

UE7 Gynéco-Endocrinologie  
Pr. Jean-Claude Carel  
Le 14/12/2016 à 13h30  
Ronéotypeur : Kitterie Le Tinier  
Ronéoficheuse/lectrice : Guillemette Lafeuillade

## Sémiologie de la puberté, différenciation sexuelle

*Nous avons envoyé la ronéo au professeur, et on espère qu'il aura le temps de la relire d'ici les partiels mais c'est pas sûr... Pour lui il est important de comprendre les mécanismes normaux, pathologiques et d'avoir un raisonnement face à une situation pathologique.*

## I) Différenciation sexuelle

- 1) Grandes étapes de la différenciation sexuelle et du développement sexuel
  - a) Généralités
  - b) Développement des organes génitaux internes
  - c) Développement des organes génitaux externes.
  - d) Mécanismes hormonaux
  - e) Descente testiculaire
- 2) Sémiologie des anomalies du développement sexuel

## II) Puberté

- 1) Développement pubertaire normal
  - a) Chez la fille
  - b) Chez le garçon
  - c) Facteurs de variation
- 2) Développement pubertaire pathologique
  - a) Puberté précoce
  - b) Puberté tardive
  - c) Aménorrhée primaire

## I) Différenciation sexuelle

### 1) Grandes étapes de la différenciation sexuelle et du développement sexuel

#### a) Généralités

La différenciation sexuelle est une série d'étape qui aboutit à la formation d'embryon différencié XX ou XY.

La première étape est la détermination du sexe gonadique, qui, à partir d'une gonade indifférenciée, primitive, aboutit à la formation d'ovaires ou de testicules.

L'orientation de la différenciation, dans le sens féminin ou masculin, se fait à l'aide de facteurs de transcription spécifiques, au sein de cascades de réactions. La déficience d'un de ces facteurs de transcription peut aboutir à des problèmes de différenciation sexuelle.

Pendant longtemps, on pensait que la différenciation ovarienne se faisait par défaut, en cas d'absence de signaux favorables à la différenciation testiculaire. Aujourd'hui on sait que ce principe n'est qu'à moitié vrai, un gène intervient dans la différenciation ovarienne, le gène FOXL2.

2 gènes sont importants dans la différenciation testiculaire :

-le gène SRY au sein du chromosome Y. Il déclenche les cascades responsables de la différenciation testiculaire (*il peut arriver qu'il y ait un fragment du gène SRY sur autre chromosome, en l'absence de chromosome Y. Il y a alors une anomalie de la différenciation sexuelle, une différenciation dans le sens testiculaire chez un embryon XX*).

-le gène SOX9, au sein d'un chromosome autosome.

La gonade est un organe complexe, dans les deux sexes, on y trouve un double contingent cellulaire.

Prenons l'exemple du testicule. Les cellules de Leydig fabriquent les stéroïdes, notamment la testostérone. Les cellules de Sertoli assurent l'architecture des tubes séminifères et protègent les cellules germinales. Elles fabriquent aussi l'AMH (hormone anti-mullerienne), qui est importante pour le développement et la différenciation des organes génitaux internes, ainsi que l'inhibine B.

#### b) Développement des organes génitaux internes

L'embryon indifférencié présente des canaux de Wolff (précurseur du canal défèrent, de l'épididyme et de la vésicule séminale chez l'homme) et des canaux de Muller (précurseur de l'utérus, des trompes et des 2/3 supérieur du vagin). L'induction d'hormones permet la persistance ou la régression de ces canaux et donc la différenciation des organes génitaux internes.

Il y a un double contrôle hormonal de la différenciation des organes génitaux.

L'AMH (produite par les cellules de Sertoli, dans les testicules) entraîne la régression des canaux de Muller (chez l'homme), l'absence d'AMH entraîne la persistance et la différenciation des canaux de Muller en utérus (chez la femme).

Point important : L'AMH est une hormone paracrine, elle n'est pas transportée par la circulation sanguine mais agit localement. Le testicule droit entraîne donc la régression du canal de Muller droit et le testicule gauche, la régression du canal de Muller gauche. En cas d'absence de testicule gauche, seul le canal droit régresse, on aura alors la formation d'un héli-utérus gauche, cela s'appelle une dysgénésie gonadique asymétrique.

La testostérone, produite par les cellules de Leydig entraîne la persistance et la différenciation des canaux de Wolff chez l'homme, l'absence de testostérone entraîne leur régression chez la femme. La testostérone agit de manière endocrine.

