



Quand la puberté arrive trop tôt

GUIDE À L'INTENTION DES PÉDIATRES DU CANADA

DIAGNOSTIC DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE 2

CAS CLINIQUES

Thélarche prématurée bénigne	3
Puberté précoce d'origine centrale	4
Pseudopuberté précoce hétérosexuelle	5
Pseudopuberté précoce isosexuelle	6

DISCUSSION 7

Qui traiter
Place des analogues de la LHRH
Patients «limites»

Le **D^r CHERI DEAL**, PhD, FRCPC, FAAP est professeure adjointe de recherche au département de pédiatrie de l'Université de Montréal. Elle est la récipiendaire du *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Clinical Scholar Award* pour 1994-1996 et fait partie du service d'endocrinologie de l'Hôpital Sainte-Justine, à Montréal. Son laboratoire est situé dans l'unité de recherche en biologie de la reproduction et du développement, au centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine.

Introduction

Diagnostic de la puberté précoce

«Docteur, ma petite fille commence à avoir des seins. Est-ce normal pour son âge?» Voilà une question qu'un médecin ne doit pas prendre à la légère. Elle exige — au même titre que toute constatation de développement sexuel avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 ans chez le garçon — un examen physique complet, la prise d'antécédents détaillés ainsi qu'une évaluation de la courbe de croissance de l'enfant.

Les cas qui suivent visent à illustrer la démarche clinique permettant de faire la distinction entre la puberté précoce d'origine centrale, qui comporte la libération de gonadotrophines hypophysaires, et la maturation sexuelle prématurée d'origine périphérique, y compris les variantes bénignes qui ne doivent pas faire l'objet d'un traitement. Cette distinction, qui a toujours été l'objectif des algorithmes différentiels, est d'autant plus importante que la Direction générale de la protection de la santé a récemment approuvé un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (analogue de la LHRH) pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale. Les médecins doivent être en mesure de déterminer quand ce médicament peut être utilisé et quand il n'est pas du tout indiqué. Le tableau 1 présente la terminologie qui sera utilisée dans la discussion qui suit.

tableau 1
DÉFINITIONS

PUBERTÉ PRÉCOCE :

(fille) avant l'âge de 8 ans

(garçon) avant l'âge de 9 ans

DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE INCOMPLET :

Thélarche : début du développement des seins

Pubarche : début du développement de la pilosité pubienne

Gonadarche : début du développement des gonades (testicules ou ovaires)

Adrénarche : déclenchement de la sécrétion des hormones androgéniques surrénaliennes

PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE CENTRALE (VRAIE) PAR RAPPORT À LA PSEUDOPUBERTÉ PRÉCOCE :

Centrale : activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Pseudopuberté : aucune activation

DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE EN FONCTION DU SEXE :

Isosexuel : lorsque les caractéristiques sexuelles sont conformes au sexe du sujet

Hétérosexuel : lorsque les caractéristiques sexuelles correspondent à celles du sexe opposé

FILLE

STADE	SEINS	PILOSITÉ PUBIENNE
1	État prépubertaire, aucun tissu palpable	Aucune pilosité
2	Bourgeon mammaire; agrandissement de l'aréole, tissu palpable et contour élevé	Poils clairsemés et légèrement pigmentés le long des grandes lèvres
3	Augmentation du volume du sein et agrandissement de l'aréole	Augmentation de la pigmentation des poils qui commencent à s'étendre en direction du pubis
4	Projection de l'aréole qui a un contour distinct de celui du sein	Même apparence que la pilosité adulte, mais sur une plus petite surface
5	Sein d'apparence adulte	Pilosité de type adulte

GARÇON

STADE	ORGANES GÉNITAUX EXTERNES	PILOSITÉ PUBIENNE
1	État prépubertaire; grand axe testiculaire < 2,5 cm	Aucune pilosité
2	Augmentation du volume des testicules et du scrotum	Début de l'apparition d'une pilosité pigmentée à la base du pénis
3	Allongement et élargissement du pénis; augmentation du volume des testicules et du scrotum	Augmentation du nombre et de la pigmentation des poils qui sont plus abondants et bouclés tout en demeurant localisés à la région pubienne
4	Augmentation du volume du pénis, surtout en largeur; pigmentation du scrotum	Pilosité d'apparence adulte, mais sur une plus petite surface
5	Organes génitaux externes de forme et de dimensions adultes (grand axe testiculaire > 4,0 cm)	Distribution adulte de la pilosité, qui s'étend à la face interne des cuisses ou au-delà

Cas clinique 1

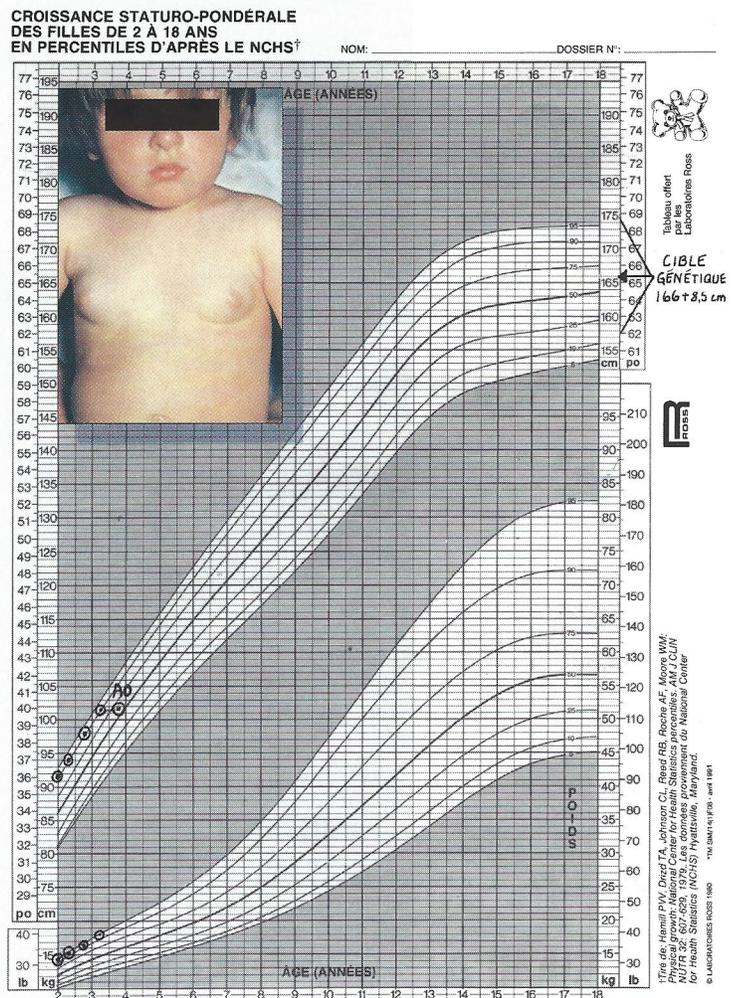
Une petite fille de 3 ans et 3 mois a été adressée à un pédiatre en raison de la possibilité d'une puberté précoce. Les antécédents de la mère et de la patiente étaient normaux, notamment une grossesse et un accouchement normaux (poids de la fillette à la naissance : 4020 g). Le développement pubertaire des parents avait été «normal», et la taille des membres de la famille (tant du côté de la mère que de celui du père) était supérieure à la moyenne. La taille génétique cible corrigée en fonction du sexe de l'enfant (taille moyenne des parents moins 6,5 cm pour une fille) était de 166 (5 pi 5 1/2 po) ± 8,5 cm. La mère prenait des contraceptifs oraux, mais était convaincue que sa fille n'y avait pas touché ni n'avait eu accès à des médicaments contenant des hormones. Elle avait noté un certain développement mammaire chez sa fille peu de temps après la naissance, mais son médecin lui avait expliqué que ce phénomène était attribuable à une stimulation oestrogénique d'origine placentaire. L'incident avait été rapidement oublié, étant donné que tout était rentré dans l'ordre quelques semaines plus tard. Le «chérubin» s'est bien développé pendant la première année, sa taille se situant constamment au 90^e percentile et son poids, légèrement au-dessus du 95^e percentile.

