Tanner à cinq.

La figure 4 reprend uniquement les filles pour lesquelles un diagnostic de puberté précoce isosexuelle idiopathique a été confirmé. Le résultat est comparable à ceux vu précédemment avec une majorité d'enfant (49.2%) référés alors qu'ils sont au stade de Tanner 2 lors de la première consultation.

67.7% de ces filles ont consultés à huit ans ou plus. Des traitements pour retarder le début de la puberté sont disponibles. Dans notre échantillon, 78 filles sur les 189 (41.3%) pour lesquelles un diagnostic de PPII a été retenu ont été traitées.

Des filles avec des stades de Tanner 1 (10.6%) sont également présentes. Elles ont, comme dit précédemment, une des variables du Tanner qui est avancée alors que le stade global reste à 1. Nous pouvons aussi repérer que certains enfants sont référés très tardivement avec un stade pubertaire global à un Tanner 5 au moment de la première consultation.

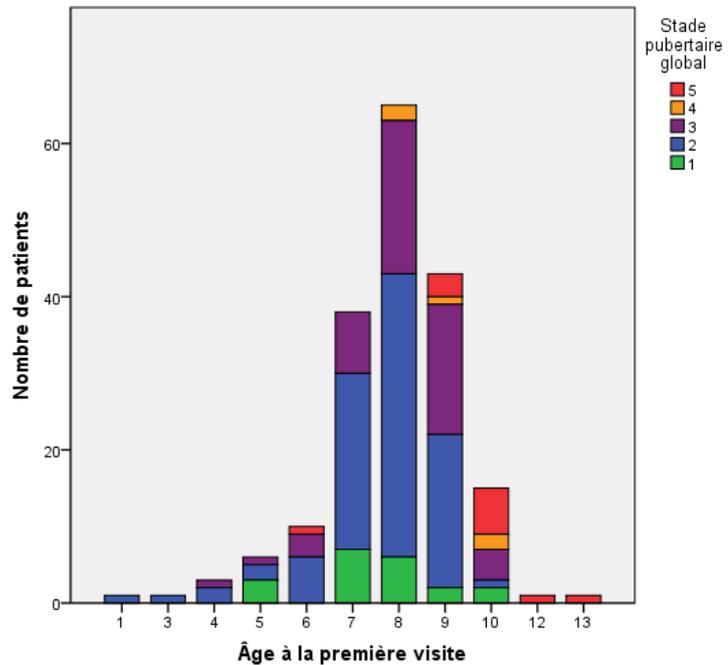


Figure 4: stade pubertaire global à la première consultation des filles avec une PPII comme diagnostic retenu

L'âge osseux à la première consultation est une manière de diriger le diagnostic différentiel vers une puberté précoce isosexuelle idiopathique, comme le montre la figure 5. En effet, lors d'une puberté avancée, tout le processus de la puberté est accéléré, y compris l'âge osseux.

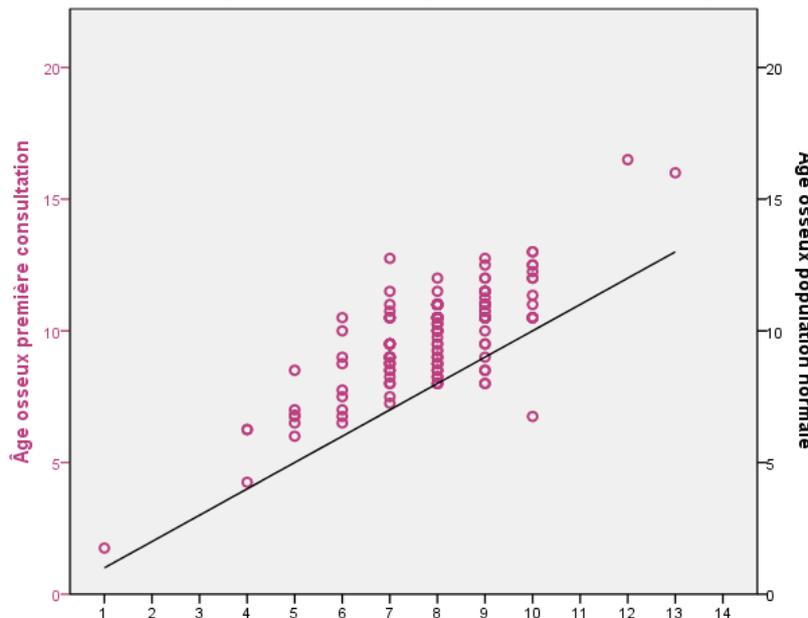


Figure 5: Age osseux à la première consultation des enfants référés pour une puberté précoce

Dans le cas d'une croissance et d'une puberté normale, l'âge osseux serait environ égal à l'âge chronologique. Comme précédemment, nous prenons ici les filles ayant eu un diagnostic de PPII, leur nombre étant plus élevé. Nous pouvons observer ici que cette relation entre puberté précoce et âge osseux avancé est confirmée par les données que nous avons pu relever. La médiane des âges osseux étant plus élevés que les âges chronologiques.

2.1.3 Incidence

L'incidence des enfants référés pour une puberté précoce durant les années de 1996 à 2013 est représentée dans la figure 6. Nous pouvons voir que l'incidence n'augmente pas significativement durant les dernières années. Quelques années ont vu un nombre de consultations plus élevé mais nous n'observons pas de réelle cinétique d'augmentation au contraire de ce à quoi nous nous attendions.

La figure 7 et le tableau 3 montrent également l'incidence sans faire de différence entre garçons et filles. La ligne de régression durant ces années a une pente de 0.324 ce qui nous donne une augmentation d'environ un patient tous les trois ans. Nous voyons cependant que les variances sont grandes avec un R² à 0.116. Le calcul de l'intervalle de confiance nous montre une borne inférieure