### c) Différenciation des organes génitaux externes

Lorsque l'embryon n'est pas sexuellement différencié, il présente un sinus uro-génital et un bourgeon génital. La seule hormone qui agit sur la différenciation des organes génitaux externes est la testostérone, mais pas de manière directe : pour être active elle est transformée en DHT (dihydrotestostérone) par la  $5\alpha$ -reductase.

Elle a plusieurs actions :

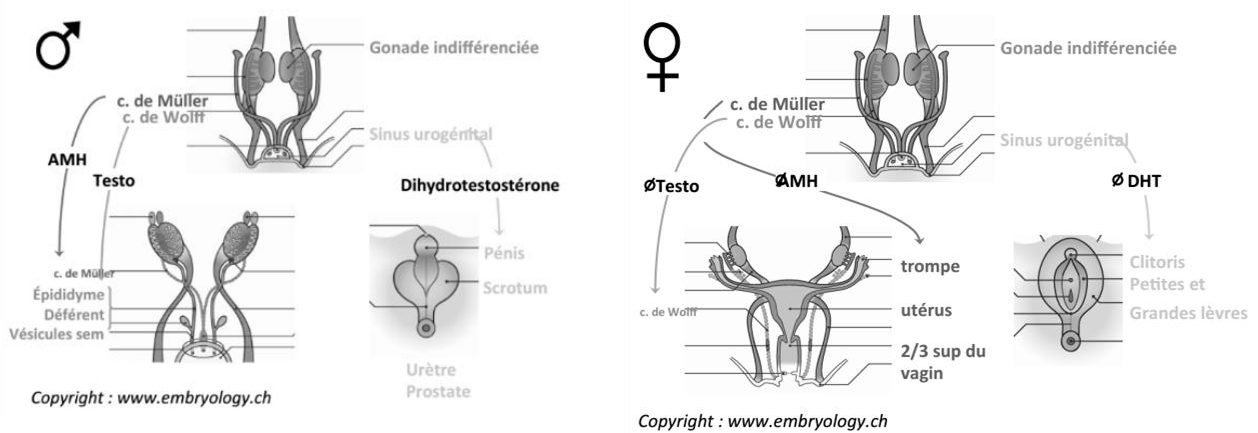
- elle fait pousser le bourgeon génital et entraîne sa fermeture pour former le pénis
- elle entraîne la fusion du scrotum (qui dérive des bourrelets génitaux)
- elle agit sur l'urètre et la prostate
- elle augmente la distance ano-génital (entre l'anus et le bourgeon génital)

Au cours de cette différenciation, le sinus uro-génital donne le pénis, le scrotum, l'urètre et la prostate.

En l'absence de DHT le bourgeon génital donne le clitoris et les bourrelets génitaux donnent les petites lèvres. La distance ano-génital est plus petite que dans le sexe masculin.

Le sinus uro-génital donne le clitoris, les petites et les grandes lèvres.

Donc, les gonades une fois différenciées aboutissent à des organes génitaux internes et externes.



Ces développements se font à un moment donné, dans une fenêtre de développement. Si pour une raison ou une autre, il n'y a pas de différenciation, elle ne se fera pas après.

C'est un point important à prendre en compte pour la détection anténatale des anomalies, ainsi que pour l'administration d'éventuels traitements en vue de corriger la différenciation des organes génitaux (ils n'agiront qu'au moment adéquat).

Le développement des organes génitaux internes et externes est précoce, il a lieu entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de développement. Au-delà de 12 semaines, il ne s'agit que de la croissance du bourgeon génital (pas de différenciation). *Ne pas retenir les détails du tableau.*

#### d) Mécanismes hormonaux

Pour synthétiser la testostérone, la cellule de Leydig a besoin d'être stimulée, donc d'avoir des récepteurs à la LH et à la hCG. Les cellules de Leydig adultes sont stimulées par la LH de l'hypophyse, mais chez le fœtus, l'hypophyse n'étant pas fonctionnelle, les cellules sont stimulées par le hCG du placenta.

La testostérone est un stéroïde, elle est donc synthétisée à partir du cholestérol. La stéroïdogénèse est avant tout mitochondriale, le cholestérol est transporté dans la mitochondrie par la protéine StAR. C'est l'acteur le plus important. On a ensuite la production de testostérone puis de DHT grâce à la 5 $\alpha$ -reductase.

Il peut donc y avoir des problèmes de différenciation sexuelle en cas d'anomalies :

- de la production de LH et hCG (placenta non fonctionnel)
- des récepteurs des cellules de Leydig (hCG et LH)
- des transporteurs StAR.

Des bébés XY peuvent alors naître avec des organes génitaux d'aspect féminin.

Les autres stéroïdes sont aussi synthétisés (voie minérale et gluco-corticoides).