Le développement mammaire a été noté à nouveau pendant la deuxième année, au moment où la fillette apprenait à marcher. Au début, le développement mammaire semblait progresser rapidement, mais il s'était stabilisé et avait commencé à régresser dans les quelques semaines précédant la consultation. Fait intéressant à noter, la croissance linéaire demeurait au 90^e percentile (figure 1), et aucun autre signe pubertaire (sautes d'humeur, leucorrhée, pilosité pubienne, acné ou odeur corporelle) n'a été noté.

L'examen physique a permis de confirmer les signes observés par les parents : le développement mammaire a été évalué au stade 3 selon l'échelle de Tanner, bien que les mamelons ne présentaient aucune pigmentation ni vascularisation; ils ne semblaient donc pas stimulés par des hormones. On n'a de plus constaté aucun signe de stimulation oestrogénique de la muqueuse vaginale; cette dernière était rouge foncé et ne présentait aucune leucorrhée. L'absence de pilosité pubienne (stade 1 de Tanner) venait appuyer la nature incomplète des signes pubertaires. Aucun autre signe d'activité androgénique, comme l'acné ou l'odeur corporelle, n'a été constaté.

La radiographie de la main a révélé que l'âge osseux de l'enfant était de 3 ans et 6 mois, soit moins d'un écart-type (É.-T.) par rapport à l'âge chronologique. On a rassuré les parents en leur disant que les seins devraient disparaître au cours des deux années suivantes. Un diagnostic de **thélarche prématurée bénigne** a été établi, et la croissance linéaire de la patiente a fait l'objet d'un suivi par le médecin traitant.

FIGURE 1 Courbes de croissance d'une patiente présentant une thélarche prématurée bénigne. Sa croissance linéaire est demeurée au 90^e percentile depuis la petite enfance. L'âge osseux (AO) n'est que légèrement en avance sur l'âge chronologique (moins de 1 É.-T. par rapport à l'âge chronologique). La taille de l'enfant se situe à l'intérieur des limites de sa cible génétique. En médaillon : Noter le contraste entre les seins de stade 3 selon l'échelle de Tanner et les mamelons non stimulés.



Une petite fille de 3 ans et demi a été adressée à une clinique spécialisée en endocrinologie pédiatrique, à l'insistance de la mère, après consultation de plusieurs médecins. La mère avait en effet noté une pilosité pubienne lorsque la fillette avait environ 2 ans ainsi qu'une acné faciale, qui était apparue quelques mois avant la visite. Les antécédents comprenaient un diabète de grossesse et un accouchement normal à terme (poids de l'enfant à la naissance : 3550 g; taille à la naissance : 50 cm). Il y avait eu une certaine confusion dans la salle d'accouchement : le sexe déclaré avait d'abord été masculin pour être modifié moins de 24 heures plus tard. Sans qu'aucun autre examen n'ait été effectué, on a affirmé aux parents que leur petite fille se portait bien et que la légère hypertrophie clitoridienne qui avait été à l'origine de la confusion au moment de la détermination du sexe se situait néanmoins dans les limites de la normale.

La croissance a été excellente au cours de la première année, et la taille, qui se situait d'abord au 50^e percentile, se trouvait au 90^e percentile à l'âge de 2 ans. La courbe pondérale a suivi une tendance semblable jusqu'à ce que la fillette soit âgée de 2 ans; à ce moment, la courbe s'est stabilisée au 95^e percentile. L'enfant se portait bien, à l'exception d'un asthme bénin exigeant l'utilisation occasionnelle d'un bronchodilatateur.

Les antécédents familiaux étaient sans particularité. On a déterminé que la taille génétique cible corrigée en fonction du sexe de l'enfant serait au 30^e percentile ($161 \pm 8,5$ cm). Son frère, âgé de 6 ans, était en bonne santé, et sa courbe de croissance se situait au 50^e percentile depuis la naissance.

L'examen physique de la fillette a révélé les caractéristiques suivantes : bon état de santé général, légère acné faciale, odeur corporelle discrète, tension artérielle normale (100/60 mm de Hg), développement mammaire au stade 1 de Tanner (absence de stimulation des mamelons et de tissu glandulaire palpable), pilosité pubienne abondante et recouvrant le pubis (stade 3 de Tanner), hypertrophie nette du clitoris et légère fusion labiale postérieure (figure 3). Il a été conclu que l'enfant souffrait de **pseudopuberté précoce hétérosexuelle**.

La radiographie de la main a révélé que l'âge osseux de l'enfant était de 9 ans; les dosages hormonaux ont donné les résultats suivants : augmentation des taux sériques de 17-hydroxyprogestérone (827 nmol/L) et d'androstènedione (4,9 nmol/L), ce qui a permis de confirmer le diagnostic d'**hyperplasie congénitale des surrénales** à forme virilisante simple (HCS — déficit en 21-hydroxylase, sans perte de sel). Les taux matinaux de cortisol

étaient normaux (392 nmol/L). L'échographie des surrénales a permis d'objectiver une hypertrophie bilatérale légère des surrénales, sans signe de tumeur. Le traitement à l'acétate de cortisone (à raison de 22,5 mg/m²) a été entrepris immédiatement.