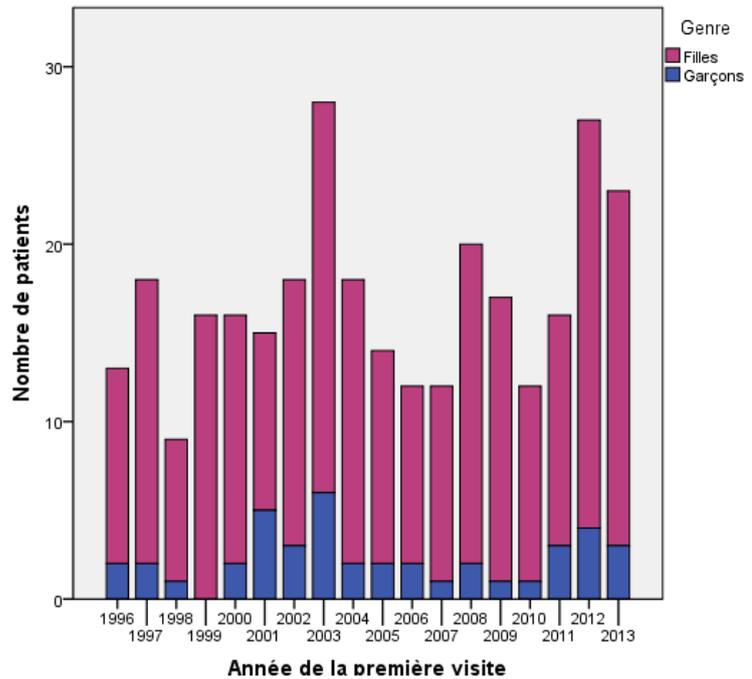


Figure 6: Incidence des enfants référés pour une puberté précoce de 1996 à 2013

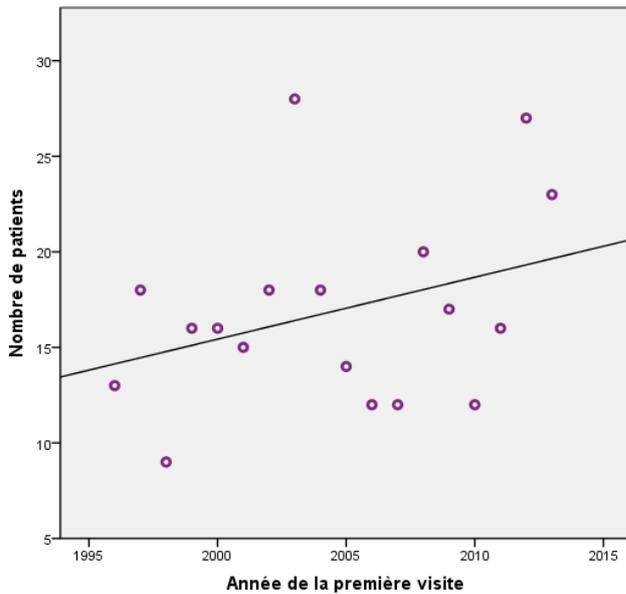


Figure 7: Ligne de régression représentant l'incidence des enfants référés pour une puberté précoce

à -0.151 et une supérieure à 0.799. Nous ne pouvons donc pas affirmer à 95% que cette augmentation serait vue dans tous les cas, ce résultat n'est donc pas statistiquement significatif.

Coefficients^a

Modèle		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés	t	Sig.	95.0% % intervalles de confiance pour B	
		A	Erreur standard	Bêta			Borne inférieure	Limite supérieure
1	(Constante)	-632.660	448.974		-1.409	.178	-1584.442	319.122
	Année de la première visite	.324	.224	.340	1.447	.167	-.151	.799

a. Variable dépendante : Nombre de patients

Tableau 3 : Statistiques permettant de calculer la ligne de régression de l'incidence des enfants référés pour une puberté précoce

2.2 Description de l'échantillon des enfants référés pour un retard pubertaire

2.2.1 Diagnostic différentiel

Uniquement les enfants avec un diagnostic confirmé de retard pubertaire ont été retenus afin d'effectuer les analyses de cette étude. Comme expliqué dans l'introduction, selon l'anamnèse, la clinique, le laboratoire et l'imagerie, les enfants sont séparés en trois diagnostics. Ceux sans étiologies claires seront catalogués dans les retards pubertaires simples. Les deux autres catégories sont les hypogonadismes hypergonadotropes et les hypogonadismes hypogonadotropes.

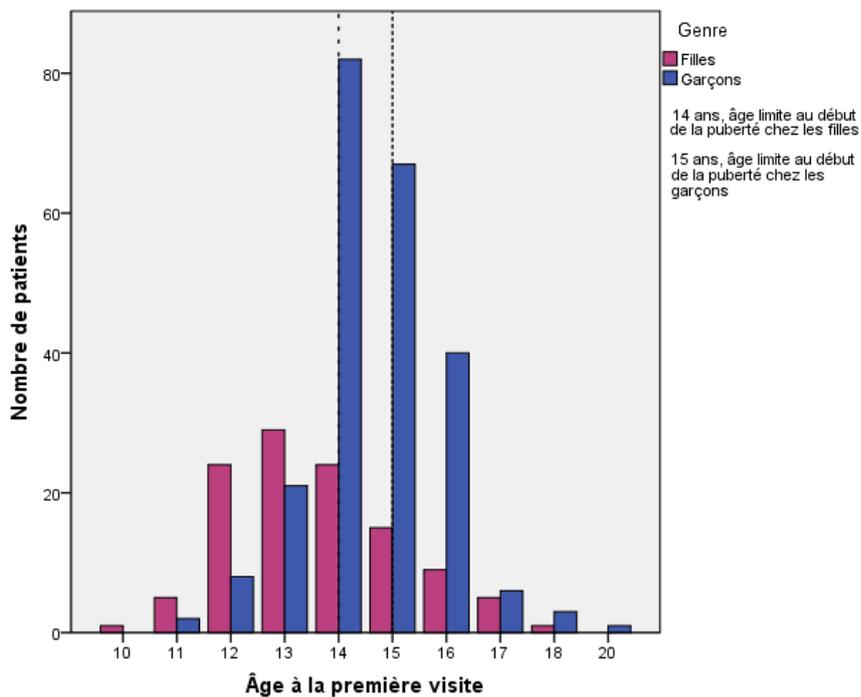
Le total des enfants référés pour un retard pubertaire est de 343 patients. Après les diverses investigations, nous retenons 294 retards pubertaires simples (85.7 %), 29 hypogonadismes hypergonadotropes (8.5 %) et 20 hypogonadismes hypogonadotropes (5.8 %). Les hypogonadismes peuvent être repartis selon leur cause, ce qui est représenté dans le tableau 4.

Diagnostic	Sous-diagnostic	Filles		Garçons	
		N	%	N	%
Retard pubertaire simple	-	83	73.5 %	211	91.8 %
Hypogonadisme hypergonadotrope	Insuffisance ovarienne post-chimiothérapie	5	4.4 %		
	Insuffisance ovarienne post-irradiation	2	1.8 %		
	Dysgénésie gonadique	1	0.9 %	1	0.4 %
	Insuffisance ovarienne, syndrome de Turner	5	4.4 %		
	Insuffisance ovarienne, galactosémie	3	2.6 %		
	Insuffisance testiculaire, Klinefelter			3	1.3 %
	Cryptorchidie bilatérale			3	1.3 %
	Insuffisance gonadique, sans précision	3	2.6 %	3	1.3 %
Hypogonadisme hypogonadotrope	Dysplasie septo-optique	2	1.8 %		
	Syndrome de Kallman	2	1.8 %	1	0.4 %
	Panhypopituitarisme de cause malformative	2	1.8 %		
	Panhypopituitarisme post-craniopharyngiome	1	0.9 %		
	Agénésie du corps calleux			1	0.4 %
	Hypoplasie hypophysaire			2	0.9 %
	Hypogonadisme hypogonadotrope, sans précision	3	2.6 %	5	2.2 %
Hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel	Aménorrhée secondaire due à activité sportive	1	0.9 %		
Total		113	100 %	230	100 %

Tableau 4: Fréquence des différents diagnostics que regroupent les retards pubertaires

2.2.2 Description des patients à la première consultation : Âge, stade de Tanner, âge osseux

La figure 8 montre l'âge à la première visite des enfants référés à l'HEL pour un retard pubertaire. Les pics de fréquentations sont pour les filles comme pour les garçons avant l'âge limite considéré comme



physiologique pour le début de la puberté qui est respectivement de 14 ans et de 15 ans. En effet, 49.2% des garçons et 52.2% des filles se présentent avant l'âge que l'on considère être l'âge limite. Certains enfants sont référés très jeunes à l'HEL, avec des âges qui ne correspondent pas à des retards pubertaires.

