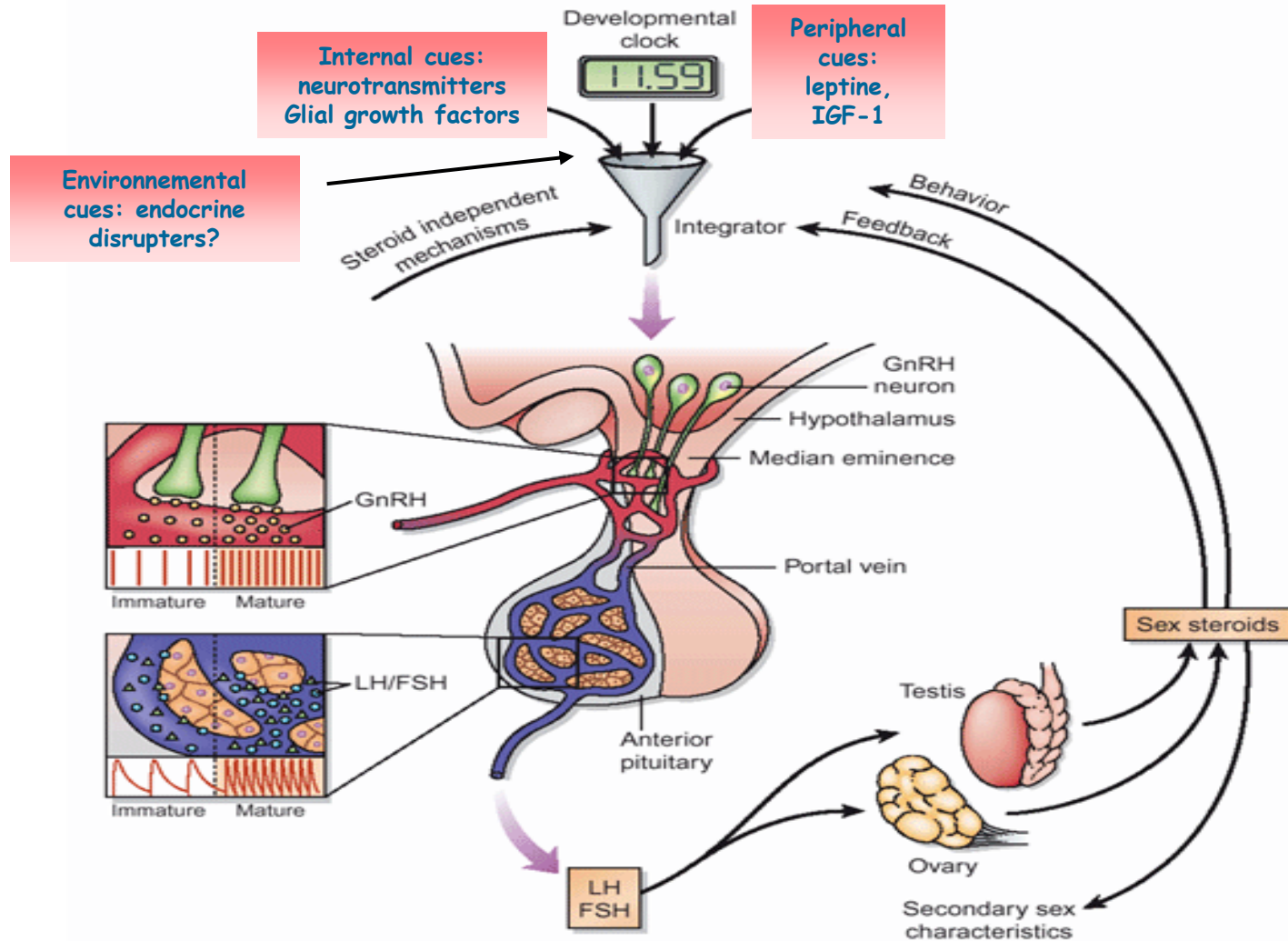


# Physiologie de la puberté

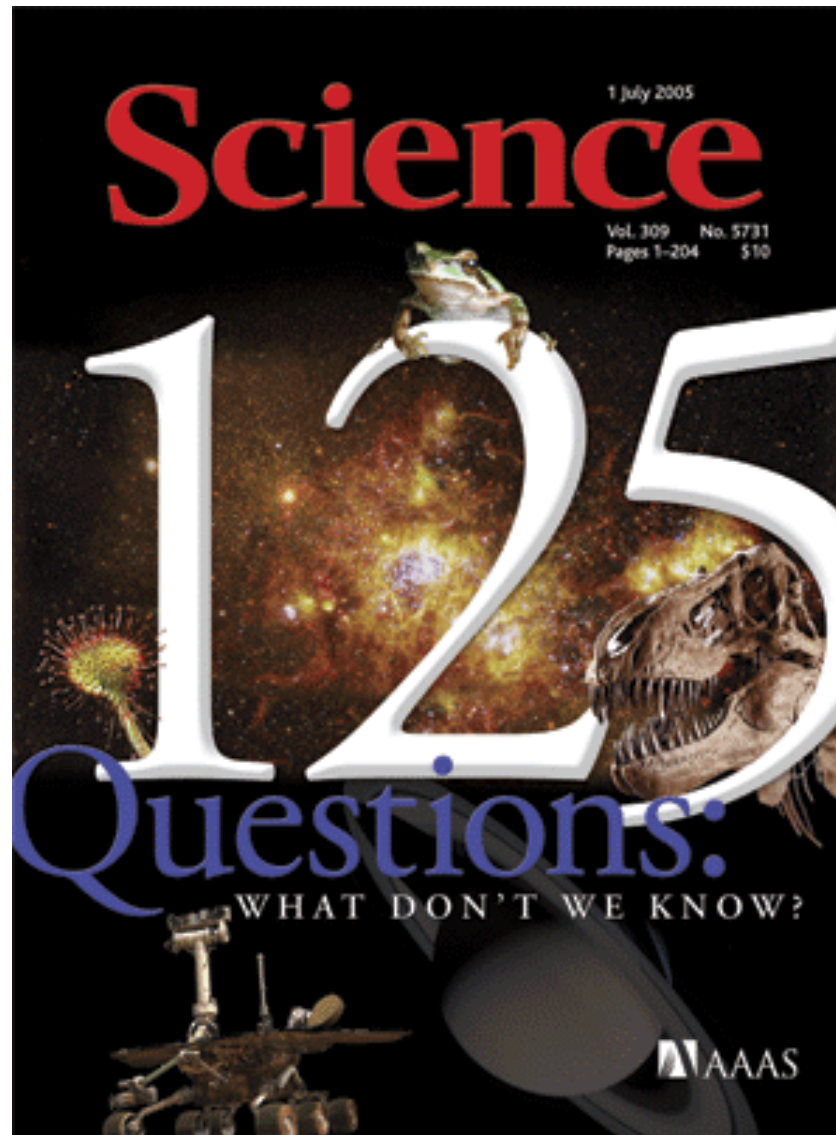
**Anne-Simone Parent, MD, PhD**

Endocrinologie pédiatrique  
Université de Liège, Belgique

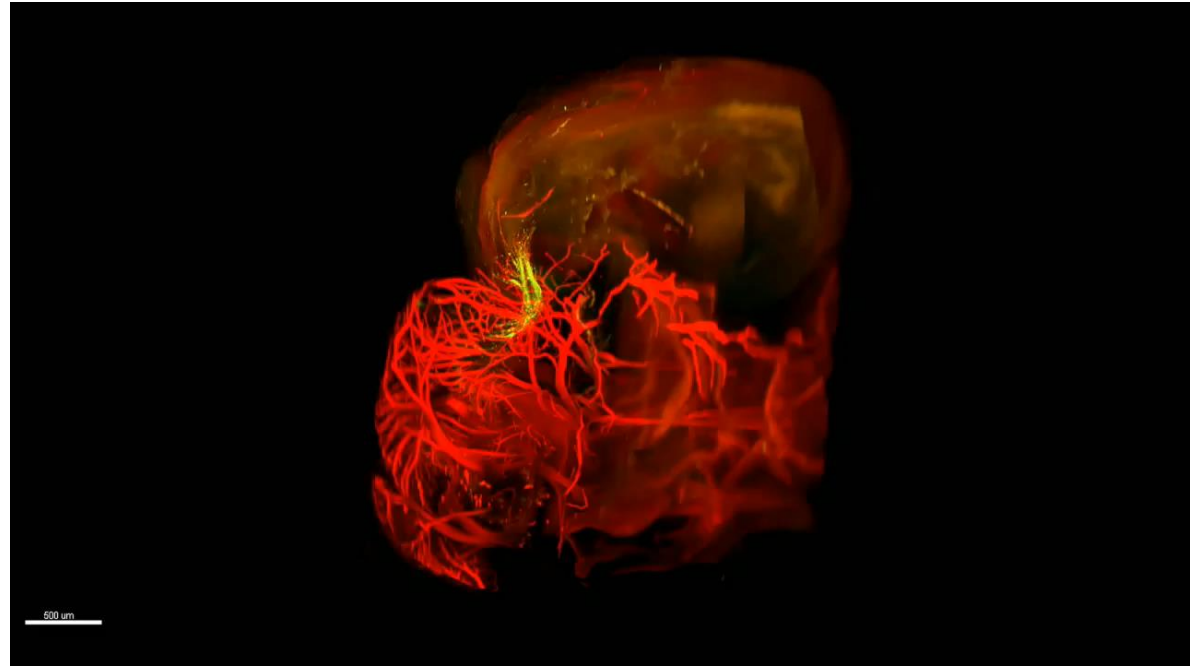