Si la vitesse de croissance de la fillette s'est stabilisée à 6,5 cm par année pendant la première année du traitement, les parents ont néanmoins noté l'apparition de bourgeons mammaires après 6 mois de traitement. L'examen physique a confirmé cette observation, et on a procédé à une épreuve de stimulation à la LHRH. L'élévation significative des taux des gonadotrophines a évoqué la possibilité que, malgré la prédominance de la FSH par rapport à la LH (valeur de départ de la LH : 1,6 UI/L, pic : 10,6 UI/L; valeur de départ de la FSH : 2,5 UI/L, pic : 30 UI/L), une puberté précoce d'origine centrale était en train de s'amorcer. Le traitement par un analogue de la LHRH a été entrepris lorsque l'enfant était âgée de 4 ans et demi, avec l'objectif d'empêcher l'apparition des caractères sexuels secondaires féminins et de la ménarche. On ignore si le traitement permettra d'augmenter sa taille définitive prévue de 140 cm (4 pi 7 po).



FIGURE 3 Virilisation des organes génitaux externes chez une patiente présentant une pseudopuberté précoce hétérosexuelle adressée à un spécialiste en raison d'une pubarchie prématurée. Les observations pertinentes, outre une pilosité pubienne de stade 3 sur l'échelle de Tanner, comprennent une hypertrophie nette du clitoris et une légère fusion labiale postérieure. (Pour connaître les normes en matière de taille du clitoris pendant l'enfance, consulter Riley et coll. *J Pediatr* 1980;96:918. Pour connaître les normes en matière de distance fourchette-anus, consulter Callegari et coll. *J Pediatr* 1987;111:240).

Cas clinique 4

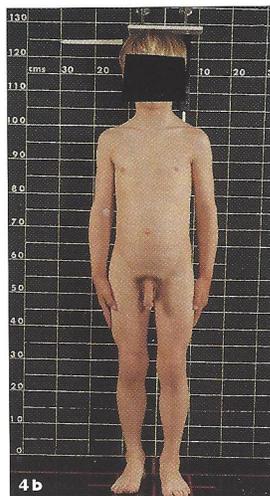
Un jeune garçon a été adressé au service d'endocrinologie lorsqu'il était âgé de 6 ans, à la suite d'une évaluation effectuée à la demande de l'école qu'il fréquentait, en raison de troubles du comportement. Les antécédents médicaux du garçon sont peu révélateurs (poids de l'enfant à la naissance : 2500 g; taille à la naissance : 47 cm). Pour ce qui est des antécédents familiaux, on a constaté que les parents étaient des cousins au premier degré et qu'ils étaient de petite taille (mère : 158 cm, soit 5 pi 2 po; père : 163 cm, soit 5 pi 4 po), ce qui donne à l'enfant une taille génétique cible corrigée en fonction du sexe de 167 cm (5 pi 6 po) \pm 8,5 cm, ce qui se situe au 20^e percentile et correspond à la taille moyenne des parents plus 6,5 cm, pour un garçon.

Le patient présentait une macrogénitosomie depuis la naissance (longueur du pénis légèrement supérieure à 2 É.-T. par rapport à l'âge chronologique) qui n'a pas cessé de progresser (figure 4a). La taille et, dans une moindre mesure, le poids ont progressé rapidement au cours des trois premières années de vie. Depuis l'âge de 4 ans (moment de la dernière mesure), le garçon mesurait 2 cm au-dessus du 95^e percentile (figure 4b). Sa famille avait également noté l'apparition d'une pilosité pubienne dès l'âge de 3 ans et demi, mais ne s'en était pas inquiétée, étant donné que l'enfant grandissait tellement bien et qu'il était en bonne santé.

L'interrogatoire des parents a permis de constater l'absence de symptômes centraux ou gastro-intestinaux et d'attirance anormale pour le sel. Le développement psychomoteur, pour sa part, se situait à



FIGURE 4a Virilisation des organes génitaux externes chez un garçon de 6 ans. Noter la pilosité pubienne de stade 4 sur l'échelle de Tanner, la taille exagérée du pénis (pour connaître les normes en matière de longueur du pénis en fonction de l'âge, consulter Schonfeld. *Am J Dis Child* 1943;65:535) et le scrotum bien développé et pigmenté. Les testicules sont cependant prépubertaires (longueur de 1,8 cm), ce qui permet d'éli-



miner le diagnostic de puberté précoce d'origine centrale.

FIGURE 4b Morphologie du même garçon. Noter les

l'intérieur des limites normales. L'examen physique a révélé les caractéristiques suivantes : taille de 125 cm (3 cm au-dessus du 95^e percentile), poids de 27,3 kg (proportionnel à la taille), tension artérielle normale (95/65 mm de Hg), augmentation de l'activité des glandes sébacées, comédons autour du nez, absence de pilosité axillaire, pilosité pubienne de stade 4 sur l'échelle de Tanner, longueur du pénis étiré de 9,5 cm, diamètre du pénis de 2,2 cm et scrotum pigmenté présentant un aspect ridé. Les deux testicules, de texture normale, ne mesuraient que 1,8 cm de long (volume de 3 mL, selon l'échelle de mesure testiculaire de Prader). Ils étaient donc au stade prépubertaire. Aucune masse abdominale n'a été découverte, et le volume et la texture du foie étaient normaux.

Le garçon souffrait donc de **pseudopuberté précoce isosexuelle**; les taux de stéroïdes surrénaliens ont confirmé la présence d'une **hyperplasie congénitale des surrénales**, avec des taux hormonaux élevés : 17-hydroxyprogesterone à 1175 nmol/L, androstènedione à 48,4 nmol/L et testostérone à 12,9 nmol/L. Le taux matinal de cortisol de 150 nmol/L était au-dessous de 2 É.-T. C'est alors qu'a été entreprise l'administration d'acétate de cortisone. Les taux sériques d'électrolytes et d'aldostérone ainsi que l'activité rénine plasmatique étant normaux, il a été conclu que l'enfant présentait un déficit en 21-hydroxylase, sans perte de sel. Cependant, trois semaines après l'établissement du diagnostic, il a souffert d'une pneumonie et d'un choc septique accompagné d'hyponatrémie, sans hyperkaliémie. Il a réagi favorablement à un traitement associant solution salée par voie i.v. et Solu-Cortef®. Maintenant adulte et mesurant 147 cm (figure 4c), le patient n'a jamais eu besoin de recevoir de suppléments de minéralocorticoïdes.



FIGURE 4c Le même patient âgé de 12 ans (âge osseux de 17 ans). Les testicules ont commencé à augmenter de volume à partir de l'âge de 7 ans, ce qui annonçait l'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique (PPC). Le traitement faisant appel aux analogues de la LHRH n'existait pas à cette époque; ainsi, le patient avait atteint la maturité sexuelle complète (stade 5 de Tanner) dès l'âge de 10 ans. Noter que la soudure prématurée des épiphyses secondaire à la stimulation par les stéroïdes sexuels a eu pour résultat une taille définitive de 147 cm (4 pi 10 po), taille nettement inférieure à la cible génétique du patient.

autres signes d'une augmentation de la production d'androgènes, notamment la musculature bien définie et la grande taille.