La figure 9 montre les stades pubertaires globaux chez les garçons qui ont consulté pour un retard pubertaire sans faire de distinction pour le diagnostic final. La population choisie ici est

Figure 8: Age à la première visite des enfants référés pour une puberté retardée

masculine en raison d'un échantillon plus grand. La plupart des garçons référés présentent soit aucun signe de puberté (28.3 % = stade 1) soit une puberté débutante (53.5 % = stade 2). De plus, une grande majorité (22.6 %) des enfants référés avec un stade de Tanner 1 le sont avant ou à 14 ans, ce qui est encore dans les normes. Certains le sont d'ailleurs très tôt avec des premières consultations à 11 et 12 ans.

Des enfants ont une puberté très tardive lors de leur première consultation avec des stades de Tanner de 1 ou 2 à 17 et 18 ans. Nous pouvons voir des stades pubertaires globaux de grade 4 aux âges de 12 et 13 ans. Ces enfants ont plusieurs de leur variable de Tanner à 4. Il s'agit probablement de diagnostics posés plus en raison du ressenti que de la clinique.

Des résultats et courbes semblables se retrouvent chez les filles ainsi que dans les différentes sous-catégories de diagnostics.

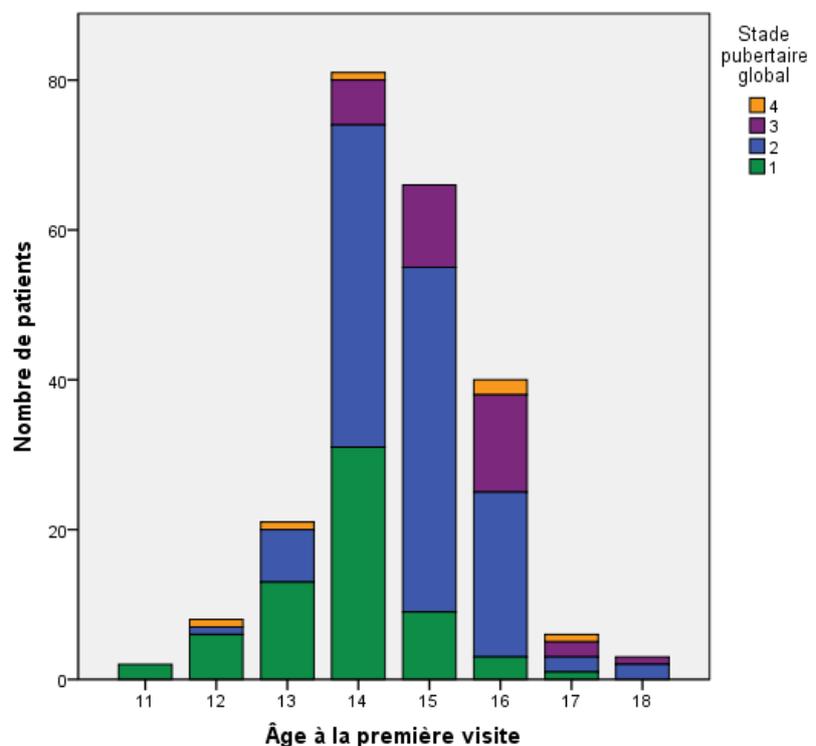


Figure 9: Stade pubertaire global à la première visite des garçons référés pour un retard pubertaire

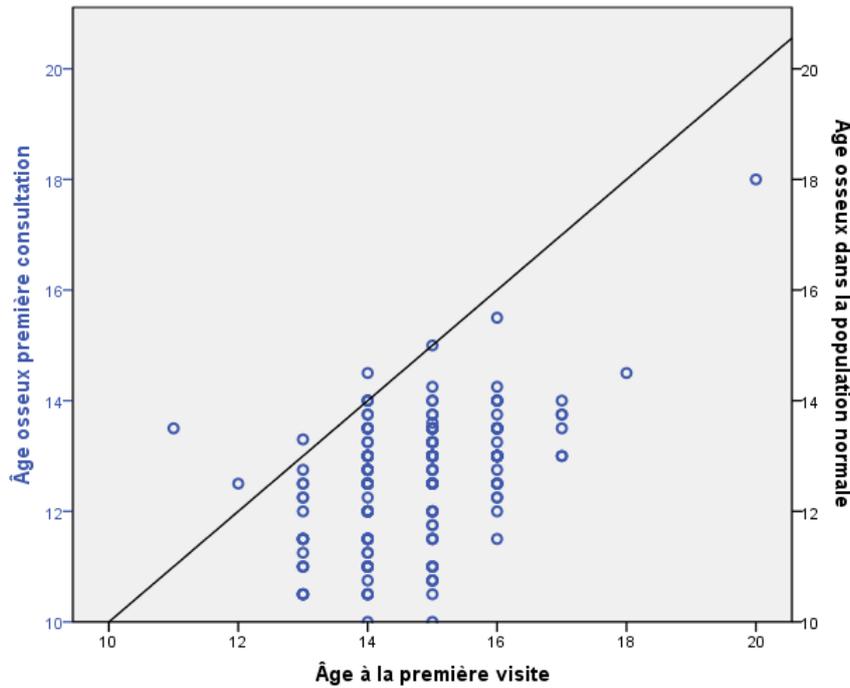


Figure 10: Age osseux à la première consultation des enfants référés pour un retard pubertaire

notre échantillon, excepté pour quelques patients, les âges osseux relevés sont inférieurs à l'âge chronologique des patients lors de la première consultation.