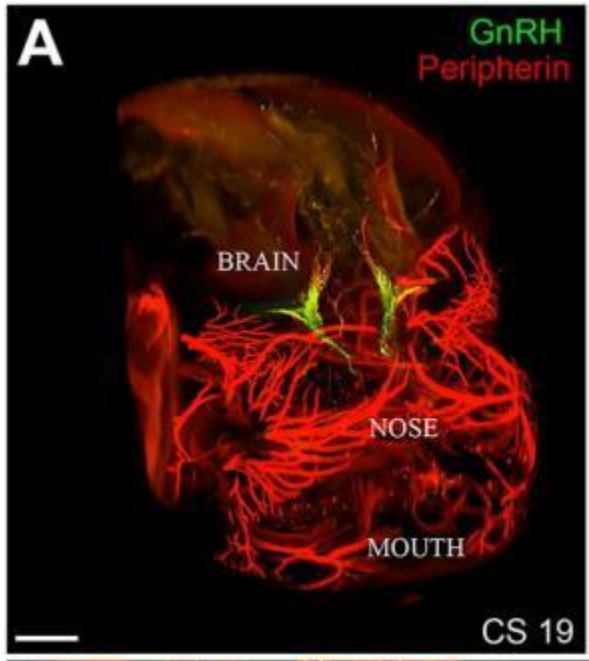
# The hypothalamic-pituitary-gonadal axis and the control of puberty



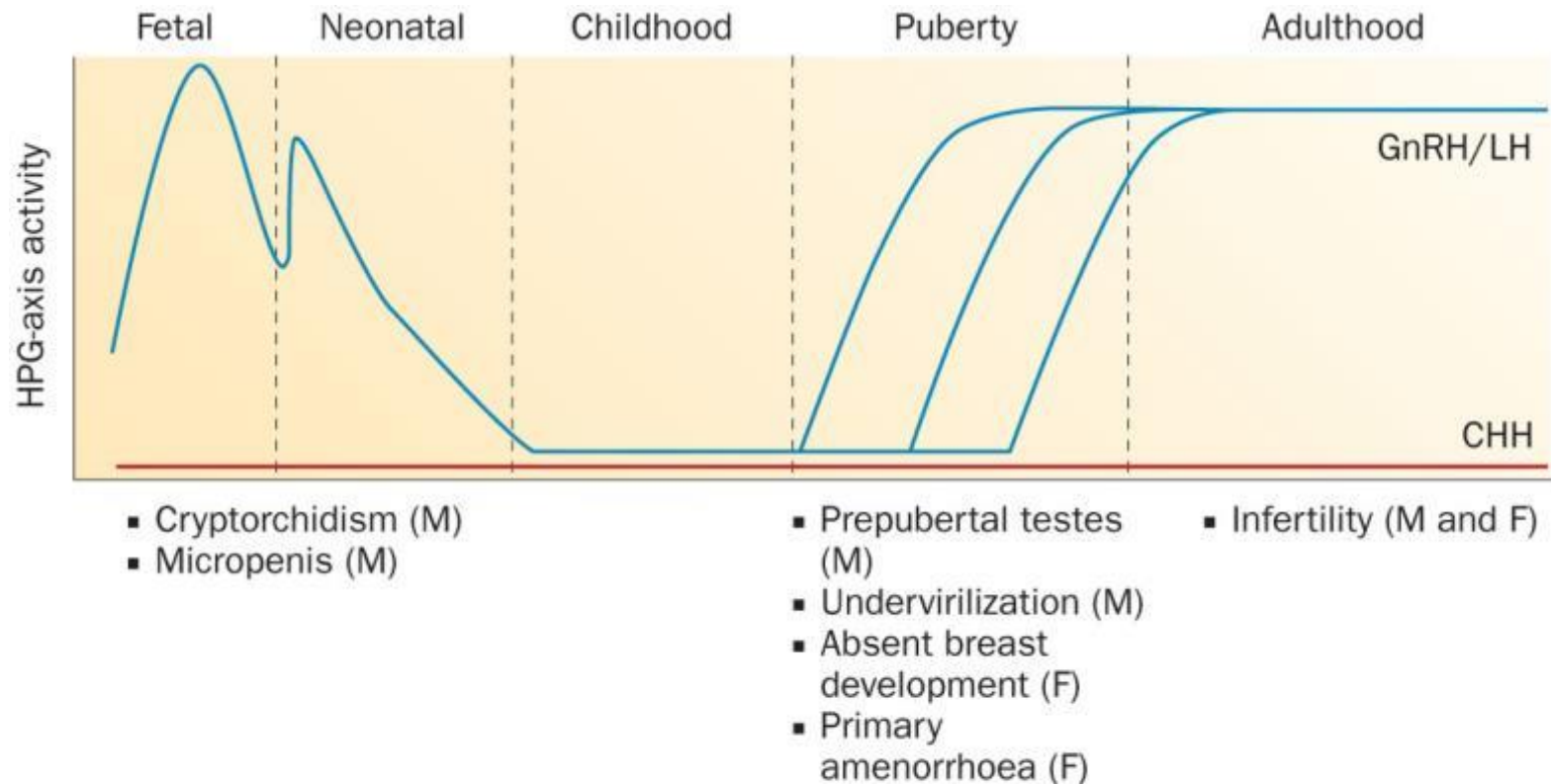
# The hypothalamic-pituitary-gonadal axis and the control of puberty