DISCUSSION

Ces quatre cas cliniques illustrent différents aspects importants de la démarche clinique à adopter en présence d'un développement sexuel prématuré. Ils aideront, espérons-le, les médecins à dépister et à évaluer plus efficacement les signes de développement prématuré chez leurs patients et à adresser judicieusement ces derniers à un pédiatre endocrinologue en présence d'une anomalie. L'anamnèse, l'examen physique et les examens complémentaires (tableau 2) doivent être interprétés de façon à faire ressortir les distinctions suivantes : signes de puberté complets ou partiels et signes isosexuels ou hétérosexuels. Le médecin sera alors en mesure de découvrir l'origine de la puberté précoce : centrale (hypothalamique) ou périphérique.

VARIANTES BÉNIGNES DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE

L'algorithme du tableau 3 explicite la classification. En présence de signes pubertaires isosexuels prématurés incomplets, le médecin doit évaluer à quel point il soupçonne la présence d'un état pathologique grave. L'absence d'accélération de la croissance linéaire ou de la maturation osseuse est l'indice le plus important d'une variante bénigne. Comme nous l'avons constaté avec le cas clinique 1, une croissance linéaire normale justifie l'attente sous surveillance plutôt qu'une consultation auprès d'un spécialiste. Ce type de patient doit cependant faire l'objet d'un suivi afin de s'assurer que les signes pubertaires ne progressent pas. L'examen physique détaillé, comprenant une mesure précise de la taille et la mise à jour constante de la courbe de croissance, a une importance capitale.

Thélarche prématurée : La fillette du cas clinique 1 présentait d'autres caractéristiques qui accompagnent souvent la thélarche prématurée bénigne. Près du tiers des patientes souffrant d'une thélarche prématurée ont manifesté des signes de thélarche peu de temps après la naissance. Le développement mammaire survenant avant l'âge de 2 ans (habituellement après l'âge de 6 mois) a de meilleures chances de régression complète. La régression peut cependant ne survenir qu'à l'âge de 5 ou 6 ans. Le médecin traitant dans le cas clinique 1 a donc eu raison de rassurer les parents. Les statistiques permettent de constater que la taille des fillettes souffrant de thélarche prématurée a tendance à se situer dans les percentiles plus élevés, bien que ce phénomène ne survienne pas systématiquement chez toutes les patientes.

La taille des fillettes de plus de 2 ans qui présentent une thélarche prématurée isolée a tendance à se situer à des percentiles encore plus élevés. Bien que l'âge osseux puisse, au départ, ne pas être très en avance sur l'âge chronologique, la croissance peut s'accélérer, de concert avec la maturation osseuse. La vitesse de progression des signes pubertaires, ainsi que la détermination de la taille prévue, doit faire l'objet d'une évaluation soignée. Certaines de ces fillettes évolueront vers une puberté précoce vraie, bien que la très grande majorité d'entre elles y échapperont. Il est difficile de déterminer un pourcentage d'incidence de thélarche prématurée bénigne en raison des « épidémies » locales provoquées par la contamination d'aliments par des stéroïdes sexuels. Cependant, une étude américaine à long terme est arrivée au nombre de 21,2 par 10⁵ patientes-années.

DÉMARCHE CLINIQUE EN PRÉSENCE D'UN PATIENT PRÉSENTANT UN DÉVELOPPEMENT SEXUEL PRÉMATURÉ

Il est essentiel de faire, en premier lieu, la distinction entre développement pubertaire incomplet (thélarche, pubarche ou ménarche prématurée) et puberté précoce vraie.

Antécédents personnels : atteinte du système nerveux central (tumeurs, radiothérapie, retard mental, infections, traumatismes, phacomatose)

Antécédents familiaux : âge de la mère au moment de la ménarche, poussée de croissance du père, taille des parents

Médicaments : prise de stéroïdes sexuels ou de glucocorticoïdes par voie orale ou topique

Revue des systèmes : attention particulière aux systèmes nerveux et endocrinien

Courbes de croissance : accélération?

EXAMEN PHYSIQUE :

- ◆ Échelle de Tanner :
(fille) seins; vérifier, par palpation, s'il s'agit de tissu adipeux; pilosité pubienne (garçon) testicules prépubertaires ou non (plus de 2,5 cm ou 4 mL); développement du pénis et du scrotum; pilosité pubienne
- ◆ Morphologie : masse musculaire par rapport à la masse adipeuse; rapport taille:poids
- ◆ Peau : lésions pigmentées, acné
- ◆ Examen neurologique : inclure les champs visuels et le fond d'oeil
- ◆ État thyroïdien et examen de la thyroïde
- ◆ Manifestations hétérosexuelles : (fille) hypertrophie clitoridienne, hirsutisme (garçon) gynécomastie
- ◆ Autres : muqueuse vaginale stimulée par les oestrogènes? masses abdominales ou pelviennes? galactorrhée?

ÉPREUVES DIAGNOSTIQUES (s'il y a lieu) :

- Âge osseux
- Échographie du bassin
- Oestradiol (E₂) ou testostérone; taux de départ de la FSH et de la LH
- Androgènes surrénaliens (DHAS, 17-hydroxyprogestérone, androstènedione)
- Épreuve de stimulation à la LHRH
- TSH, T₄, βhCG
- Radiographie crânienne, tomodynamométrie crânienne/IRM, échographie abdominale

tableau 2

La plupart des pédiatres endocrinologues estiment maintenant qu'il n'est pas toujours possible de faire une distinction nette entre thélarche prématurée bénigne et puberté précoce d'origine centrale (PPC), étant donné qu'il peut exister, entre ces deux extrêmes, un spectre clinique qui traduit différents degrés d'activation de l'axe neuro-endocrino-ovarien. On sait que le dosage des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines ne permet pas de résoudre ce dilemme. Le développement de dosages plus sensibles permettra peut-être un jour une meilleure distinction entre ces deux anomalies. L'échographie du bassin est très utile dans les cas plus douteux. Bien qu'il soit possible de découvrir des microkystes (diamètre < 9 mm) chez la fillette normale pendant la petite enfance, ces kystes sont plus fréquents dans les cas de thélarche prématurée. Le volume ovarien moyen, cependant, est comparable, qu'il y ait thélarche prématurée ou non. L'aspect échographique de l'utérus est un meilleur indicateur du degré d'imprégnation oestrogénique et permet de faire la distinction entre thélarche prématurée et puberté précoce d'origine centrale, surtout si le radiologue a de l'expérience en échographie pédiatrique. À mesure que progresse la puberté, la longueur et le volume de l'utérus augmentent; l'utérus passe d'une forme tubulaire à une forme globulaire, et l'endomètre devient échogène. Ces changements de l'utérus ne sont pas observés dans les cas de thélarche prématurée isolée.