En parallèle, la stéroïdogénèse de la surrénale suit le même schéma que celle-ci (intervient chez les deux sexes, mais pas dans la différenciation sexuelle).

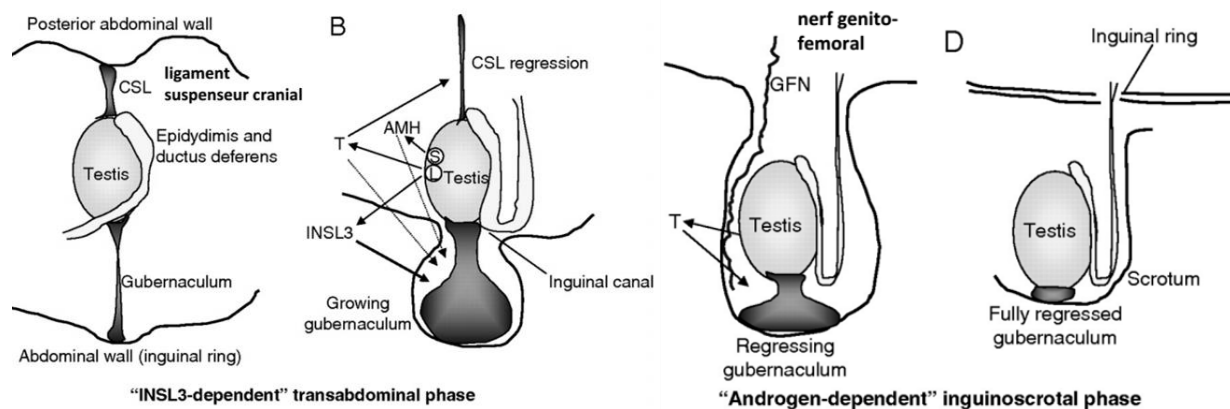
Des anomalies de la stéroïdogénèse surrénalienne (notamment un défaut de la 21-hydroxylase) peuvent aboutir à un défaut de fabrication des minéralo et glucocorticoides, ce qui entraîne un excès de fabrication des androgènes. On a alors une surcharge en androgène (testostérone). De plus, les androgènes étant les précurseurs des œstrogènes (transformation via les aromatasés p450), un défaut d'aromatase peut entraîner un déséquilibre de la balance androgène/œstrogène, avec une hyperandrogénie (chez les filles). Dans ces deux cas, il peut y avoir des défauts de la différenciation sexuelle et donc une hyper virilité chez des petites filles.

#### e) Descente testiculaire

La dernière étape de développement sexuel masculin est la descente testiculaire (les testicules vont dans les bourses). C'est un processus actif dans lequel plusieurs facteurs entrent en jeu :

- INSL3 (fabriqué par les cellules de Leydig) et son récepteur RXFP2.
- les androgènes et leurs récepteurs (si anomalie, il peut ne pas avoir de descente testiculaire)
- (AMH)
- (*CGRP et le nerf genito-fémoral*)

Le testicule en cours de développement est lié à deux côtés : la paroi abdominale postérieure, et le creux inguinal par le gubernaculum testis. L'action de l'INSL-3 est de contracter le gubernaculum, ce qui entraîne la descente du testicule qui se rapproche activement de paroi abdominale antérieure. La fin de la descente est sous la dépendance de la testostérone.



Comme nous l'avons vu tout à l'heure, la régression des canaux de Muller se fait grâce à l'AMH. L'absence d'AMH ou des anomalies du récepteur à l'AMH chez un individu XY entraîne donc des anomalies : les organes génitaux masculins se développent normalement mais les canaux de Muller ne régressent pas. Cela aboutit donc à un homme qui possède un utérus, or la présence de l'utérus dans le bassin masculin (trop étroit) peut gêner la descente testiculaire (bien qu'il n'y ait pas de problème de testicule). Les canaux déférents sont trop courts car ils s'enroulent autour de l'utérus ; ils bloquent la descente, cela s'appelle une cryptorchidie. Il faut opérer pour faire descendre les testicules. On se rend compte par hasard de la présence de l'utérus, au moment de l'opération ou d'une échographie pré-opératoire.

Toute anomalie des mécanismes vus ci-dessus peut être à l'origine de défaut de la différenciation sexuelle.

## 2) Sémiologie des anomalies du développement sexuel

*Le but n'est pas de faire des séquençages de génomes (bien que ceux-ci puisse être très utiles pour certaines démarches).*

La première question à se poser face à un problème d'anomalie de la différenciation est l'éventuel caractère mortel de cette anomalie. En effet, cela peut cacher une insuffisance surrénalienne néonatale. Cette insuffisance peut être létale s'il n'y a pas de prise en charge du bébé.