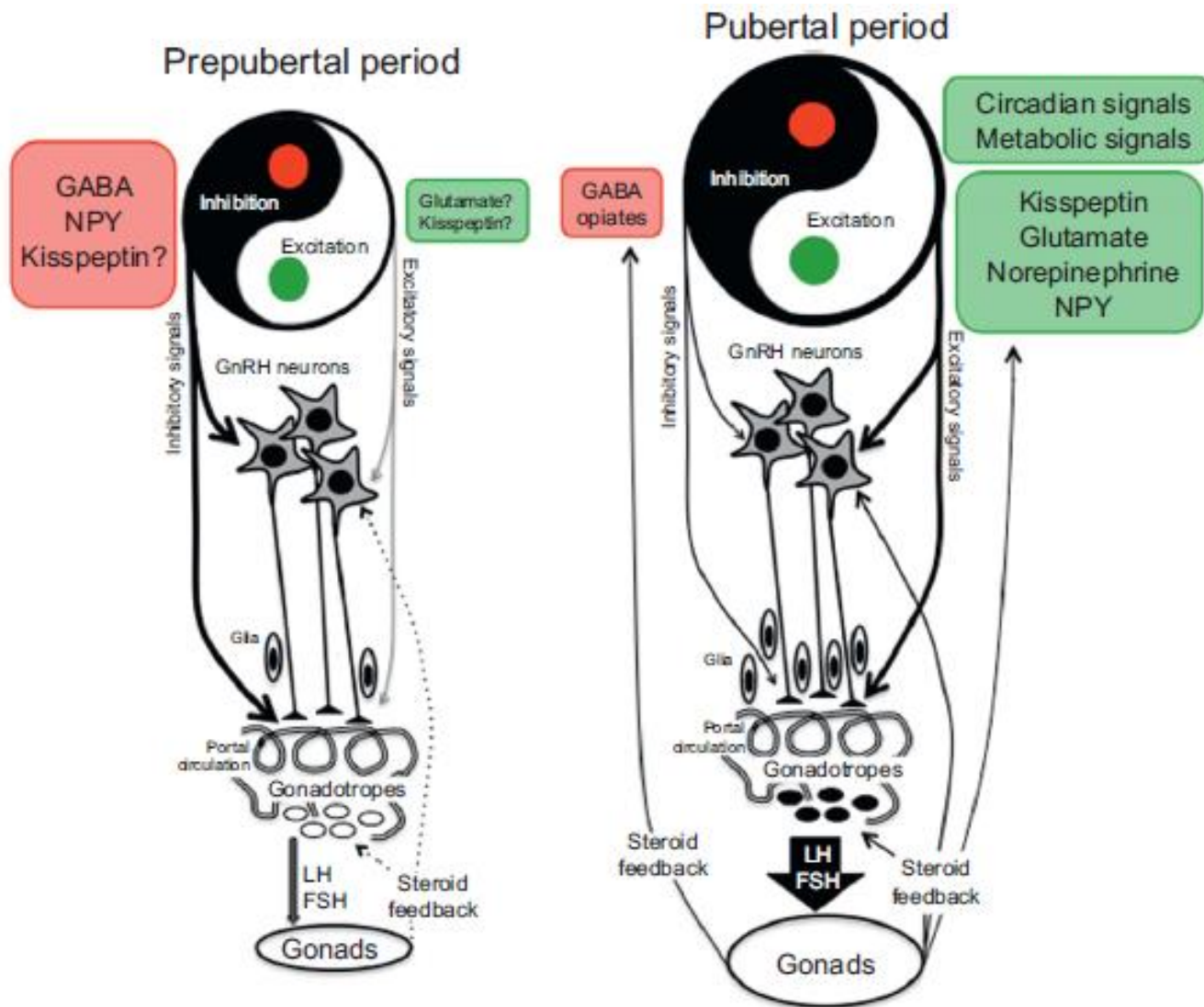
# GnRH neuron birthplace

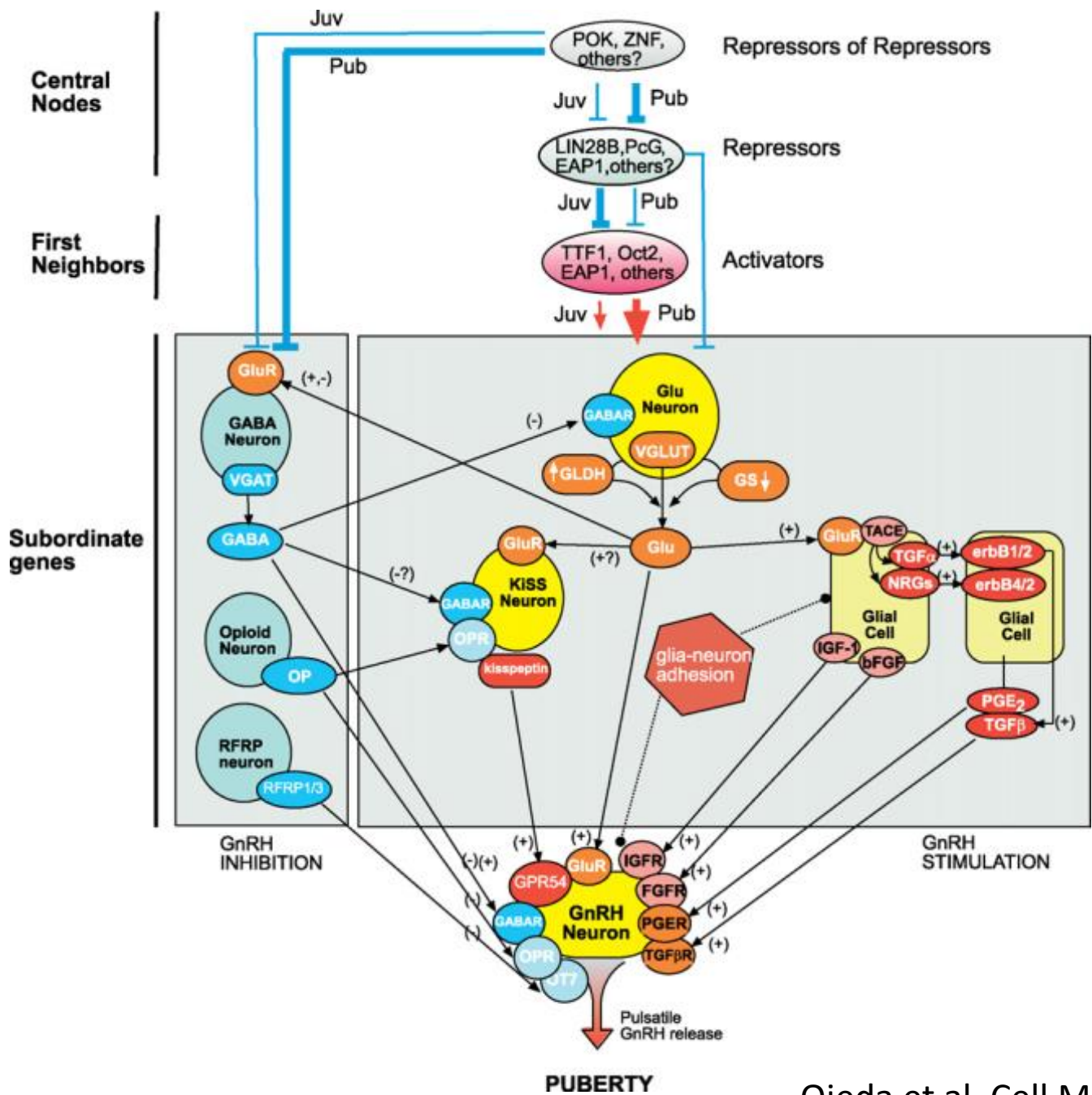


# Natural history of HPG axis activation

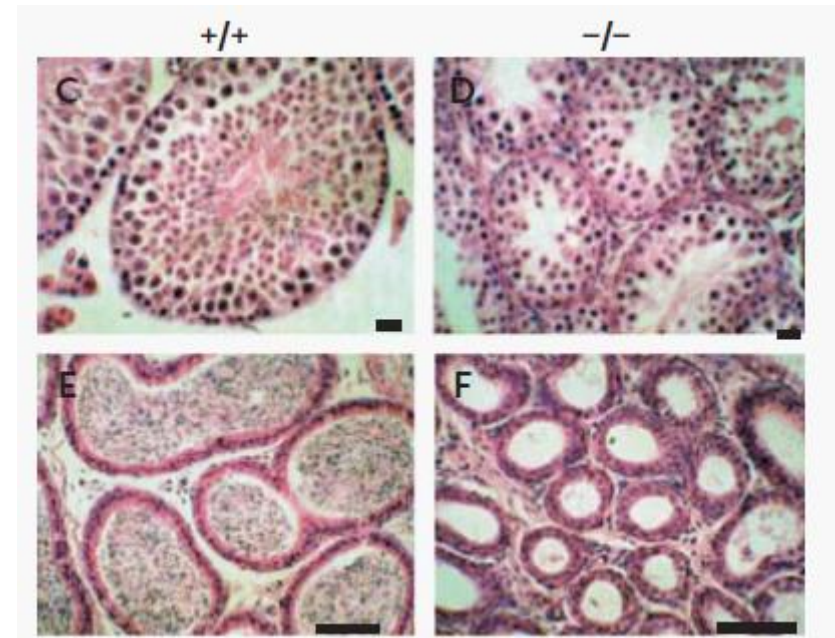
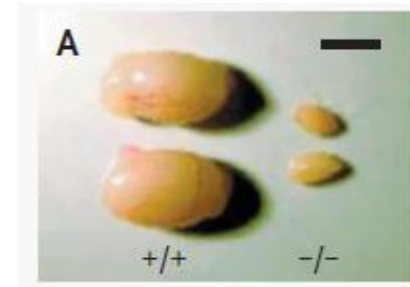
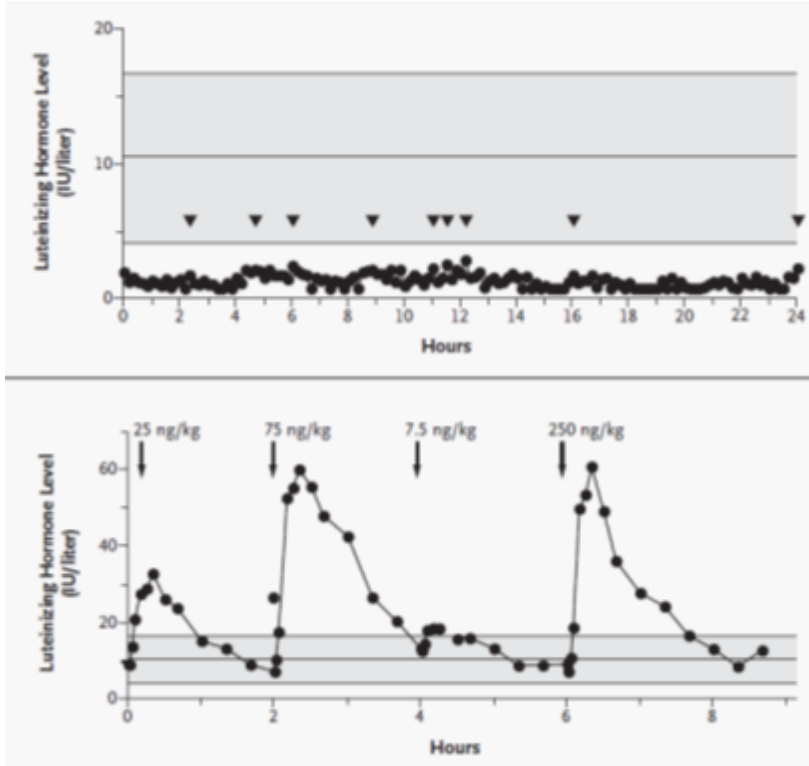