DISCUSSION

Ces quatre cas cliniques illustrent différents aspects importants de la démarche clinique à adopter en présence d'un développement sexuel prématuré. Ils aideront, espérons-le, les médecins à dépister et à évaluer plus efficacement les signes de développement prématuré chez leurs patients et à adresser judicieusement ces derniers à un pédiatre endocrinologue en présence d'une anomalie. L'anamnèse, l'examen physique et les examens complémentaires (tableau 2) doivent être interprétés de façon à faire ressortir les distinctions suivantes : signes de puberté complets ou partiels et signes isosexuels ou hétérosexuels. Le médecin sera alors en mesure de découvrir l'origine de la puberté précoce : centrale (hypothalamique) ou périphérique.

VARIANTES BÉNIGNES DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE

L'algorithme du tableau 3 explicite la classification. En présence de signes pubertaires isosexuels prématurés incomplets, le médecin doit évaluer à quel point il soupçonne la présence d'un état pathologique grave. L'absence d'accélération de la croissance linéaire ou de la maturation osseuse est l'indice le plus important d'une variante bénigne. Comme nous l'avons constaté avec le cas clinique 1, une croissance linéaire normale justifie l'attente sous surveillance plutôt qu'une consultation auprès d'un spécialiste. Ce type de patient doit cependant faire l'objet d'un suivi afin de s'assurer que les signes pubertaires ne progressent pas. L'examen physique détaillé, comprenant une mesure précise de la taille et la mise à jour constante de la courbe de croissance, a une importance capitale.

Thélarche prématurée : La fillette du cas clinique 1 présentait d'autres caractéristiques qui accompagnent souvent la thélarche prématurée bénigne. Près du tiers des patientes souffrant d'une thélarche prématurée ont manifesté des signes de thélarche peu de temps après la naissance. Le développement mammaire survenant avant l'âge de 2 ans (habituellement après l'âge de 6 mois) a de meilleures chances de régression complète. La régression peut cependant ne survenir qu'à l'âge de 5 ou 6 ans. Le médecin traitant dans le cas clinique 1 a donc eu raison de rassurer les parents. Les statistiques permettent de constater que la taille des fillettes souffrant de thélarche prématurée a tendance à se situer dans les percentiles plus élevés, bien que ce phénomène ne survienne pas systématiquement chez toutes les patientes.

La taille des fillettes de plus de 2 ans qui présentent une thélarche prématurée isolée a tendance à se situer à des percentiles encore plus élevés. Bien que l'âge osseux puisse, au départ, ne pas être très en avance sur l'âge chronologique, la croissance peut s'accélérer, de concert avec la maturation osseuse. La vitesse de progression des signes pubertaires, ainsi que la détermination de la taille prévue, doit faire l'objet d'une évaluation soignée. Certaines de ces fillettes évolueront vers une puberté précoce vraie, bien que la très grande majorité d'entre elles y échapperont. Il est difficile de déterminer un pourcentage d'incidence de thélarche prématurée bénigne en raison des «épidémies» locales provoquées par la contamination d'aliments par des stéroïdes sexuels. Cependant, une étude américaine à long terme est arrivée au nombre de 21,2 par 10⁵ patientes-années.

DÉMARCHE CLINIQUE EN PRÉSENCE D'UN PATIENT PRÉSENTANT UN DÉVELOPPEMENT SEXUEL PRÉMATURÉ

Il est essentiel de faire, en premier lieu, la distinction entre développement pubertaire incomplet (thélarche, pubarche ou ménarche prématurée) et puberté précoce vraie.

Antécédents personnels : atteinte du système nerveux central (tumeurs, radiothérapie, retard mental, infections, traumatismes, phacomatose)

Antécédents familiaux : âge de la mère au moment de la ménarche, poussée de croissance du père, taille des parents

Médicaments : prise de stéroïdes sexuels ou de glucocorticoïdes par voie orale ou topique

Revue des systèmes : attention particulière aux systèmes nerveux et endocrinien

Courbes de croissance : accélération?

EXAMEN PHYSIQUE :

- ◆ Échelle de Tanner :
(fille) seins; vérifier, par palpation, s'il s'agit de tissu adipeux; pilosité pubienne (garçon) testicules prépubertaires ou non (plus de 2,5 cm ou 4 mL); développement du pénis et du scrotum; pilosité pubienne
- ◆ Morphologie : masse musculaire par rapport à la masse adipeuse; rapport taille:poids
- ◆ Peau : lésions pigmentées, acné
- ◆ Examen neurologique : inclure les champs visuels et le fond d'oeil
- ◆ État thyroïdien et examen de la thyroïde
- ◆ Manifestations hétérosexuelles : (fille) hypertrophie clitoridienne, hirsutisme (garçon) gynécomastie
- ◆ Autres : muqueuse vaginale stimulée par les oestrogènes? masses abdominales ou pelviennes? galactorrhée?

ÉPREUVES DIAGNOSTIQUES (s'il y a lieu) :

- Âge osseux
- Échographie du bassin
- Oestradiol (E₂) ou testostérone; taux de départ de la FSH et de la LH
- Androgènes surrénaliens (DHAS, 17-hydroxyprogestérone, androsténone)
- Épreuve de stimulation à la LHRH
- TSH, T₄, B_hCG
- Radiographie crânienne, tomographie crânienne/IRM, échographie abdominale

tableau 2

La plupart des pédiatres endocrinologues estiment maintenant qu'il n'est pas toujours possible de faire une distinction nette entre thélarche prématurée bénigne et puberté précoce d'origine centrale (PPC), étant donné qu'il peut exister, entre ces deux extrêmes, un spectre clinique qui traduit différents degrés d'activation de l'axe neuro-endocrino-ovarien. On sait que le dosage des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines ne permet pas de résoudre ce dilemme. Le développement de dosages plus sensibles permettra peut-être un jour une meilleure distinction entre ces deux anomalies. L'échographie du bassin est très utile dans les cas plus douteux. Bien qu'il soit possible de découvrir des microkystes (diamètre < 9 mm) chez la fillette normale pendant la petite enfance, ces kystes sont plus fréquents dans les cas de thélarche prématurée. Le volume ovarien moyen, cependant, est comparable, qu'il y ait thélarche prématurée ou non. L'aspect échographique de l'utérus est un meilleur indicateur du degré d'imprégnation oestrogénique et permet de faire la distinction entre thélarche prématurée et puberté précoce d'origine centrale, surtout si le radiologue a de l'expérience en échographie pédiatrique. À mesure que progresse la puberté, la longueur et le volume de l'utérus augmentent; l'utérus passe d'une forme tubulaire à une forme globulaire, et l'endomètre devient échogène. Ces changements de l'utérus ne sont pas observés dans les cas de thélarche prématurée isolée.