Une fois que ce point est réglé, il faut réussir à déterminer le sexe initial de l'enfant. Un des premiers problèmes qu'on rencontre est la déclaration du sexe de l'enfant à l'état civil. Il est possible de retarder cette déclaration de 1 mois (*il est cependant interdit de retarder le choix du prénom de l'enfant*).

Pour l'approche de ce problème de différenciation, il faut utiliser des mots neutres pour les familles. Il ne faut pas employer les mots « hermaphrodisme, ambiguïté, pénis, clitoris, testicules, ovaires » mais plutôt « anomalie de la différenciation sexuelle, bourgeon génital, gonade » (termes moins différenciés). C'est une épreuve pour les parents, cette anomalie est en générale découverte à la naissance (on peut rarement l'appréhender sur une échographie).

Il faut aussi raisonner sur le fonctionnement sexuel futur de l'enfant, les possibilités de réparation, les questions de fertilité et d'identité de genre (l'exposition anté et périnatale du cerveau à la testostérone influe sur l'identité du genre). *Ici il n'est pas question de dysphories de genre (sentiment d'inadéquation avec son sexe biologique)*

Il faut ensuite décrire ce que l'on voit :

- l'aspect des bourrelets génitaux
- le nombre d'orifice (1 ou 2)
- la taille du bourgeon génital
- la position de l'orifice par rapport au bourgeon génital (urètre au bout ?)

Il faut aussi palper les bourrelets génitaux afin de détecter la présence ou non de gonades. S'il y en a, il faut en déterminer la taille, la symétrie ou dissymétrie.

En 1<sup>er</sup> approche, lorsqu'il y a des gonades dans les bourrelets génitaux, il s'agit d'un individu XY. Cela peut être un XY hypo virilisé.

Anomalie de la différenciation gonadique	Canaux de Muller?	Dysgénésie gonadique
<b>Anomalie de la production de testostérone</b>	Si défaut de stéroïdogénèse commun avec surrénale, risque d'insuffisance surrénale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalie du récepteur de LH/hCG</li> <li>• déficit enzymatique (3βHSD)</li> </ul>
<b>Anomalie de l'action de la testostérone</b>	Pathologie génétique de la réceptivité aux androgènes Souvent pas d'étiologie précise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insensibilité aux androgènes (lié à l'X)</li> <li>• déficit en 5 alpha réductase</li> </ul>

*On cherche des résidus mullériens à l'échographie. Les anomalies de la différenciation gonadique sont dues à un problème d'AMH et de testostérone, tandis que dans les deux autres anomalies l'AMH fonctionne bien, les canaux de Müller ont régressé : apparence féminine des OGE mais pas d'utérus.*

S'il n'y a pas de gonades dans les bourses, il s'agit le plus souvent d'un individu XX, anormalement virilisé.

<b>Excès de production d'androgènes par la surrénale</b>	Déficit en 21hydroxylase Risque d'insuffisance surrénale néonatale
<b>Excès de production d'androgènes par le placenta</b>	Déficit en aromatase

Derrière une présentation, une manifestation clinique il peut y avoir une grande diversité de pathologies, plusieurs anomalies biologiques :

- ▶ Pas de gonade palpable et hypertrophie clitoridienne isolée (>10mm) / hypospade
  - ▶ - Nouveau-né 46,XX virilisé (bloc en 21OHase ++)
  - ▶ - Nouveau-né 46, XY insuffisamment virilisé
  - ▶ - Nouveau-né 45,X/46,XY
- ▶ Une gonade palpable et hypospade et/ou micropénis (< 25 mm à terme) et/ou bifidité scrotale
  - ▶ - Nouveau-né 46, XY insuffisamment virilisé
  - ▶ - Nouveau-né 45,X/46,XY
  - ▶ - (Mâle XX)
- ▶ Absence d'hypospade (méat urinaire au bout du bourgeon) et pas de gonade palpable ou ectopie testiculaire bilatérale +/- micropenis
  - ▶ - Nouveau-né 46,XX virilisé (bloc en 21OHase ++)
  - ▶ - Hypogonadisme hypogonadotrope = anomalie de l'axe gonadotrope
  - ▶ - Régression testiculaire
  - ▶ - Persistance des dérivés Mullériens

*Hypospade :  
urètre à la base du  
bourgeon génital*

*Bloc en 21OHase  
= déficit en  
21OHase*

*Ici le nouveau né a  
un aspect normal  
mais pas de  
testicules*

Pour les nouveaux nés 45X/46Y on parle de mosaïcisme (c'est un phénomène assez fréquent). Dans les premiers stades de division lors de la méiose, une partie des cellules a perdu certains chromosomes. Une partie des cellules est alors 45 X (syndrome de Turner, gonades ovariennes rudimentaires qui ne fonctionnent pas) et l'autre partie des cellules est 46 XY. Si les cellules 45X se mettent dans une gonade et les cellules 46XY se mettent dans l'autre, on aura une dysgénésie gonadique asymétrique.