Nature Reviews | Endocrinology



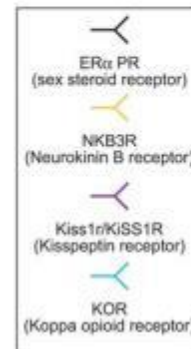
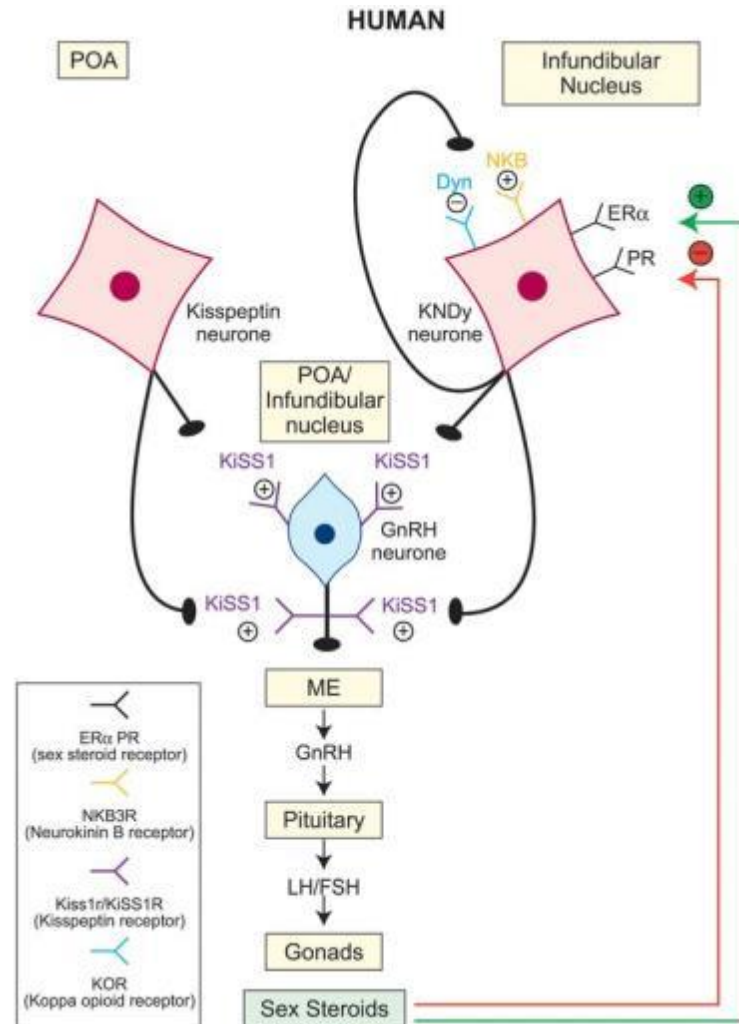
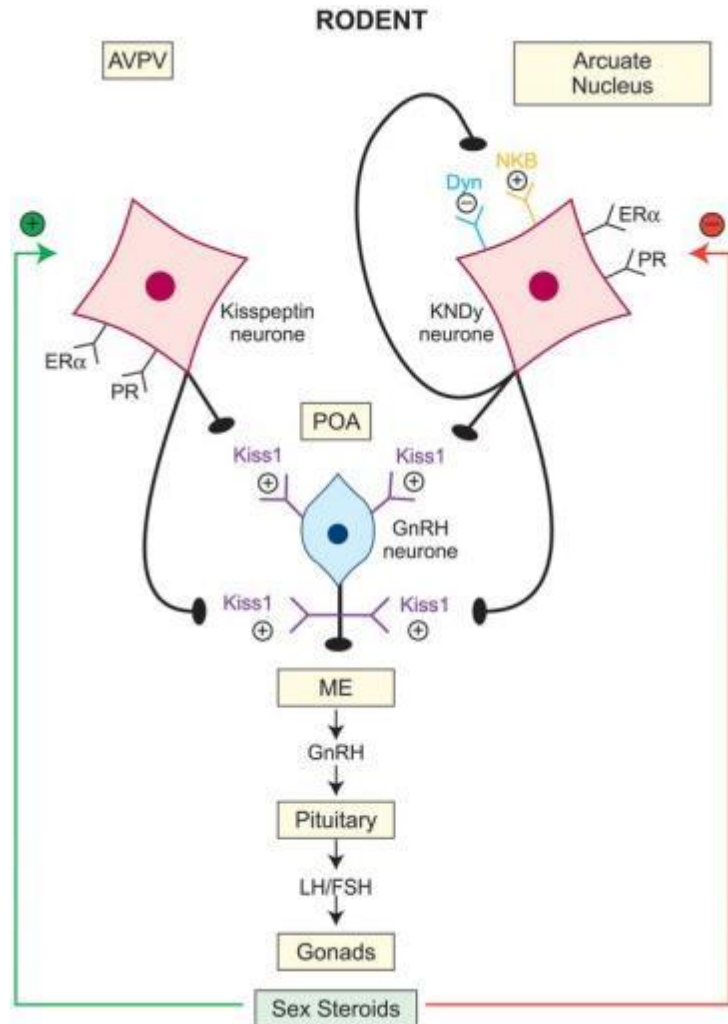