ALGORITHME MENANT AU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE D'UN DÉVELOPPEMENT SEXUEL PRÉMATURÉ

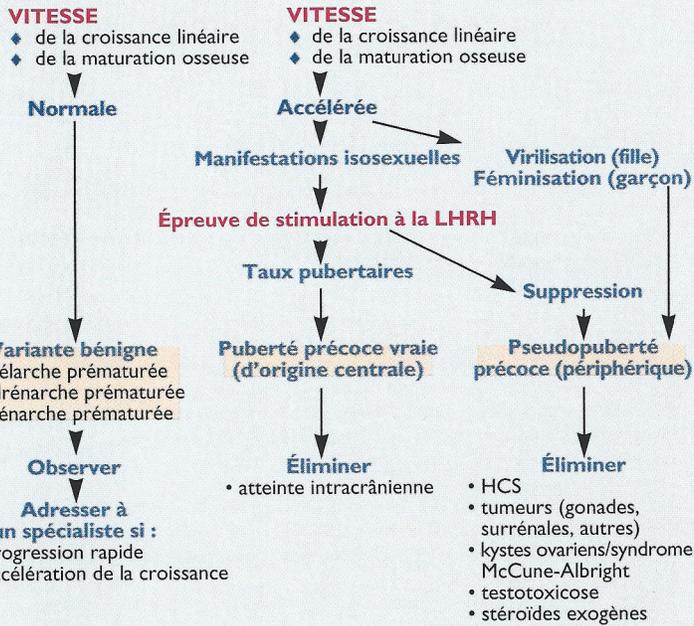


tableau 3

PUBERTÉ PRÉCOCE (VRAIE) D'ORIGINE CENTRALE (PPC)

L'enfant qui présente des manifestations pubertaires d'évolution rapide ou une accélération importante de la croissance ou de la maturation osseuse doit être immédiatement adressé à un pédiatre endocrinologue qui déterminera la cause de ces manifestations et prescrira le traitement approprié. Comme l'explique le tableau 3, la présence d'une courbe de croissance pathognomonique et de manifestations pubertaires isosexuelles requiert une épreuve de stimulation à la LHRH, comme l'a fait le médecin du cas clinique 2. Les signes physiques à médiation principalement oestrogénique du cas clinique 2 évoquaient la possibilité d'une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire même avant l'obtention des résultats des examens. La stimulation ovarienne bilatérale constatée à l'échographie du bassin donnait encore davantage à penser qu'une libération de gonadotrophines était en cause. Ont été éliminées les causes beaucoup plus rares de surproduction oestrogénique responsables d'une puberté précoce d'origine périphérique, soit les kystes ovariens isolés fonctionnels, le syndrome McCune-Albright (taches «café au lait», dysplasie fibro-osseuse, pseudopuberté) et les tumeurs productrices d'oestrogènes.

PPC idiopathique et pathologique : La PPC est plus fréquente chez la fille (les rapports variant de 4:1 à 23:1, selon les populations de patients). Il arrive fréquemment de ne constater aucune manifestation d'adrénarcho à l'examen clinique. La vitesse de progression des signes peut être rapide, les règles suivant le développement mammaire de quelques mois, voire quelques semaines. La très grande majorité (> 80 %) des cas de PPC chez la fille sont idiopathiques (aucune lésion cérébrale apparente à la tomographie crânienne ou à l'IRM effectuées en portant une attention particulière aux régions hypothalamique et hypophysaire), comme cela a été démontré dans le cas 2.

L'imagerie diagnostique devenant plus précise, on découvre de plus en plus souvent des hamartomes hypothalamiques (tumeurs bénignes congénitales renfermant des neurones hétérotopiques libérant de la LHRH). Ces tumeurs n'augmentent le plus souvent pas de volume avec le temps et ne doivent donc pas être excisées.

La cause sous-jacente de la PPC chez le garçon est une affection organique dans environ 60 % des cas, ce qui justifie une recherche approfondie de la cause. Comme le montre le tableau 2, toute forme de lésion de la région hypothalamique peut avoir des répercussions sur les voies nerveuses qui sont responsables de l'inhibition de l'axe hypophyso-gonadique en période prépubertaire. La tomographie crânienne ou l'IRM sont des examens essentiels, sans compter les dosages hormonaux complets, y compris la β hCG en vue de dépister certaines tumeurs (germinomes ou hépatocarcinomes pouvant entraîner une précocité sexuelle chez le garçon).

PLACE DES ANALOGUES DE LA LHRH

Les résultats de l'épreuve de stimulation à la LHRH du cas 2 sont clairement de type pubertaire, le pic de LH étant supérieur au pic de FSH, et laissent entrevoir que la réponse au traitement au moyen d'un analogue de la LHRH sera favorable. Bien que l'administration en aigu d'un analogue de la LHRH stimule la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, l'administration au long cours supprime la libération de LH et de FSH. Voilà qui justifie l'administration d'un analogue de la LHRH dans le traitement de la PPC. Ce type de produit agit sur l'hypophyse en exerçant une désensibilisation des récepteurs à la LHRH, ce qui rend ainsi la glande résistante à une stimulation par la LHRH endogène. Ce traitement a un avantage net sur les autres médicaments, comme les dérivés de la progestérone, étant donné que ces derniers ne permettent pas de freiner la maturation osseuse.

Les analogues de la LHRH sont prescrits le plus souvent sous une forme à effet prolongé administrée une fois par mois. Ces produits sont bien tolérés, et les études sur les animaux effectuées à ce jour n'ont permis de déceler aucun effet à long terme sur l'appareil reproducteur. Le médecin doit savoir que les deux premières injections peuvent en fait provoquer une accélération du développement des signes pubertaires, notamment l'apparition de saignement menstruel. Les réactions cutanées au point d'injection, comme la rougeur, sont peu fréquentes (incidence de 5 %), bien que la documentation scientifique fasse état, à l'occasion, de cas d'abcès stériles (comme avec d'autres préparations à effet prolongé) que l'on croit être provoqués par une hypersensibilité à l'excipient.

Objectifs du traitement par les analogues de la LHRH : Le traitement de la puberté précoce d'origine centrale vise 1) à interrompre la progression pubertaire ou à en renverser les manifestations (dont les règles); 2) à ralentir la maturation osseuse de façon à retarder la soudure des épiphyses et à augmenter la taille définitive; et 3) à améliorer le bien-être du patient sur le plan psycho-social. Des épreuves de stimulation à la LHRH subséquentes devront être réalisées afin de vérifier que la suppression de l'axe est complète. Par la suite, la surveillance des critères cliniques, comme la normalisation de la vitesse de croissance, l'interruption de la progression des signes pubertaires et une progression de l'âge osseux

moindre que celle de l'âge chronologique permettant une amélioration du pronostic de la taille définitive, peut en grande partie remplacer les épreuves de laboratoire. Les enfants dont les signes physiques de puberté avaient atteint une cote élevée sur l'échelle de Tanner risquent de ne pas bénéficier d'une régression complète des manifestations pubertaires. Cependant, le développement pubertaire sera interrompu.