Pour les nouveaux nés mâles XX, la différenciation testiculaire s'est faite en absence de chromosome Y et de gène SRY. C'est plutôt une anomalie de la différenciation ovarienne. Ce sont des cellules qui sont autonomes vis-à-vis du gène SRY (anomalie en aval du gène).

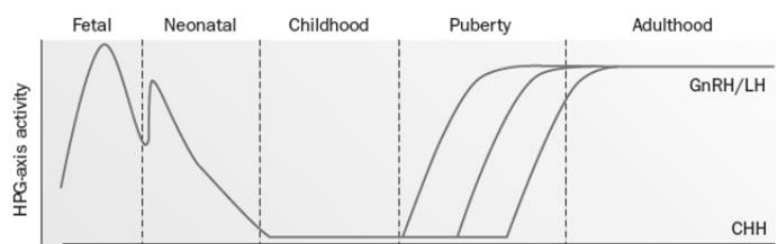
## II) La puberté

La puberté est l'ensemble des phénomènes maturatifs amenant un individu à un stade de développement permettant la reproduction. C'est une période de transition de l'enfance à l'âge adulte grâce à l'apparition de caractères sexuels secondaires, à l'acquisition de la fertilité, à un pic de croissance pubertaire et à une période de transformation psychologique.

La puberté est commandée par l'hypothalamus. On ne sait pas pourquoi la puberté se développe à tel ou tel moment selon les individus (on ne sait pas ce qui définit l'âge du début de la puberté).

L'axe gonadotrope passe par des phases « d'allumage » et d'extinction ». Il y a en effet dans la vie plusieurs pic d'activité.

Il y a un pic durant la phase fœtale qui est indispensable au





développement des testicules et à la croissance du pénis (*attention ici il s'agit bien de croissance et pas de différenciation*)

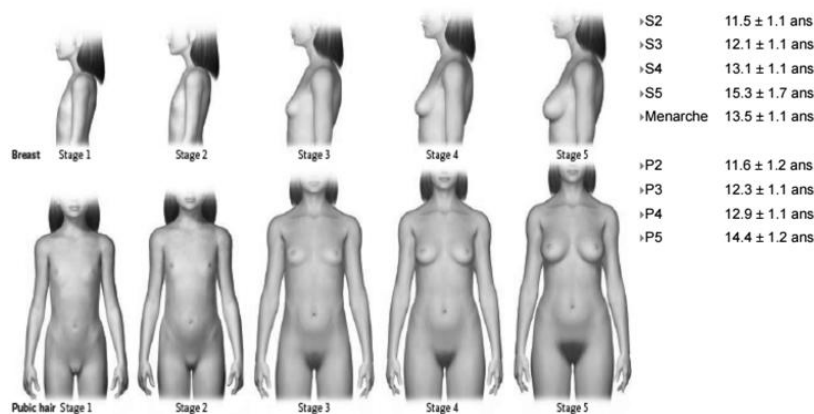
Il y a un autre pic, néonatale, autour des 3 premiers mois de vie, que l'on appelle « mini puberté ». A ce moment, l'axe gonadotrope est très actif, le taux de testostérone chez le nouveau-né est le même que celui d'un enfant de 12ans (c'est à peu près la moitié du taux de l'homme adulte). Un défaut de mini-puberté peut entraîner l'apparition d'un cryptorchidisme (absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum) et d'un micropénis.

## 1) Développement pubertaire normal

### a) Chez la fille

La puberté en clinique se décrit par les stades de Tanner : le stade 1 signifie l'absence de développement. Les stades 2 à 5 sont des stades de développement successifs. On différencie chez la fille les stades de Tanner du développement des seins S (B en anglais) et les stades du développement de la pilosité P.

Le début de la puberté en clinique est défini par le début du développement des seins, soit le stade S2.



Les normes suivantes sont importantes à savoir : l'âge normal du début de la puberté est situé entre 8 et 13ans. En dessous de 8 ans il s'agit d'une puberté précoce et au-dessus de 13 ans, d'un retard pubertaire (la moyenne est de 10ans et demi). La pilosité pubienne n'est pas un critère du début de la puberté.