# Kisspeptin and the control of puberty

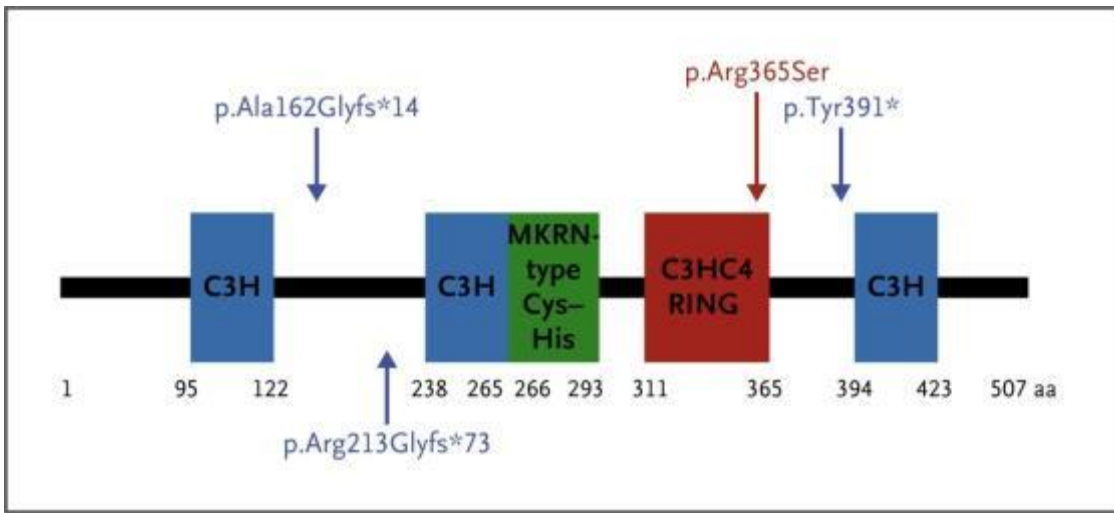




# Neurocircuitry signaling GnRH neurons at puberty: Kindy neurons

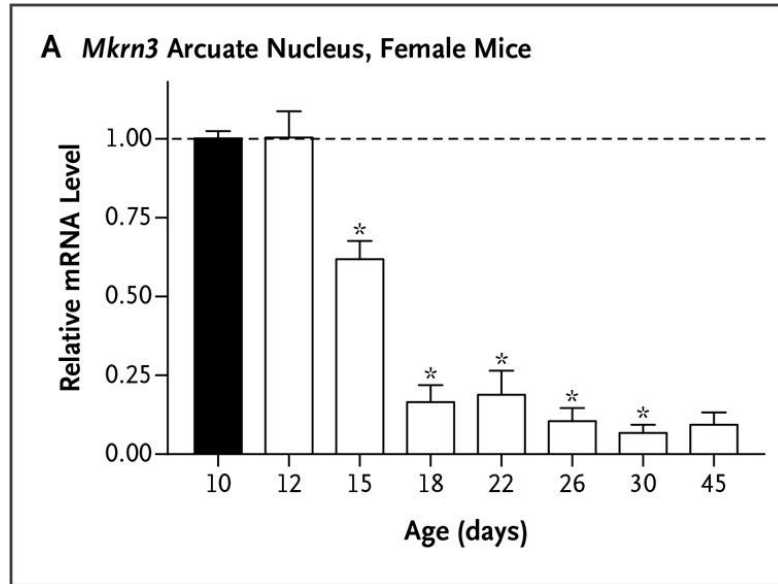
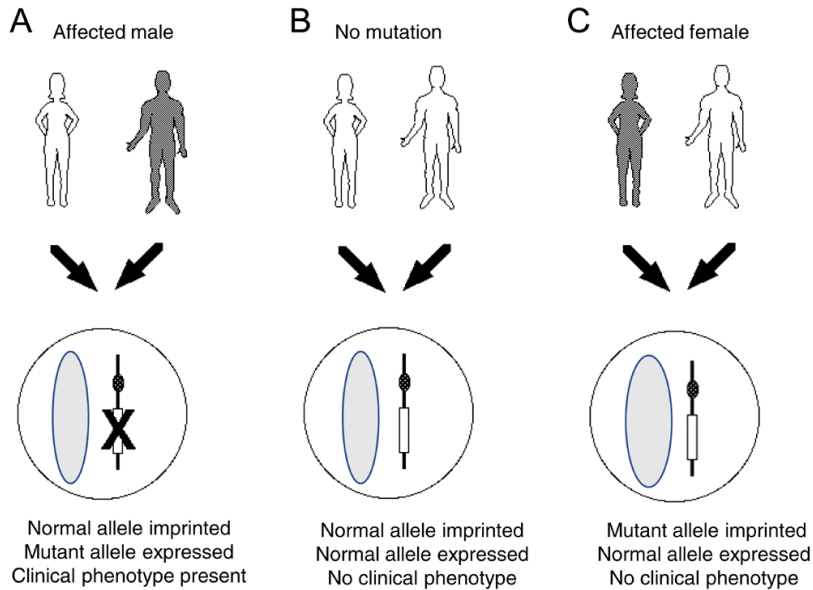


# Genes involved in central precocious puberty: MKRN3



Ch. 15q11.2 (PWS region)

Maternally imprinted



Abreu et al, NEJM 2013

Roberts S.A. and Keiser U.B. EJE 2020

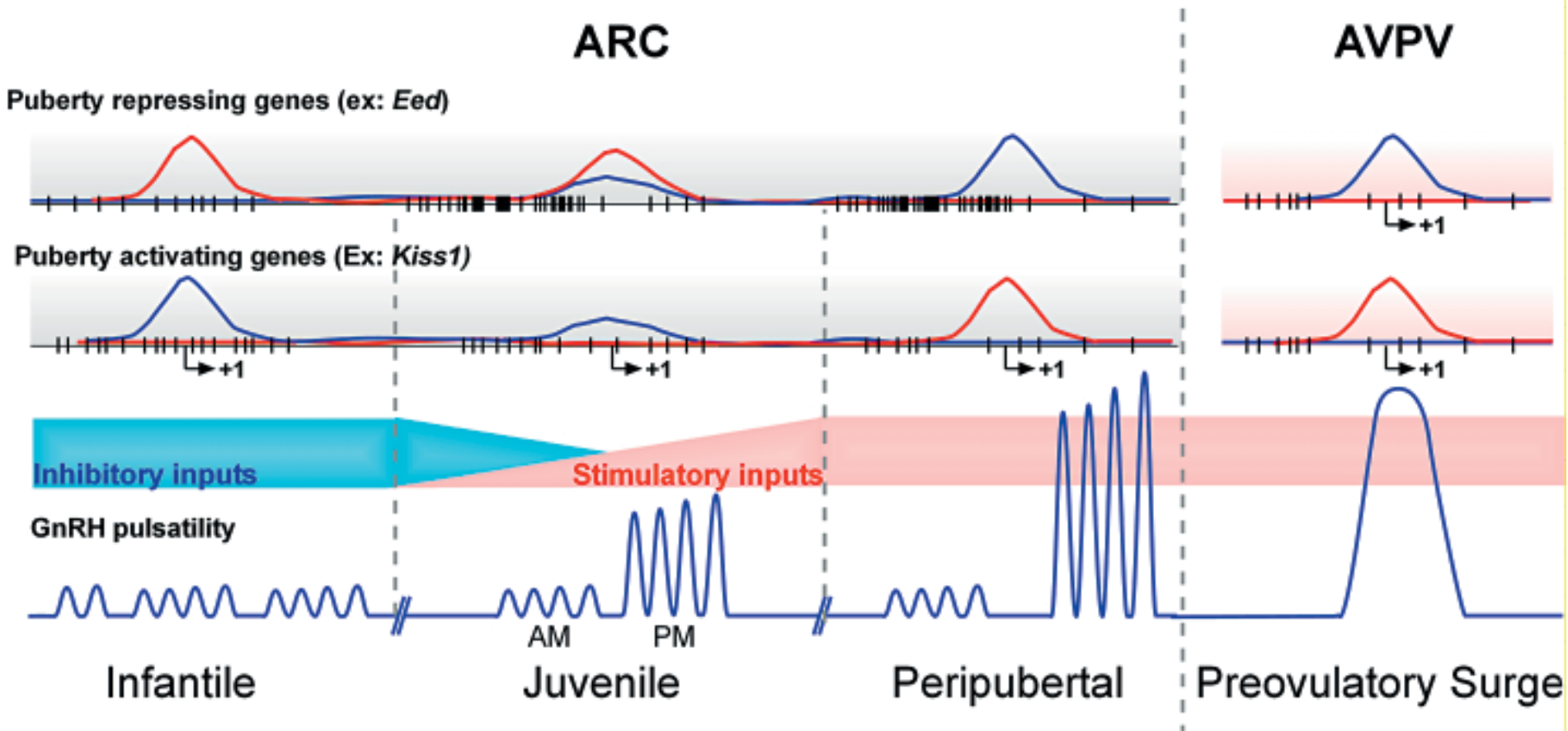
# Le contrôle épigénétique de la puberté