2.2.3 Incidence

La figure 11 montre le nombre d'enfants ayant été référés par année à l'HEL entre 1996 et 2013. À l'exception des années 2003 et 2006 où le nombre de consultations était plus élevé et 2009, 2010 et

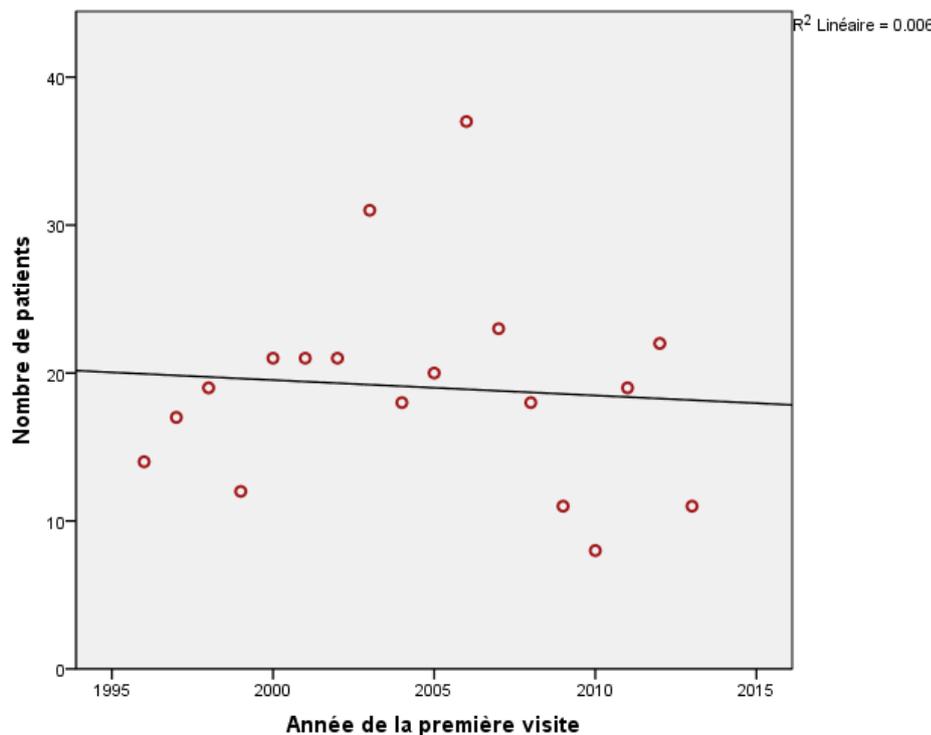


Figure 11: Ligne de régression représentant l'incidence des enfants référés pour un retard pubertaire entre 1996 et 2013

2013 où le nombre de consultations était plus faible, le nombre de consultation est régulier selon les différentes années avec une moyenne de 19 patients par année. Le minimum étant à 8 en 2010 et le maximum étant à 37 en 2006. La ligne de régression présente une pente à -0.104, ce qui nous donne une très faible diminution du nombre de consultations par année. La variance des valeurs étant grande avec un R^2 à 0.006, cette pente n'est pas significative avec un intervalle de confiance à 95 % entre -0.798 et 0.589.

		Coefficients ^a					95.0% % intervalles de confiance pour B	
		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés				
Modèle		A	Erreur standard	Bêta	t	Sig.	Borne inférieure	Limite supérieure
1	(Constante)	227.987	655.777		.348	.733	-1162.198	1618.172
	Année de la première visite	-.104	.327	-.079	-.319	.754	-.798	.589

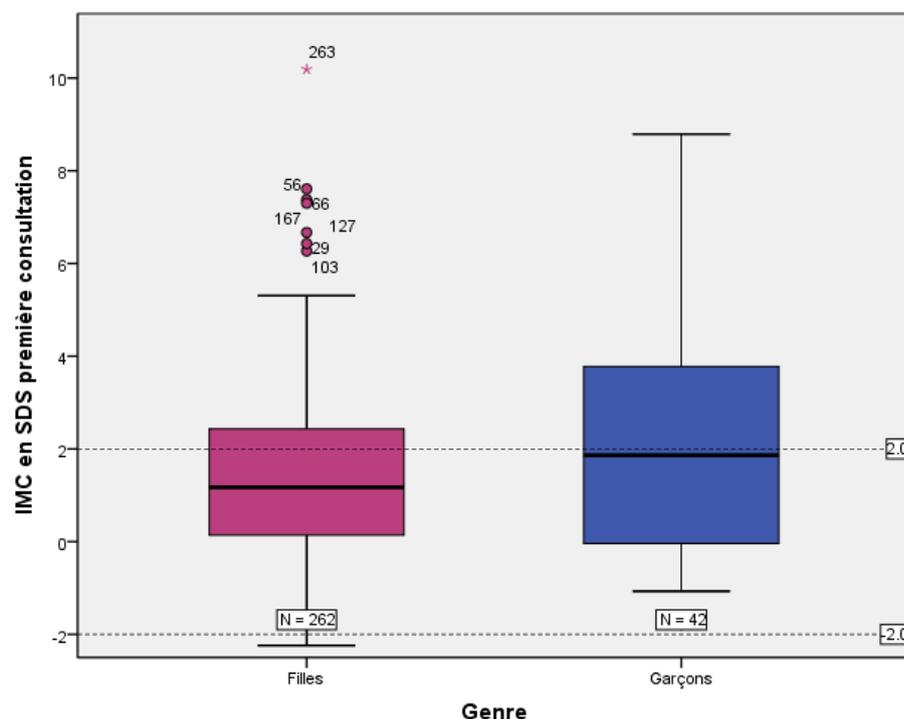
a. Variable dépendante : Nombre de patients

Tableau 5: Statistiques permettant de calculer la ligne de régression de l'incidence des enfants référés pour un retard pubertaire

2.3 Puberté et proportions corporelles

2.3.1 Indice de Masse Corporelle

La figure 12 montre l'IMC à la première consultation chez les patients référés pour une puberté précoce. Celui-ci est transposé en déviation standard grâce aux courbes de croissance afin de comparer la mesure à l'âge du patient. Nous pouvons observer que 75% des patientes se trouvent en-dessus de



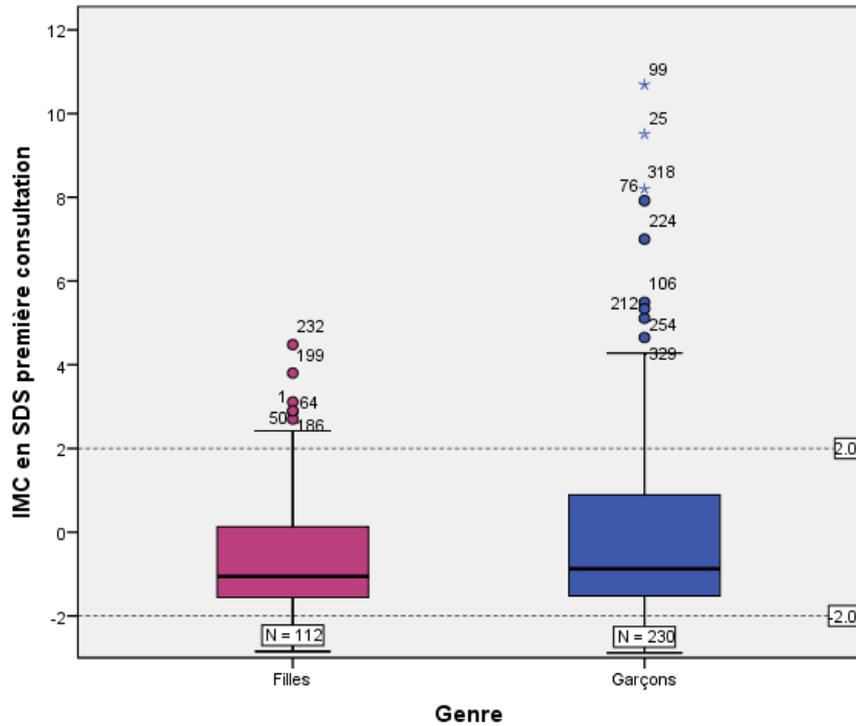
la moyenne des IMC dans la population générale, qui se trouve par définition à zéro déviation standard (DS). La moyenne de notre échantillon est plus élevée avec une valeur de 1.2686 déviation standard. Nous observons également que plus de 25% des patientes sont en-dessus des deux déviations standards, considéré comme la limite inférieure de l'obésité. Chez les garçons, ces observations sont