Les stades de développement des seins et de la pilosité sont en général coordonnés, parallèles (S2=11.5ans et P2=11.6ans : le stade P est en général un peu en retard). Il se peut que la pilosité commence avant le développement des seins, dans ce cas, cela est dû à un « surplus » d'androgène (ovarien et surrénalien).

Il est difficile d'évaluer la « normalité » de passage d'un stade à l'autre, mais la progression se fait en général en 6 mois.

Les premières règles arrivent en moyenne 2 à 3 ans après le stade S2. Elles sont en avance si elles arrivent avant 10ans et en retard après 15,5ans.

Les normes ne sont plus vraiment d'actualité mais il est contraignant de mettre en place des démarches pour en définir de nouvelles. Des données du Danemark montrent que l'âge du début du

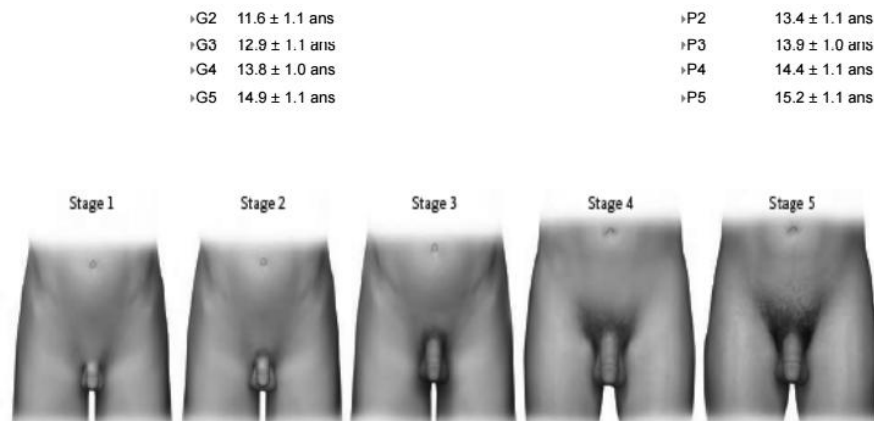
développement des seins diminue depuis environ 15ans (passage à 10ans) mais que l'âge des 1<sup>ères</sup> règles ne bouge pas. Le délai entre les deux a donc tendance à augmenter.

En parallèle de ces développements, il y a une augmentation progressive de la LH en fonction des stades de Tanner.

En début de puberté, il y a un cycle nyctéméral de sécrétion de LH, d'œstradiol chez la fille et de testostérone chez le garçon. Pendant les stades S1 et S2, il y a beaucoup d'œstradiol en fin de nuit, ce n'est plus le cas chez la femme adulte. La maturation hormonale commence avant les premiers signes de Tanner, ils résultent d'un processus hormonal déjà avancé.

#### b) Chez le garçon

Le début de la puberté en clinique est l'augmentation de la taille des testicules. Cela correspond à la sécrétion de gonadotrophine (FSH et LH) et à l'action de la testostérone sur les tubes séminifères (de manière locale, paracrine) qui augmente leur taille. C'est la taille des tubes séminifères qui fait la taille des testicules.



Chez le garçon aussi, on différencie les stades de développement de la pilosité P de ceux de la taille des testicules G.

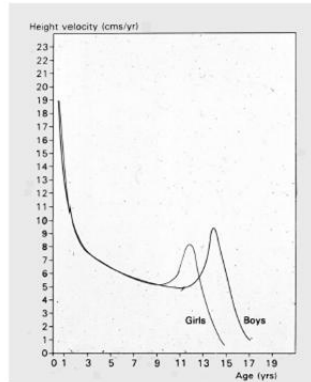
Le début de la puberté clinique se fait au stade G2. La taille des testicules doit être supérieure à 25x15mm ou 3ml.

Il faut retenir que l'âge normal du début de la puberté se situe entre 9.5 ans et 14ans (la moyenne est 11.5ans).

Chez le garçon, les deux stades G et P ne sont pas synchrones (G2=11.5ans et P2=13.5ans). Les stades P sont en général plus tardifs, mais il se peut que la pilosité se développe avant, dans ce cas elle est dû aux androgènes des testicules et des surrénales.

Il est difficile d'évaluer la « normalité » de passage d'un stade à l'autre, mais la progression se fait en général en 6 mois.