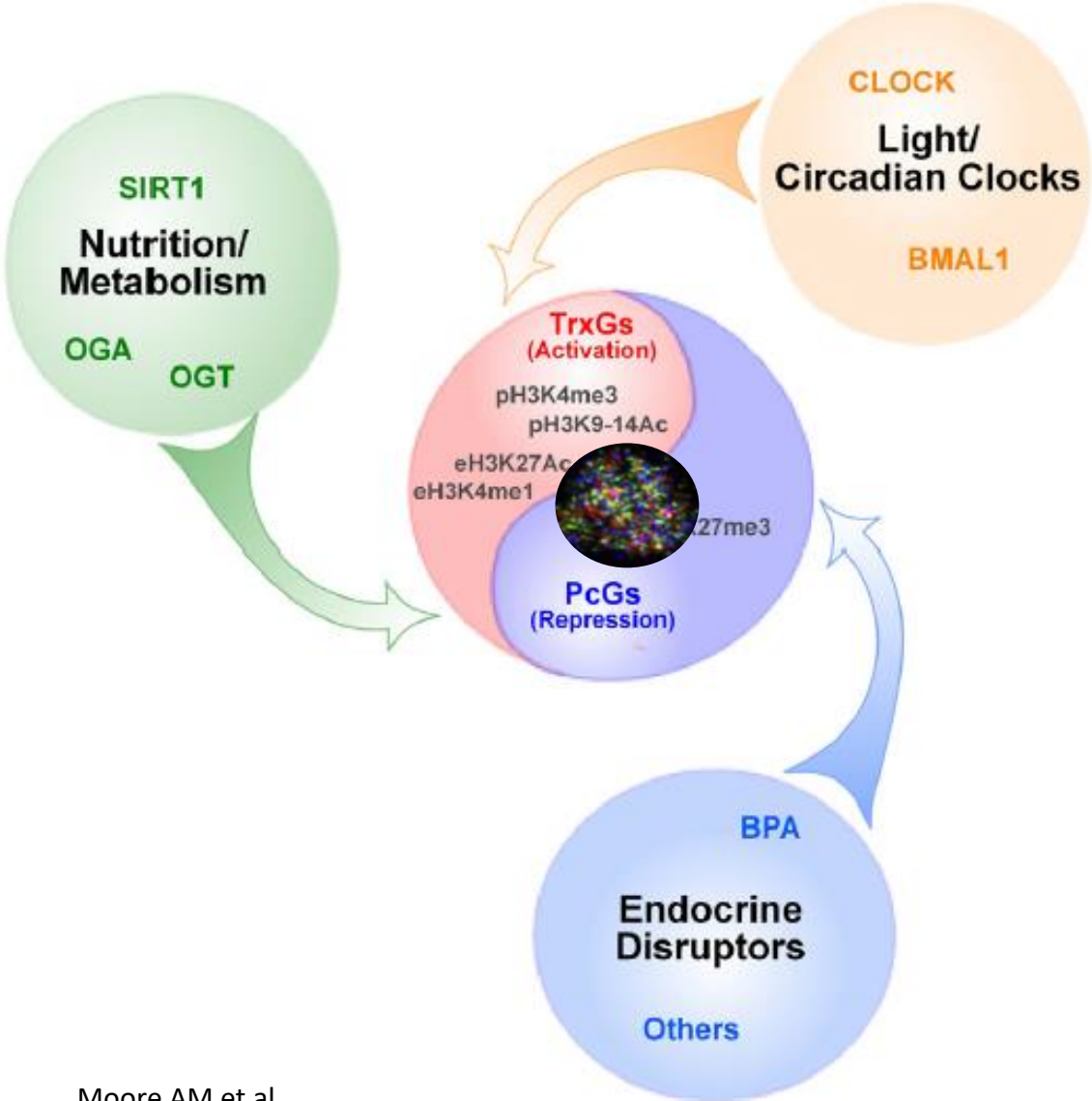
— Activating Histone Marks  
H3K4me3  
H3K9-14Ac  
H2BK120Ub

— Repressing Histone Marks  
H3K27me3  
H2AK119Ub

— DNA Methylation



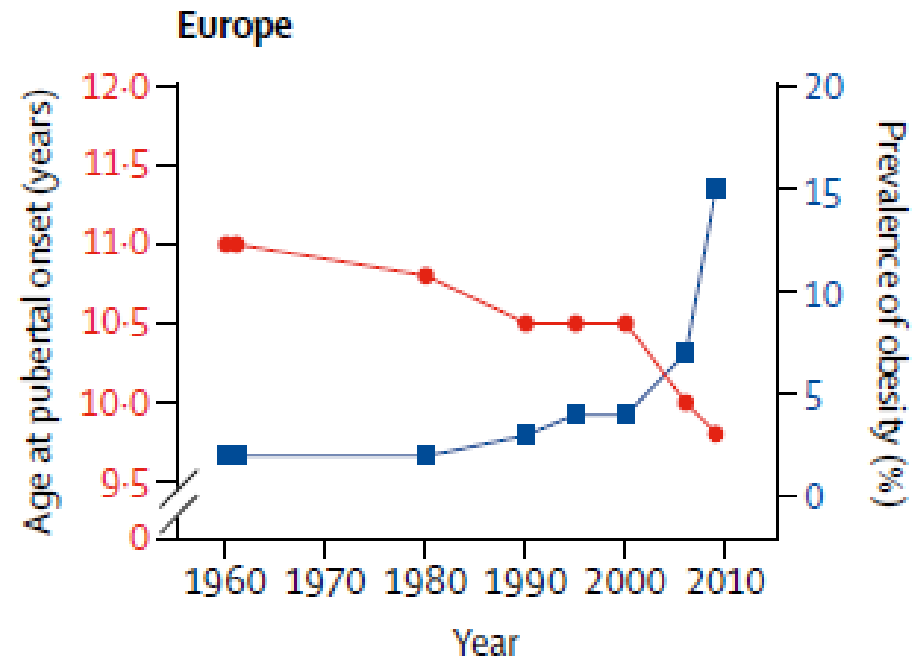
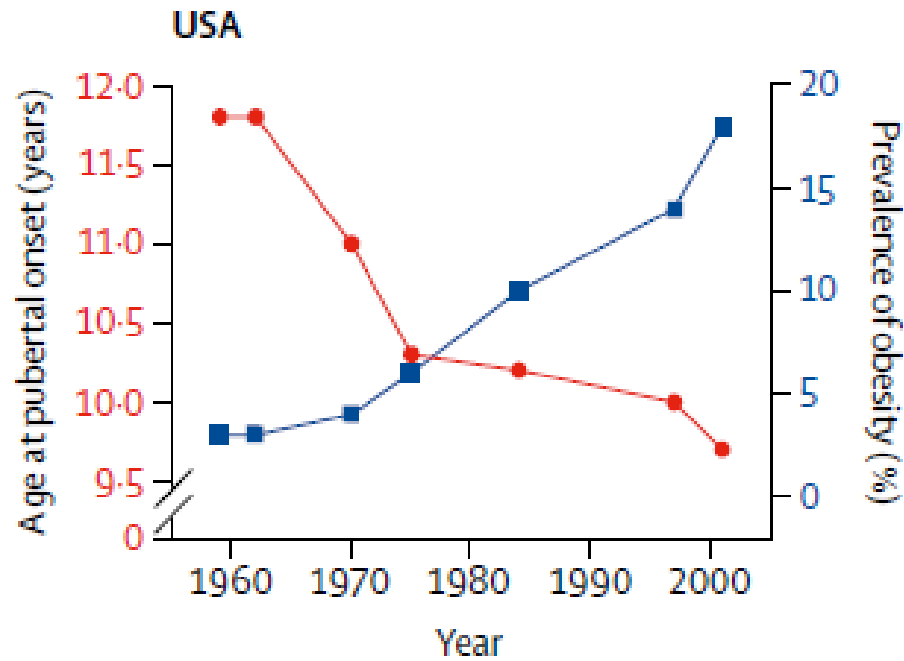
# Environnement et puberté