Figure 12: IMC à la première visite selon le genre des enfants référés pour une puberté précoce

faites avec plus de prudence, l'échantillon étant plus faible que chez les filles avec uniquement 42 patients. L'IMC moyen chez les garçons est ainsi plus élevé que dans la population générale (+ 2.2 SDS). Près de 50% des patients ont un IMC en-dessus du seuil inférieur de l'obésité. Grâce à ce tableau nous pouvons également ressortir les IMC extrêmes, ceux dont les valeurs sont en dehors de la « moyenne +/- 2 déviations standards », afin de voir à quel diagnostic ils ont été associés. L'échantillon de valeurs étant faible chez les garçons, nous prenons les valeurs extrêmes uniquement chez les filles. La valeur la plus extrême est due à une puberté précoce tumorale avec un IMC à 10.19kg/m². Pour les autres

valeurs, nous retrouvons trois PPII, une puberté précoce hétérosexuelle et une adrénarche précoce. Les PPII ont plus de valeurs d'IMC élevées, mais leur nombre (N) est également plus grand.

La figure 13 montre l'IMC à la première consultation chez les enfants référés pour un retard pubertaire. Chez les garçons, la moyenne des IMC de notre échantillon se trouve à -0.78 DS. Près de



cinquante pourcent des patients se trouvent avoir un IMC plus élevé que -1 déviation standard. L'échantillon a cependant des valeurs moins regroupées que celles des pubertés précoces avec près de 25 % des patients avec des valeurs d'IMC en-dessus de deux déviations standards. Nous relevons donc une tendance des garçons référés pour un retard pubertaire à avoir un IMC en-dessous de la moyenne avec un certain pourcentage de patients ayant des valeurs d'IMC en-dessus de la limite retenue par définition pour

Figure 13: IMC à la première visite selon le genre des enfants référés pour un retard pubertaire

l'obésité. Certains ayant des valeurs d'IMC particulièrement hautes, la plus extrême étant à 10.69 kg/m². Chez les filles, l'échantillon est plus petit avec 113 patientes, dont une valeur d'IMC manquante.

75 % des patientes ont un IMC plus petit ou égal à zéro déviation standard. La moyenne dans notre échantillon est de -0.57 DS. La médiane est quant à elle plus basse avec une valeur proche de moins une déviation standard. Quelques valeurs extrêmes sont également retrouvées à plus de deux DS. Si l'on reprend les diagnostics retenus pour ces valeurs extrêmes, nous retrouvons une grande majorité de retard pubertaire simple et deux patients ayant un hypogonadisme

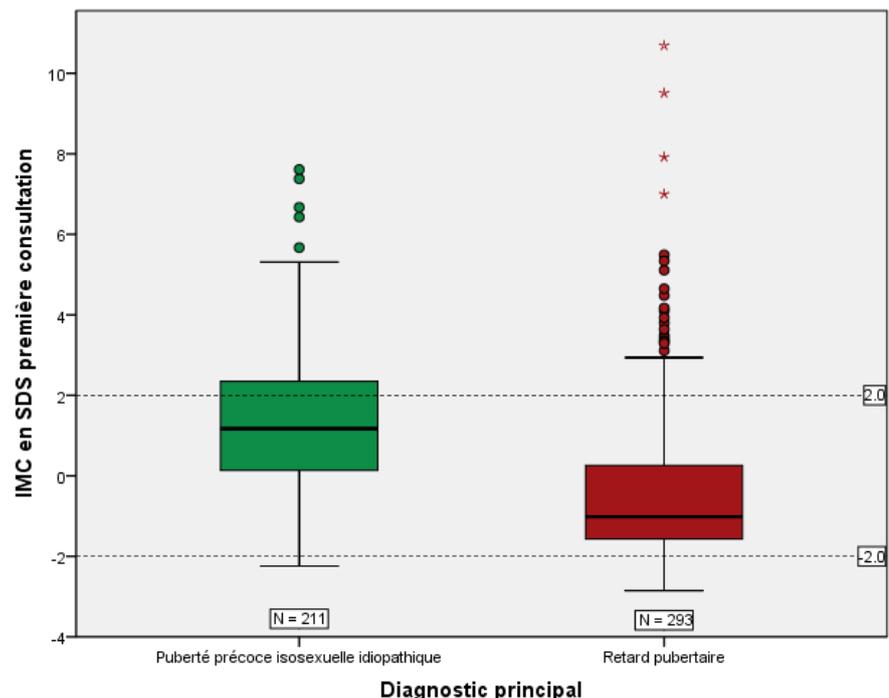


Figure 14: IMC à la première visite selon le diagnostic final: PPII ou retard pubertaire simple

hypogonadotrope, les deux étant dus à une malformation hypophysaire. La figure 14 montre les IMC

des enfants pour lesquels des diagnostics de PPII et de retard pubertaire simple ont été retenus. Nous mettons en évidence une différence significative de l'IMC selon le type de puberté avec un $p < 0.001$.

2.3.2 Taille assise et ratio SS/SI

Ces différences entre enfants référés pour une puberté précoce et pour un retard pubertaire se retrouvent également lors de la mesure de la taille assise et du calcul du ratio SS/SI. Pour ces deux valeurs la différence entre les mesures des deux groupes différenciés par les diagnostics de PPII et de retard pubertaire simple sont significative avec un $p < 0.001$. Quelques mesures de taille assise étaient manquantes, il s'agit de 28 valeurs chez les PPII et de 29 valeurs chez les retards pubertaires simples. Au niveau du ratio SS/SI, 32 valeurs étaient manquantes chez les PPII et 35 chez les retards pubertaires simples.