Diapos 31-32, 34-35 non faites, pic de croissance pubertaire seulement évoqué (diapo ci-contre)



- ▶ Gain statural total
  - ▶ 20 - 25 cm fille
    - ▶ (7 cm / an)
  - ▶ 25 - 28 cm garçon
    - ▶ (9 cm / an)
- ▶ Pic de croissance d'autant plus important que puberté avancée
- ▶ Croissance : surtout d'abord les membres
  - ▶ pied : croissance achevée avant taille définitive

La concordance entre les stades de puberté clinique (stades de Tanner) et les pic de croissance est importante. En effet, tout le monde ne fait pas son pic de croissance au même stade de Tanner. Les filles et les garçons ne font pas non plus la même chose. Le pic de croissance pubertaire des filles est généralement plus précoce que celui des garçons et peut se faire avant la puberté. Il se fait en général au début de la puberté (S2-3).

Chez le garçon, le pic est plus tard. Il se fait vers la fin de la puberté (S3-4). C'est un point important : on peut trouver inquiétant le fait qu'un garçon ne grandisse pas, bien qu'il ait commencé sa puberté, alors que c'est un processus physiologique.

#### c) Facteurs de variation

L'âge du début de la puberté est multifactoriel. Il dépend de facteurs internes et de facteurs externes.

##### facteurs Internes

- héréditaire (concordance avec mère, sœur...)
- maladie génétique
- « programming périnatal » : une carence nutritionnelle in utero (à cause d'un placenta non fonctionnel par ex), un retard de croissance intra-utérin modifie le timing de la puberté

##### facteurs externes

- importance de la nutrition, du stock du tissu adipeux : plus on est gros, plus on fait notre puberté tôt, et inversement.
  - adoption internationale : si un enfant est adopté jeune, en provenance de pays étranger et qu'il a vécu dans des conditions difficiles dans les 1<sup>ères</sup> années de sa vie, il fera sûrement une puberté précoce.
  - composition familiale : les 1<sup>ères</sup> règles arrivent plus tard chez une fille ayant son père biologique habitant avec elle.
  - influence du stress : dans un environnement stressant, la puberté vient plus tôt
  - perturbateurs endocriniens : les hormones, substance hormonales qui nous entourent (les phtalates, les pesticides) jouent possiblement un rôle dans le développement de la puberté
- De nombreux facteurs interviennent dans la survenue de la puberté, il est donc impossible de prédire son âge.

## 2) Développement pubertaire pathologique

### a) Puberté précoce

La puberté précoce est définie lorsqu'elle arrive avant 8 ans chez la fille (stade S2).

Deux types de mécanismes peuvent être à l'origine de cette anomalie : des causes centrales et des causes périphériques.

Une puberté précoce est dite centrale si elle est dépendante de gonadotrophine (LH et FSH). Elle peut être idiopathique ou non idiopathique, c'est-à-dire lésionnelle. Sur le plan endocrinien, la puberté est normale. Le problème est que le taux d'hormone est décalé dans le temps (taux chez une petite fille de 6ans qui serait normal chez une fille de 10ans). La puberté étant contrôlée par l'hypothalamus, une maladie de l'hypothalamus peut donner une puberté précoce. *Les anomalies de l'hypophyse (adénome hypophysaire...) ne donnent jamais d'anomalies pubertaires.* Prenons l'exemple de l'hamartome hypothalamique, c'est une lésion malformative (plus que tumorale) qui donne une puberté précoce et déclenche des crises gélastiques (*crises d'excès de rire, comme dans des vidéos que l'on peut voir où des bébés sont pris de fous rires, le problème de ces crises est qu'elles limitent le développement du cerveau puisque le bébé ne fait que rire*).

Une puberté précoce est dite périphérique si elle est indépendante de gonadotrophines, ainsi dans la majorité des cas, les gonadotrophines sont basses. C'est ce qu'on appelle des « fausses pubertés précoces » car elles ne concernent pas l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de cette anomalie :

- le syndrome d'autonomie gonadique (génétique). Les gonades marchent toutes seules sans être stimulée par la LH et la FSH.
- les tumeurs gonadique (tumeur des cellules de Leydig : testicule, de la granulosa : ovaires). La tumeur produit par exemple des œstrogènes qui font pousser les seins : c'est un signe de puberté sauf que la raison n'est pas la puberté mais la tumeur.
- des tumeurs des surrénales ou des anomalies de la stéroïdogénèse surrénalienne peuvent fabriquer des androgènes en excès et donc donner une pilosité précoce.
- des tumeurs fabriquent de la hCG ce qui amène à un excès d'androgènes.
- une administration exogène de stéroïdes sexuels (pommade, crème à base de stéroïde : androgène et œstrogène). *Les stéroïdes sexuels sont très résistants, si on ne se lave pas les mains après avoir utilisé ces crèmes, on en étale sur les meubles et les enfants les absorbent ce qui déclenche l'apparition de signes précoces de la puberté. (Les enfants sont sensibles à de très petites quantités de stéroïdes sexuelles). Les androgènes viennent souvent de médicaments pris par le père qui fait de la muscu. Les œstrogènes viennent des médicaments pris pour la ménopause.*

### b) Retard pubertaire.

*Pas sur diapo*

Les critères sont l'absence de développement des seins à 13ans chez la fille et l'absence d'augmentation de la taille de testicules à 14.5 ans chez le garçon, ou l'absence de passage de stade en stade.