Durée du traitement : Il n'existe aucun consensus sur la durée de l'administration des analogues de la LHRH. On doit cependant envisager d'interrompre l'administration d'analogues de la LHRH avant l'âge de 11 ans chez la fille et de 12 ans chez le garçon. La décision doit être fondée sur les données du cas individuel, compte tenu de la croissance, de l'atteinte d'un âge normal et acceptable sur le plan social par rapport au développement pubertaire, de l'attitude des parents et du patient et de la réduction au minimum du risque d'ostéoporose. Bien qu'il n'existe aucune donnée à long terme à ce sujet, on peut affirmer aux patients et à leurs parents que l'axe neuro-endocrino-gonadique se rétablira dans l'année suivant l'arrêt du traitement.

Patients «limites» : On ne s'entend toujours pas sur le traitement des patients dits «limites», comme la fillette de 7 ans qui présente des signes de puberté précoce. Cependant, il semble qu'en raison de l'évolution naturelle des formes à progression lente de la puberté précoce idiopathique d'origine centrale, la taille définitive correspondra à la cible génétique. Et comme il existe souvent des antécédents familiaux de maturation sexuelle prématurée, les effets psychologiques sur l'enfant peuvent être moins prononcés. En fait, le traitement trop énergique d'un phénomène normal, bien qu'un peu en avance sur son temps, peut non seulement mener la communauté médicale à considérer la puberté comme une maladie, mais encore accentuer le sentiment d'anormalité chez l'enfant. Des études psychologiques à long terme sont donc nécessaires. D'ici là, les pédiatres endocrinologues s'entendent pour évaluer les cas un à un, de façon individuelle.

S'il est de plus en plus clair que les enfants souffrant d'une PPC qui entreprennent un traitement avant l'âge de 6 ans atteindront une taille adulte plus grande, les données portant sur les enfants qui entreprennent un traitement après cet âge laissent à penser que la taille définitive ne sera guère augmentée par rapport à la taille prévue au moment de la première visite. Il semble également que, chez les enfants présentant une petite taille familiale, l'administration à long terme d'un analogue de la LHRH n'augmente pas la taille définitive. Il convient aussi d'évaluer l'association analogue de la LHRH et hormone de croissance dans le cadre d'études cliniques; les résultats provenant d'études préliminaires semblent encourageants. De même, on ignore l'effet de l'utilisation prolongée d'un analogue de la LHRH pour retarder la soudure des épiphyses chez des patients dont la taille définitive risque d'être très petite en raison du diagnostic tardif d'un déficit en hormone de croissance, d'une HCS ou d'une hypothyroïdie. Ces cas doivent donc faire l'objet d'un suivi dans un hôpital universitaire où l'on portera une attention particulière non seulement à l'effet du traitement sur la taille définitive, mais encore sur la minéralisation osseuse et l'adaptation psychologique.

PSEUDOPUBERTÉ PRÉCOCE

Le cas 3 présente un autre aspect clinique du développement sexuel prématuré, où le motif de consultation est l'apparition d'une pilosité pubienne. Les hormones qui régissent la puberté normale proviennent à la fois des gonades sous l'influence des gonadotrophines hypophysaires (oestrogènes et progestérone de l'ovaire chez la fille et testostérone des testicules chez le garçon) et des surrénales (déhydroépiandrostérone [DHA] et son dérivé sulfate, DHAS) sous l'influence de l'ACTH et peut-être d'un autre peptide hypophysaire non identifié.

L'élévation des taux circulants d'androgènes surrénaliens survient normalement entre 6 et 8 ans, chez les deux sexes, la pubarche clinique apparaissant après l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 ans chez le garçon, selon les statistiques de distribution (- 2 É.-T.). La pubarche prématurée isolée est le plus souvent anodine chez les enfants de 6 à 8 ans en présence des facteurs suivants : antécédents de puberté hâtive chez les parents, percentiles de croissance au-dessus de la moyenne, sexe féminin (rapport fille:garçon de 3:1) et accélération modérée de la maturation osseuse.

HCS et adrénarcho : Ces critères clés étaient absents chez la fillette du cas clinique 3. La virilisation était un signe évident d'inquiétude, et comme elle était présente depuis la naissance, elle aurait dû évoquer un problème congénital. L'absence de signes d'imprégnation oestrogénique peut indiquer que la production excessive d'androgènes était d'origine surrénalienne. Les examens ont permis d'objectiver la forme la plus fréquente de l'HCS, soit le déficit en 21-hydroxylase. (L'incidence d'HCS grave est de 1 pour 12 000, tandis que l'HCS plus bénigne survient chez 1 personne sur 1000.) On n'a pas constaté d'ambiguïté sexuelle prononcée, d'accès de perte de sel ni de signes d'insuffisance surrénalienne (les taux de cortisol étaient d'ailleurs normaux) en raison de la nature partielle du blocage enzymatique. Néanmoins, les doses de glucocorticoïdes qui seront administrées à la patiente du cas 3 (et au patient du cas 4) devront être doublées ou triplées en période de stress. Il est à noter que des formes moins graves, ressemblant à une adrénarcho prématurée isolée, peuvent survenir à un âge encore plus avancé.

Chez les patients présentant une pilosité pubienne précoce, surtout si l'âge osseux est en avance de plus de 2 É.-T. ou si la progression clinique est rapide, il faut doser les taux de 17-hydroxyprogestérone et d'androgènes surrénaliens. Une épreuve de stimulation à l'ACTH peut également être indiquée afin de découvrir le blocage enzymatique responsable du problème (21-hydroxylase, 11-hydroxylase et 3-hydroxylase). Il faut également garder à l'esprit les autres diagnostics différentiels de la pseudopuberté précoce, même si leur incidence est beaucoup plus rare (tableau 4). Dans le cas clinique 3, cependant, il était peu probable qu'une tumeur soit responsable du problème, étant donné que la virilisation était présente dès la naissance.