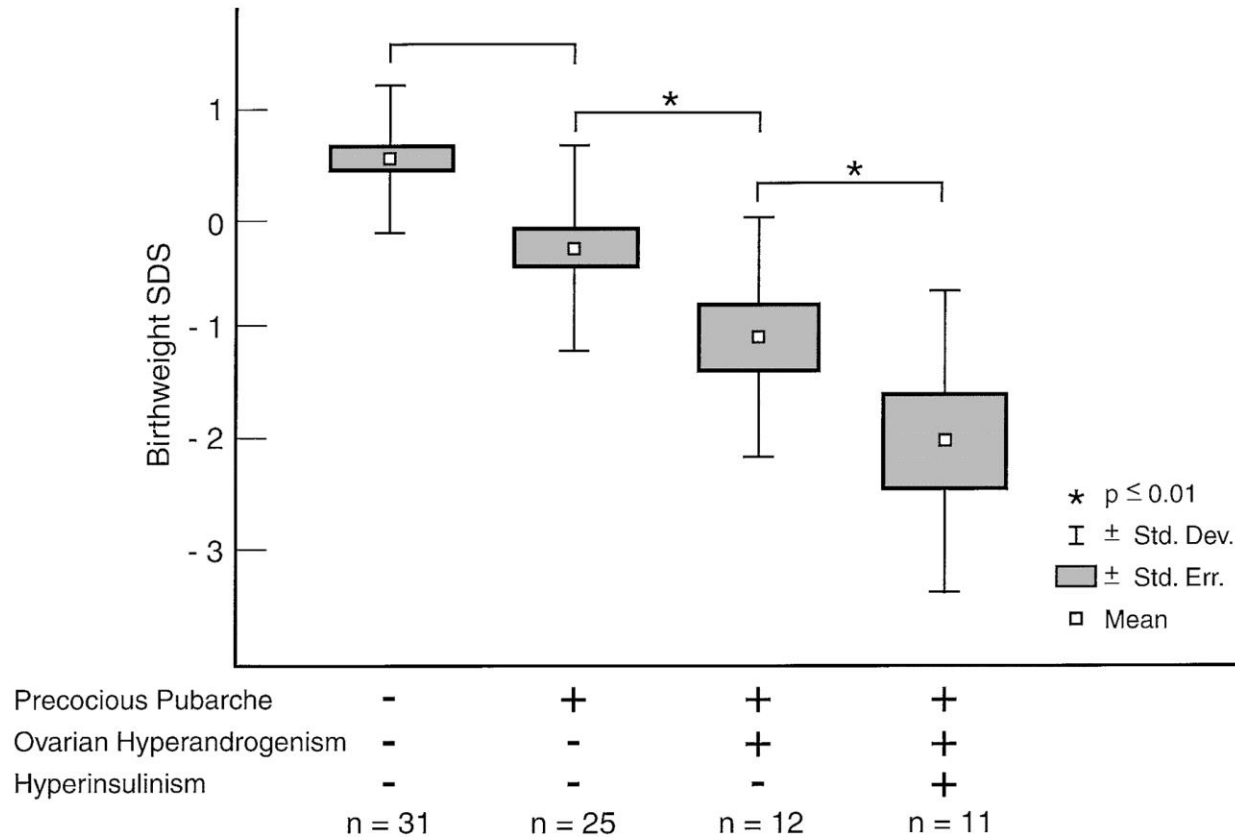
Moore AM et al.,  
Endocrinology 2018

Ojeda et al, 2014

# Balance énergétique et puberté



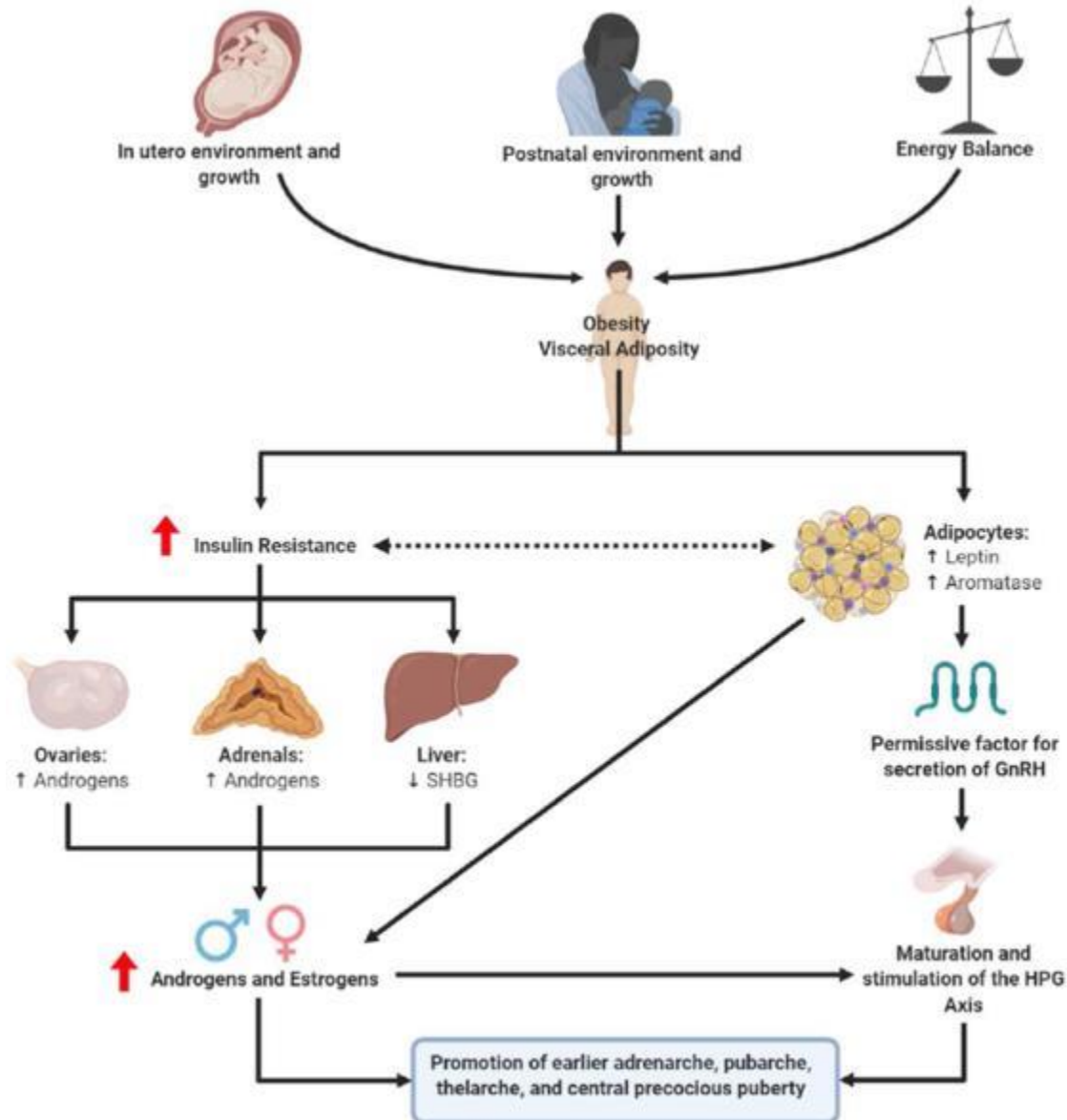
# Origine foetale des pathologies de l'adulte



Ibanez, L. et al. JCEM 1998

Un faible poids de naissance chez la petite fille est également associé à un risque de pubarche précoce, hyperandrogénie d'origine ovarienne et hyperinsulinisme