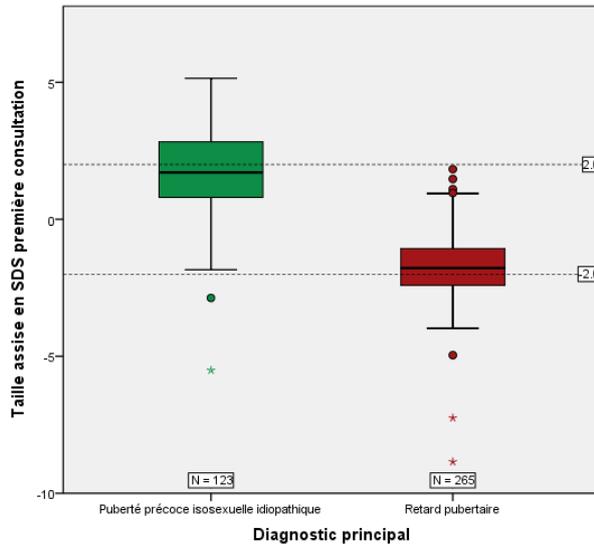


Figure 15: Taille assise à la première visite selon le diagnostic final: PPII ou retard pubertaire simple

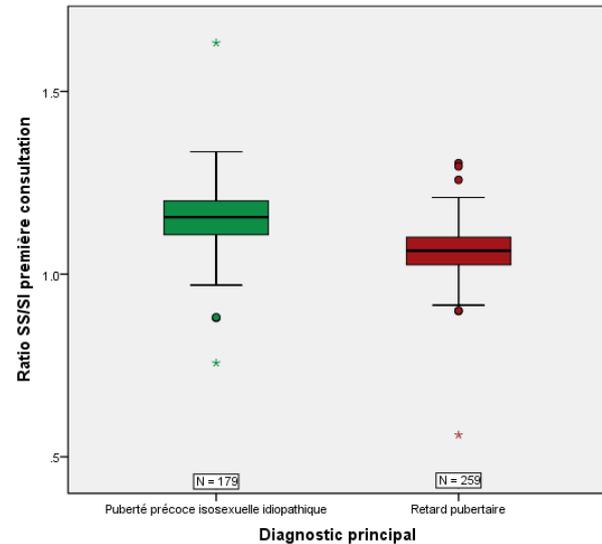


Figure 16: Ratio SS/SI à la première visite selon le diagnostic final: PPII ou retard pubertaire simple

2.3.3 Prédiction du diagnostic et du traitement grâce aux proportions corporelles

Les résultats de ce chapitre reprennent les variables suivantes : Taille SDS, IMC SDS, ratio SS/SI, valeur de la LH et différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique. Le but étant a) d'analyser si un de ces facteurs pourrait être prédictif d'une puberté précoce isosexuelle idiopathique ou d'un retard pubertaire simple plutôt que d'un autre diagnostic de puberté précoce ou puberté retardée, et b) d'analyser si un de ces facteurs pourrait être prédictif d'un potentiel traitement du trouble pubertaire. Pour les pubertés précoces, uniquement le ratio SS/SI avec une p value = 0.015 (<5%) présente une différence de mesure statistiquement significative pour distinguer un patient atteint d'une PPII. Les autres variables ont respectivement des p values de 0.578 pour la taille, 0.051 pour l'IMC, 0.562 pour la valeur de LH et 0.902 pour la différence entre âge osseux et âge chronologique.

Au niveau des retards pubertaires, plus de variables présentent une différence de mesure statistiquement significative afin de prédire un retard pubertaire simple. Nous relevons en effet la taille en SDS avec une p value à 0.002, l'IMC en SDS avec une p value à 0.033 et trois variables présentant une p value à 0.00, donc hautement significatives, qui sont : le ratio SS/SI, la valeur de la LH et la différence de l'âge osseux.

Les mêmes calculs que précédemment sont utilisés afin d'analyser si ces variables peuvent nous aider à prédire si un enfant devra être traité ou non. Nous prenons cependant uniquement les enfants pour lesquels un diagnostic de trouble pubertaire idiopathique a été confirmé. Pour les PPII, les variables présentant une différence de mesure significative sont la taille en SDS avec une p value = 0.032 (<5%),

le BMI en SDS avec une p value = 0.006 et la valeur du LH avec une p value = 0.046. Si l'on combine ces facteurs, nous retrouvons que les valeurs significativement prédictives d'un traitement seront uniquement la taille en SDS et la valeur de la LH.

Au niveau des retards pubertaires simples, aucune des valeurs analysées ne présentent une différence significative entre les troubles traités et les non-traités.

3 Discussion

3.1 Epidémiologie de notre échantillon

Comme décrit dans la littérature, nous avons pu voir une grande majorité de filles référées pour une puberté précoce et de garçons référés pour une puberté retardée. En effet, la plupart des études publiées sur les pubertés précoces ne rapportent qu'une population féminine (5) (12) et, au contraire, celles sur les pubertés retardées ne rapportent qu'une population masculine (16). Ce phénomène peut être expliqué par plusieurs hypothèses. D'un côté, les influences biologiques n'ont pas les mêmes résultats sur les deux sexes. En effet, l'obésité semble provoquer une puberté précoce plutôt chez la fille et une puberté retardée chez le garçon (16). Une autre hypothèse est l'influence de la société. Celle-ci est plus difficile à quantifier mais il semble qu'une puberté précoce est moins facilement acceptée chez la fille que chez le garçon et inversement pour les pubertés retardées. Ceci semble être principalement vrai dans notre société actuelle où il est plus accepté pour un garçon d'être viril trop tôt que trop tard. Il sera en effet considéré par sa famille et ses pairs comme un homme. A l'inverse, les regards posés sur une fille avec plus de formes que ses camarades, seront ceux posés sur une femme et ses « attributs », alors qu'elle n'est encore qu'une enfant.

Dans les deux troubles pubertaires, précoces et retardés, une grande majorité des diagnostics finaux retenus sont les troubles idiopathiques, soit les pubertés précoces isosexuelles idiopathiques et les retards pubertaires simples. Ces deux diagnostics sont des diagnostics d'exclusion, ils sont donc retenus quand aucune cause somatique au trouble pubertaire n'est retrouvée. Ce constat a été démontré dans plusieurs études. Certaines d'entre elles font toutefois la différence entre les PPII et les pubertés précoces qui sont à la limite de la normalité (5), ces dernières étant une cause plus fréquente de référence que les PPII. Cette différence n'a pas été effectuée dans notre étude, ce qui peut augmenter de manière passablement importante notre nombre de PPII. Ceci peut être relevé dans la figure 4 représentant les stades de Tanner lors de la première consultation. En effet, beaucoup d'enfants sont référés à l'âge de 8 ans, âge limite de début d'une puberté normale, avec un stade de Tanner II (28.2%). Nous avons relevé que 41.3 % des filles pour lesquelles un diagnostic de PPII a été retenu ont été traitées. Si nous prenons l'hypothèse que ces enfants sont ceux présentant une réelle PPII, cela nous donne un indice de combien d'enfants ont une puberté précoce à la limite de la norme. Cette hypothèse est cependant peu réalisable car le traitement d'un trouble pubertaire va dépendre de multiples facteurs dont les plus importants sont la dissociation somatopsychiques, les choix des familles et l'affect que la puberté aura sur l'enfant.