Le dernier aspect qu'ont permis d'illustrer les cas 3 et 4 est l'effet des stéroïdes sexuels sur le processus de maturation de l'axe neuro-endocrino-gonadique. Les enfants qui ont été exposés à des taux élevés d'androgènes et dont l'âge osseux est supérieur à 9 ans, peu importe l'âge chronologique, présenteront habituellement une puberté précoce vraie caractérisée par une réponse à la LHRH de type pubertaire, une fois leur hyperandrogénie traitée. Si le traitement n'est pas entrepris assez tôt, la progression

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DU DÉVELOPPEMENT SEXUEL PRÉMATURÉ

I. Développement pubertaire incomplet ou partiel : thélarche, pubarche ou ménarche prématurée

II. Puberté précoce d'origine centrale ou vraie (réactivation prématurée de la libération pulsatile de LHRH hypothalamique)

1. Forme idiopathique (sporadique, familiale)
2. Tumeurs, kystes ou hamartomes intracrâniens
3. Autres troubles du SNC (malformations congénitales, hydrocéphalie, radiothérapie, infections [méningite, encéphalite], épilepsie, traumatismes [périnataux, accidentels])
4. Autres troubles endocriniens (hypothyroïdie)
5. Atteintes ou syndromes spécifiques (neurofibromatose, sclérose tubéreuse)
6. Puberté précoce d'origine centrale secondaire au traitement tardif d'une HCS

III. Pseudopuberté précoce (indépendante de la production de LHRH hypothalamique)

GARÇON

A. Isosexuel (virilisation) :

1. HCS
2. Tumeurs surrenaliennes
3. Tumeurs des cellules de Leydig
4. Testotoxicose*
5. Tumeurs productrices d'hCG
6. Stéroïdes sexuels ou glucocorticoïdes exogènes

B. Hétérosexuel (féminisation) :

1. Tumeurs surrenaliennes
2. Stéroïdes sexuels exogènes

FILLE

A. Isosexuel (féminisation) :

1. Kystes ou tumeurs ovariens (y compris syndrome McCune-Albright**)
2. Tumeurs surrenaliennes
3. Hypothyroïdie
4. Stéroïdes sexuels exogènes

B. Hétérosexuel (virilisation) :

1. HCS
2. Tumeurs surrenaliennes
3. Tumeurs ovariennes (malignes)
4. Stéroïdes sexuels ou glucocorticoïdes exogènes

tableau 4

* Shenker A, Laue L, et coll. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993;365:652-4.

**Weinstein LS, Shenker A, et coll. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright Syndrome. *New Engl J Med* 1991;325:1688-95.

des manifestations pubertaires est souvent rapide, ce qui entraîne une très petite taille définitive (cas clinique 4). Les pédiatres endocrinologues s'entendent pour considérer ce critère comme une indication de l'administration d'un analogue de la LHRH. Des études cliniques sont actuellement en cours afin de déterminer si ce type de médicament devrait faire partie du protocole normal du traitement de tous les patients présentant une HCS et qui ont atteint un âge osseux précis.

Le cas 4, qui illustre un exemple de pseudopuberté précoce isosexuelle, souligne un phénomène sociologique fréquent. Si les manifestations pubertaires surviennent tôt chez la fille, ceci amène souvent une consultation. Par contre, le développement sexuel précoce du garçon est souvent considéré très acceptable par le patient et sa famille, peut-être en raison des répercussions sur le statut physique et «social». Dans le cas de ce patient, cependant, les troubles du comportement qui accompagnaient l'élévation des taux d'androgènes (agressivité) étaient la raison première de la demande de consultation par l'école.

Les observations clés de l'examen physique du patient, comme c'est le cas de tous les garçons qui souffrent de pseudopuberté précoce, sont la discordance entre, d'une part, la longueur du pénis et le développement de la pilosité pubienne et, d'autre part, le volume des testicules, comme le montre la figure 4a. Cette discordance risque d'être moins évidente à l'examen physique à moins que le médecin ne prenne le temps de palper les testicules et de vérifier leur longueur ou leur volume. Au même titre que l'enfant du cas 3, l'enfant du cas 4 souffrait d'une HCS.

Les opinions exprimées dans ce document sont celles de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ni du commanditaire.

Comme sa tension artérielle était normale, il ne semblait pas présenter de déficit en 11-hydroxylase. De plus, les organes génitaux manifestement masculins ont permis d'éliminer un déficit en 3- β -hydroxylase (atteinte au cours de laquelle la prédominance d'androgènes moins puissants pendant la vie intra-utérine empêche le développement normal des organes génitaux externes chez le garçon et n'entraîne, le plus souvent, aucune virilisation clinique significative de la fille à la naissance).

En raison de la nature autosomique récessive de l'HCS, il est essentiel d'examiner la fratrie afin de dépister d'éventuels signes de la maladie. Maintenant que nous disposons de techniques de diagnostic et de traitement périnataux, la mère dont un enfant a fait une HCS doit s'assurer que ses grossesses subséquentes seront signalées au pédiatre endocrinologue.

Le cas 4 permet aussi d'illustrer les effets délétères de la précocité sexuelle sur la taille définitive. Si la taille de l'enfant se situe au départ aux percentiles les plus élevés (figure 4b), la soudure prématurée des épiphyses donne une taille définitive bien inférieure à la cible génétique (figure 4c).

CONCLUSIONS

Sans permettre une discussion approfondie de tous les diagnostics différentiels de la puberté précoce d'origine centrale et périphérique, les quatre cas présentés ici illustrent le raisonnement clinique qui sous-tend la classification, l'évaluation et le traitement du développement sexuel prématuré. L'objectif principal vise à exclure une atteinte organique, les objectifs secondaires visant la prévention de la perte du potentiel de croissance et des répercussions psychologiques négatives du développement sexuel prématuré. Si l'on soupçonne une puberté précoce vraie, plus l'enfant est jeune, plus les épreuves diagnostiques doivent être exhaustives. L'approbation récente de l'utilisation des analogues de la LHRH dans le traitement de la puberté précoce d'origine centrale nous permet de rassurer les parents parce qu'on peut — et qu'on doit — traiter ces très jeunes patients.

BIBLIOGRAPHIE

- Brauner R, Adan L, et coll. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):415-20.
- Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *Ann Rev Med* 1994;45:391-405.
- Grave G, Cutler G. Sexual Precocity: Etiology, diagnosis and management. Raven Press, New York, 1993.
- Griffin JJ, Cole TJ, et coll. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. *Acta Paediatr* 1995;84:544-9.
- Jay N, Mansfield MJ, et coll. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):890-4.
- Klein KO, et coll. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994;94:2475-80.
- Kletter GB, Kelch RP. Clinical Review 60: Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):331-4.
- Kornreich L, Horev G, et coll. Central precocious puberty: evaluation by neuroimaging. *Pediatr Radiol* 1995;25:7-11.
- Miller WL. Clinical Review 54: Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(2):241-6.
- Muram D. Vaginal bleeding in childhood and adolescence. *Obs and Gyn Clinics of N America* 1990;17(2):389-408.
- Neely EK, Wilson D, et coll. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995;127:47-52.
- Pasquino AM, Pucarelli I, et coll. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995;126:11-4.
- Paul D, Conte F, et coll. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(2):546-51.
- Pere A, Perheentupa J, et coll. Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* 1995;154:346-52.
- Stanhope R, Brook CCD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endoc* 1990;123:481-6.