Le 1<sup>er</sup> élément à déterminer est l'origine de la cause : est-elle centrale ou périphérique ?

Il faut faire des dosages :

- doser la testostérone et l'œstradiol (ils sont bas en cas de retard).

-doser les gonadotrophines LH et FSH (si l'origine est centrale, elles sont basses, si l'origine est périphérique, elles sont hautes : maladie ovarienne, testiculaire).

*Attention : on ne peut jamais interpréter les dosages en oubliant quel organe commande et quel organe exécute, en dosant une seule hormone et pas le couple. Par exemple, lors d'une anomalie centrale, un taux de LH peut être normal pour l'âge mais inadapté par rapport au fait que la testostérone soit trop basse..*

### c) Aménorrhée primaire

L'aménorrhée primaire est définie cliniquement par une absence de règle à 15.5ans.

#### ▶ Interrogatoire

- ▶ consanguinité
- ▶ antécédents familiaux similaires

#### ▶ Puberté?

- ▶ Impubérisme (S1 ou S2):
  - ▶ défaut de développement de la puberté
- ▶ Développement pubertaire normal (S4 ou S5)
  - ▶ Anomalie de développement de l'utérus?
  - ▶ Retard pubertaire simple

#### ▶ Examen systématique

- ▶ examen clinique général
  - ▶ recueil systématique de signes concernant la croissance et le développement depuis la naissance
  - ▶ analyse de la courbe de croissance, poids taille, BMI
  - ▶ examen clinique général par appareil (recherche de signes morphologiques en particulier)

▶ peut orienter vers un syndrome de Turner par exemple

L'interrogatoire est important pour détecter une maladie génétique.

Il est important de poser la question d'une aménorrhée isolée ou d'une aménorrhée avec impubérisme.

Dans le cas d'une aménorrhée isolée, la puberté se développe normalement, il y a juste un retard sur l'arrivée des premières règles. Cela peut être dû à une anomalie du développement de l'utérus, bien que les ovaires soient normaux (pas à un problème endocrinien). Cela s'appelle le syndrome de Rokitansky.

Dans les situations d'aménorrhée primaire, l'examen global est important : il faut s'intéresser au stade de Tanner mais aussi à d'autres données comme la courbe de croissance, de poids, l'IMC (il y a une influence importante de l'IMC sur l'apparition des 1<sup>er</sup> règles : il peut y avoir un retard en cas de maigreur importante). L'examen clinique peut aussi nous orienter vers un syndrome de Turner.

Le diagnostic se pose à l'aide de dosages biologiques (FSH, LH, œstradiol).

Si les dosages sont normaux pour l'âge, cela nous oriente vers un défaut de développement de l'appareil génital.

Si le FSH est élevée, l'œstradiol bas et la LH variable, cela nous oriente vers une insuffisance ovarienne primitive (le diagnostic le plus fréquent est le syndrome de Turner, 45X).

Si le FSH et la LH sont normales ou basses et l'œstradiol est bas, cela nous oriente vers un hypogonadisme central, avec de nombreux diagnostics possibles. En général il s'agit de pathologies génétiques, de syndrome de Kallman (avec une anosmie : trouble de l'odorat), de tumeurs hypothalamiques (parfois). Cela peut aussi être dû à des pathologies générales comme l'anorexie mentale, la mucoviscidose, les insuffisances respiratoires chroniques (toutes les maladies générales retardent la puberté).

En fonction des dosages, on va orienter nos examens complémentaires d'imagerie.

On peut utiliser l'échographie pelvienne : pour s'assurer qu'il y a bien un utérus. Elle est surtout utile en cas de suspicion de défaut de développement de l'appareil génital (comme une aplasie utérine, un syndrome de Rokitansky ou de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser). On peut aussi faire la mesure du développement utérin, qui doit être parallèle au développement de la puberté, bien qu'il y ait peu de valeur pour l'analyser.

Si la FSH est élevée, on peut demander un IRM hypothalamo-hypophysaire (suspicion d'anomalie hypothalamo hypophysaire).

Finalement, l'analyse sémiologique de la puberté étape par étape est importante pour guider nos diagnostics.