Comme nous l'avons dit précédemment, les retards pubertaires simples sont également majoritaires (85.7%) par rapport aux autres diagnostics. Ce résultat était attendu, étant celui retrouvé dans la littérature (16). Cependant, comme pour les PPII, nous pouvons relever que beaucoup de ces retards sont probablement des enfants à la limite d'une puberté normale. En effet, lors de leur première visite, 48.7 % d'entre eux ont été cliniquement évalués avec un stade de Tanner de 1 ou 2 avant ou à l'âge de 14 ans. Ceci est probablement dû au fait qu'il est émotionnellement très difficile pour un garçon d'être en retard au niveau de la puberté par rapport à ses pairs. Il est intéressant de constater que l'endocrinologue a tout de même posé le diagnostic de retard pubertaire chez ces enfants. Cela nous ramène à l'effet émotionnel de ces troubles et nous montre que le diagnostic peut être quelque fois posé sur le ressenti des patients plutôt qu'en fonction des définitions théoriques. Une solution à cette

problématique récurrente pourrait être une meilleure information aux praticiens, comprenant également des conseils à donner aux parents.

Les âges osseux relevés sont également conformes aux résultats attendus avec des âges osseux plus avancés que les âges chronologiques pour les pubertés précoces et inversement pour les pubertés retardées. Nous avons en effet vu qu'il est cliniquement plus intéressant de prendre en compte l'âge osseux pour estimer la maturation corporelle de l'enfant que de prendre l'âge chronologique. Si l'on analyse les pubertés retardées, ce retard d'âge osseux nous conforte dans le fait que ces enfants ont un retard de croissance associé à leur retard pubertaire et que leur croissance se fera normalement pour atteindre leur cible parentale.

3.2 Incidence

Nous nous attendions à une augmentation du nombre de consultation au fil des années comme cela a été observé aux Etats-Unis et au Danemark. Une faible augmentation d'enfants référés pour une puberté précoce a été relevée avec une augmentation de un enfant tous les trois ans. Celle-ci n'est cependant pas significative avec des variances et intervalles de confiance très larges. En effet, nous ne pouvons pas être sûrs à 95% que ce résultat aurait été retrouvé si les relevés avaient été fait durant d'autres années ou dans d'autres centres.

Une diminution est relevée pour les retards pubertaires, celle-ci est cependant très faible et les variances et intervalle de confiance sont également très larges. Tout comme pour les pubertés précoces, nous ne pouvons pas être sûrs à 95% que ces résultats sont significatifs.

L'augmentation de trouble pubertaire recensée dans la littérature est essentiellement due aux pubertés précoces. Les Etats-Unis rapportent une réelle augmentation sur les trente dernières années (12) et le Danemark la rapporte depuis l'année 2003 (5). Les différentes études reportent cette augmentation sur l'augmentation du surpoids et de l'obésité infantile, sur l'augmentation du souci parental après informations par les médecins ou les médias ou sur de possible changement au niveau des systèmes de santé. Nos résultats sont très stables comparés à ceux présentés dans ces études. L'hypothèse principale serait que l'obésité n'augmente pas autant en Suisse quand dans les deux pays mentionnés. Le fait que notre système de référence des enfants dans un centre spécialisé est resté stable sur les années durant lesquelles les données ont été récoltées peut aussi participer à cette faible augmentation de l'incidence. De plus ce sujet n'est pas un sujet beaucoup discuté dans les médias au niveau national.

3.3 Proportions corporelles et troubles pubertaires

Les données relevées lors de notre étude montrent une nette tendance à des poids élevés chez les enfants référés pour une puberté précoce et à des poids diminués chez les enfants référés pour un retard pubertaire. Cette différence étant significative avec un $p < 0.001$. Au niveau des pubertés précoces, cette association a été démontrée dans de nombreuses études. Il est cependant difficile à différencier la cause du résultat. Est-ce le surpoids qui provoque une puberté précoce ou la puberté qui provoque un surpoids ? Il serait intéressant d'étudier cette problématique chez des enfants obèses ainsi que dans la population générale.

Au niveau des pubertés retardées, ce résultat peut être expliqué par deux théories différentes. Tout d'abord, nous avons vu que souvent le retard pubertaire simple est accompagné d'un retard de croissance. Le retard de ces enfants se présente donc dans tous les paramètres de la croissance, y compris dans l'IMC. En effet, l'IMC augmente physiologiquement entre 7 et 18 ans pour ensuite se stabiliser. Le retard de maturation pubertaire de ces enfants accentuera donc cette différence. L'autre explication à ce faible IMC dans les retards pubertaires sera plus directement liée à l'activation de l'axe gonadotrope, qui dépend directement du milieu énergétique/métabolique. Suivant cette théorique, la puberté ne démarrera donc pas tant que l'IMC est trop faible. Ce phénomène se retrouve également

chez des filles ayant déjà eu leur puberté et ne présentant plus de règles (aménorrhée secondaire) en raison d'un IMC trop bas ou d'une hyperactivité physique, ceci est appelé un hypogonadisme fonctionnel.

Nous avons également pu relever un certain nombre de valeurs d'IMC très élevées et ce principalement pour des garçons présentant un retard pubertaire simple. Ce phénomène est connu dans la littérature comme une inhibition de la testostérone par la leptine (13).

Les dernières proportions corporelles qui nous intéressent pour notre étude sont la taille assise et le ratio SS/SI. Nous avons en effet pu voir que la croissance du corps ne se fait pas dans les mêmes segments suivant le moment de la croissance. Celle-ci est plus focalisée au niveau des jambes durant le stade pré-pubertaire et au niveau du torse lors de la puberté. Ceci se retrouve clairement dans les résultats obtenus. La taille assise, représentant la croissance du torse, est supérieure à la moyenne pour l'âge chez les enfants référés pour une puberté précoce et inversement elle inférieure aux normes pour l'âge chez les enfants avec un retard pubertaire. Le ratio SS/SI montre également cette différence en prenant cette fois également la taille des jambes en compte. Les mesures effectuées sont donc d'utilité immédiate pour le clinicien évaluant un enfant avec trouble pubertaire.

3.4 Prédiction des troubles pubertaires à l'aide de nos données

Nous relevons que certaines variables nous aident à prédire le diagnostic final de la puberté. La valeur mesurée du ratio SS/SI nous aidera à diriger notre diagnostic différentiel de puberté précoce, alors que la taille, l'IMC, le ratio SS/SI, la valeur de la LH et la différence entre âge osseux et âge chronologique nous aidera à diriger notre diagnostic différentiel de retard pubertaire. La différence de valeur de ces mesures étant en effet significative. Il pourrait donc être intéressant d'analyser si des normes peuvent être posées au niveau de ces valeurs. Les analyses que nous avons effectuées nous montrant en effet qu'une différence est présente mais ne montrant pas de valeurs limites au-delà desquelles un diagnostic sera posé à la place d'un autre.

Concernant la puberté précoce, nous avons vu que certaines mesures étaient associées à l'indication à un traitement pour les PPII. Il s'agit en effet de la taille en SDS et de la valeur de la LH.

Pour le retard pubertaire simple, il est important de relever qu'aucune de ces valeurs ne pouvait être prédictive d'un traitement, les valeurs étant très semblables selon la présence d'un traitement ou non. Comme discuté dans la littérature, seul le suivi et le changement de certains paramètres sur le temps semble pouvoir aider le clinicien dans son choix de traitement. Ceci peut montrer une importance très élevée de la souffrance du patient au niveau de la nécessité de la mise en place d'un traitement. Un biais au niveau du traitement est le choix du médecin qui se décide plus tôt qu'un autre pour un traitement inducteur de puberté.

Les diagnostics sont actuellement posés en mettant ensemble de multiples valeurs telles que l'anamnèse personnelle et familiale, la clinique ainsi que le laboratoire et l'imagerie. Nos résultats pourraient donc guider le clinicien dans le diagnostic mais ne permettent néanmoins pas de poser ou de confirmer un diagnostic.

Ces réflexions sont les mêmes pour les traitements, ceux-ci dépendent de multiples facteurs dont les plus importants sont le ressenti et l'envie du patient et de sa famille. Le moment où sont effectuées ces mesures est également important. En effet, la mise en place d'un traitement n'est jamais effectuée à la première visite. Un délai de réflexion afin de voir l'évolution est automatiquement demandé. Celui-ci est généralement de trois à six mois et beaucoup de facteurs peuvent évoluer durant ce laps de temps.

4 Conclusion

Dans notre cohorte d'enfants référés pour un trouble pubertaire, nous retrouvons une majorité de filles pour lesquelles le diagnostic de puberté précoce a été retenu et, à l'inverse, une majorité de garçons référés pour un retard pubertaire.

Les enfants référés pour une puberté précoce sont en général en avance au niveau de l'âge osseux et ont un IMC supérieur à la moyenne. Au niveau du diagnostic différentiel, nous retenons une majorité de puberté précoce isosexuelle idiopathique.

A l'inverse, les enfants présentant un retard pubertaire seront en retard au niveau de l'âge osseux et de la croissance. Leur IMC sera majoritairement en dessous de la moyenne avec une petite proportion de garçons présentant des IMC largement en dessus de la moyenne. Tout comme pour les pubertés précoces, le diagnostic le plus courant est le trouble pubertaire constitutionnel, appelé le retard pubertaire simple.

Une réelle différence au niveau des proportions corporelles peut également être relevée en regardant la taille assise des patients ainsi que les ratios SS/SI qui en découlent. Les enfants présentant une puberté précoce auront une taille assise et un ratio SS/SI significativement plus élevés que les enfants référés pour un retard pubertaire.

Au contraire des chiffres retrouvés dans la littérature, principalement aux USA et au Danemark, l'incidence des enfants référés à l'HEL pour une puberté précoce n'augmente pas significativement au cours de la période étudiée. Cette incidence est également stationnaire voire à la baisse pour les retards pubertaires. Celle-ci est intéressante à relever car elle est très peu étudiée dans la littérature. Cette différence entre nos valeurs d'incidence et celles retrouvées dans les publications est probablement due à des différences au niveau de la promotion de la santé, de l'information aux praticiens et à une différence de l'incidence de l'obésité entre nos différents pays. En regard de cette problématique, il pourrait être intéressant d'étudier l'incidence des troubles pubertaires chez les enfants référés pour une obésité.

Certaines valeurs relevées, le ratio SS/SI pour les pubertés précoces et la taille, l'IMC, le ratio SS/SI, la valeur de la LH et la différence entre âge osseux et âge chronologique pour les retards pubertaires nous aident à différencier les troubles constitutionnels dans le diagnostic différentiel. Ces valeurs nous aident donc, de façon significative, à poser le diagnostic. Nous ne pouvons cependant que très difficilement nous baser uniquement sur un de ces facteurs afin de définir le diagnostic final, la pose du diagnostic étant en effet un processus longitudinal.

Une prédiction d'un traitement pour les PPII peut être effectuée en observant les proportions corporelles, principalement la taille, et la valeur de la LH. Cependant, tout comme pour le diagnostic, il serait difficilement concevable de ne se baser que sur un de ces facteurs pour traiter un patient, cette décision étant également multifactorielle.

Au niveau des retards pubertaires simples, aucune des valeurs relevées ne peut prédire la nécessité d'un traitement.

Un élément important non étudié dans cette étude et qu'il serait intéressant de reprendre est le vécu du patient et de sa famille par rapport à la problématique pubertaire et l'influence que ce vécu peut avoir sur la décision d'instaurer un traitement. Un autre élément non étudié est l'évolution des prédictions de taille et leur influence sur la décision thérapeutique.

Les troubles pubertaires restent un défi diagnostique, tout comme la prise en charge thérapeutique. La démarche diagnostique comprend de multiples guidelines. Notre étude confirme l'importance des mesures exactes des proportions corporelles à la première visite mais également la primordialité d'un suivi clinique rapproché en tenant en compte des changements corporels et biologiques.

5 Références

1. Burt Solorzano C. M. MCR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction*. 2010 September: p. 399-410.
2. Scott Ramnitz Mary LMB. Racial disparities in Pubertal Development. *Reproductive medicine*. 2013 August.
3. Mouritsen A. AL,K,MS,LH,MKM,FH,AAM,SNE,JA. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *International Journal of Andrology*. 2010 January: p. 346-359.
4. Parent A.-S. TG,JA,SNE,TJ,BJP. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews*. 2003 October: p. 668-693.
5. Mogensen SS AL,MA,SK,MKM,GP,JA. Diagnostic Work-up of 449 Consecutive Girls Who Were Referred to be Evaluated for Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May.
6. Giabiconi E. AS,DA,SJ,CSAC,BR. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLOS one*. 2013 July.
7. Tolson K. P. CPE. The changes they are a-timed: metabolism, endogenous clocks and the timing of puberty. *Frontiers in endocrinology*. 2012 March: p. 1-17.
8. Arriba Munoz A. DCM,RCC,LAJI,MDE,FLA. Sitting height/standing height ratio in a Spanish population from birth to adulthood. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2013 Juillet-Août: p. 309-314.
9. Lorentzon M. NE,KJM. Pubertal Timing Predicts Leg Length and Childhood Body Mass Index Predicts Sitting Height in Young Adult Men. *The Journal of Pediatrics*. 2011 March: p. 452-457.
10. McIntyre M. Adult stature, body proportions and age at menarche in the United States National Health and Nutrition Survey (NHANES) III. *Annals of Human Biology*. 2011 November-December: p. 716-720.
11. Aksglaede L. OLW,STIA,JA. Forty Years Trends in Timing of Pubertal Growth Spurt in 157.000 Danish School Children. *PLOS one*. 2008 July.
12. Kaplowitz P. B. SEJ,WRC,PSE,HGME. Earlier Onset of Puberty in Girls: Relation to Increased Body Mass Index and Race. *Pediatrics*. 2001 August: p. 347.
13. Kaplowitz P. Link Between Body Fat and the Timing of Puberty. *Pediatrics*. 2008 February: p. S208.
14. Rozé C DC,LHMF,AP,MMC,LJ. Predictors of late menarche and adult height in children with anorexia nervosa. *Clinical Endocrinology*. 2007: p. 462-467.
15. Michalakis K. MG,KA,TBC,GDG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism*. 2012.
16. p. K. Delayed puberty in obese boys: Comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *The Journal of Pediatrics*. 1998 December: p. 745-749.