# Balance énergétique et puberté: mécanismes possibles



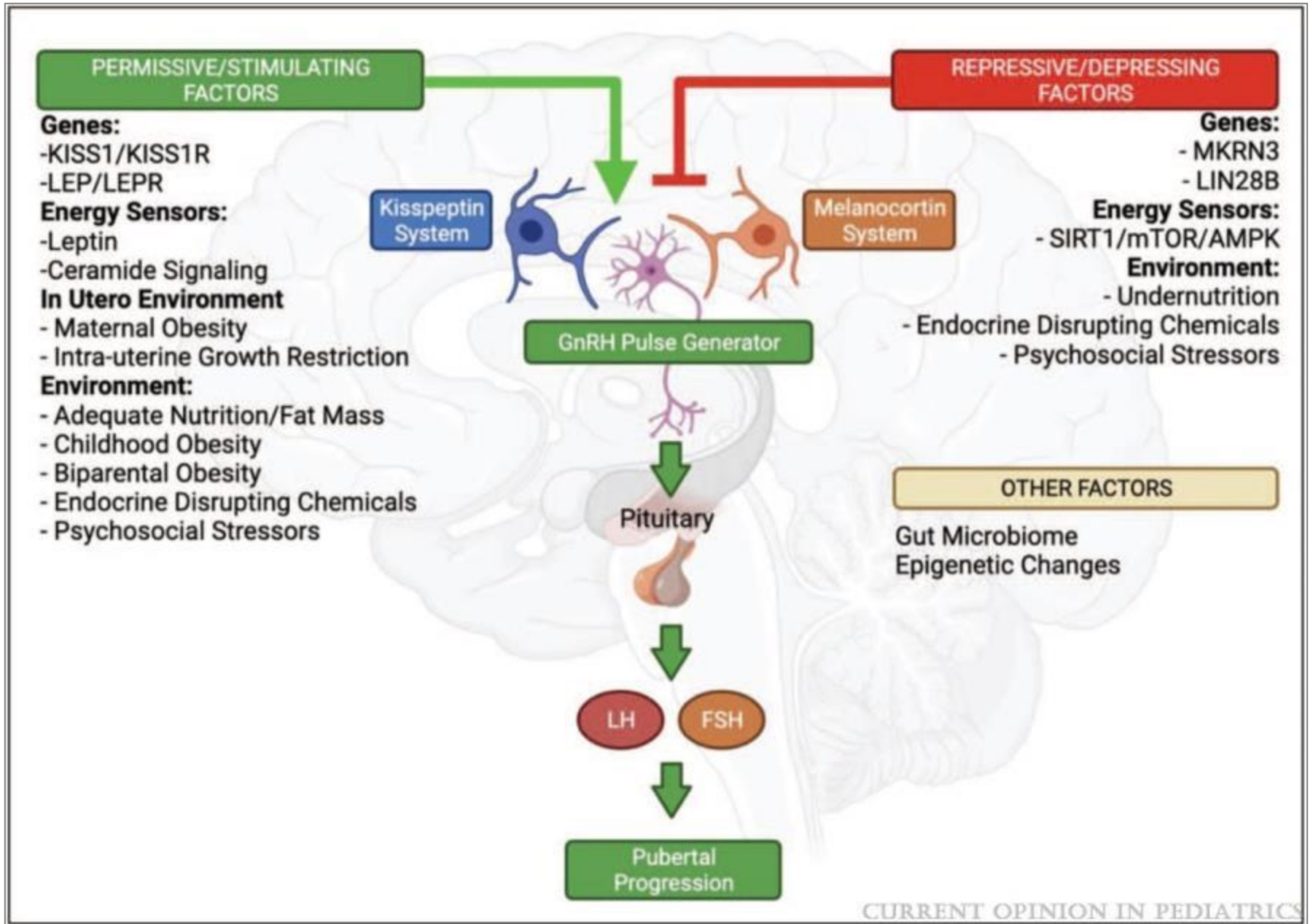
# Sport et puberté



Pratique intensive du sport associée à un délais ou un ralentissement pubertaire

- Retard de développement pubertaire ou de la progression pubertaire
- Nature du sport? Gymnastique artistique versus rythmique, danse, natation, course à pied
- Facteurs étiologiques: intensité de la pratique, faible masse grasse, faible poids, stress, biais de sélection





# Evaluation du développement pubertaire

---

G1 P1

G2 P2

G3 P3

G4 P4

G5 P5



Carel JC & Léger J NEJM 2008

# Evaluation du développement pubertaire

---

- **G1** : testicules, scrotum et pénis infantiles
- **G2** : testicules de volume augmenté (>3ml, voir plus loin) ; scrotum un peu plissé et rougi ; pénis toujours infantile
- **G3** : poursuite du développement testiculaire et scrotal ; développement du pénis plus en longueur qu'en périmètre
- **G4** : poursuite du développement pénien, en particulier du gland ; testicules non encore adulte ; pigmentation scrotale nette
- **G5** : adulte

# Evaluation du développement pubertaire

van Wieringen  
& Wafelbakker



M1 P1



M2 P2



M3 P3



M4 P4



M5 P5

Carel JC  
& Léger J  
NEJM 2008



# Evaluation du développement pubertaire

---

- **M1** : pas de tissu mammaire ni visible, ni palpé
- **M2** : élargissement de l'aréole et surélévation par un bourgeon de tissu glandulaire, nodulaire à la palpation (et donc différent du tissu adipeux)
- **M3** : poursuite du développement de l'aréole et de la glande qui, de profil, sont en continuité de contour ; l'aspect est adulte mais le sein est petit
- **M4** : le sein augmente de taille avec une projection de l'aréole et du mamelon en avant du contour du reste de la glande (stade inconstant et pouvant persister jusqu'à la première grossesse)
- **M5** : aspect adulte de la glande et de l'aréole et du mamelon qui sont à nouveau en continuité avec la glande

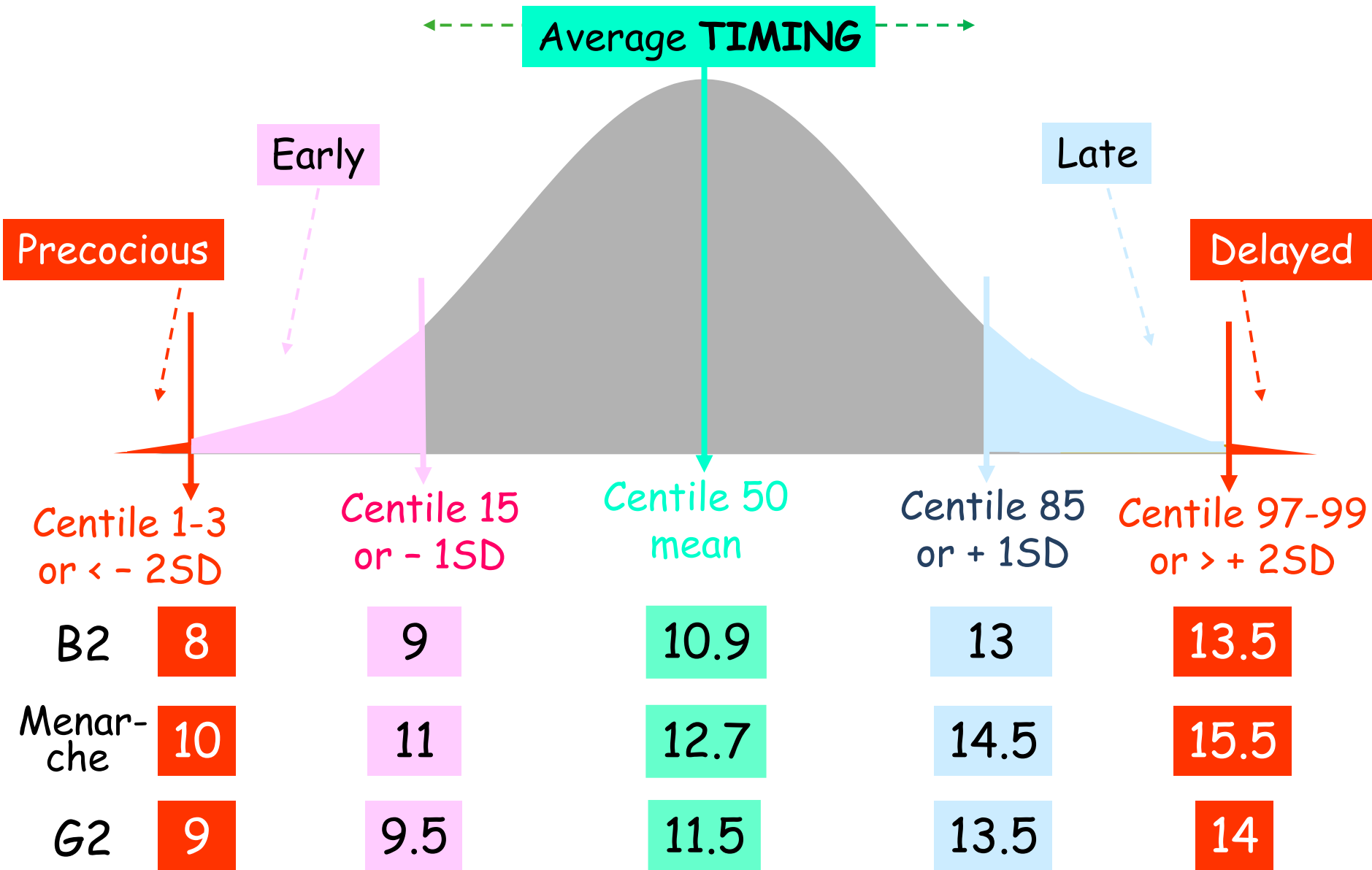
# Evaluation du développement pubertaire

---

Pour la pilosité pubienne (P) :

- **P1** : pas de pilosité ou fin duvet non pigmenté
- **P2** : poils plus longs et légèrement pigmentés épars sur le pubis ou les grandes lèvres chez la fille, sur le pubis ou le scrotum chez le garçon
- **P3** : poils nettement plus pigmentés, bouclés qui s'étendent sur le pubis
- **P4** : pilosité d'aspect et de densité adultes mais couvrant une surface moindre que chez l'adulte
- **P5** : pilosité adulte en triangle inversé

# Haute variabilité du timing de la puberté

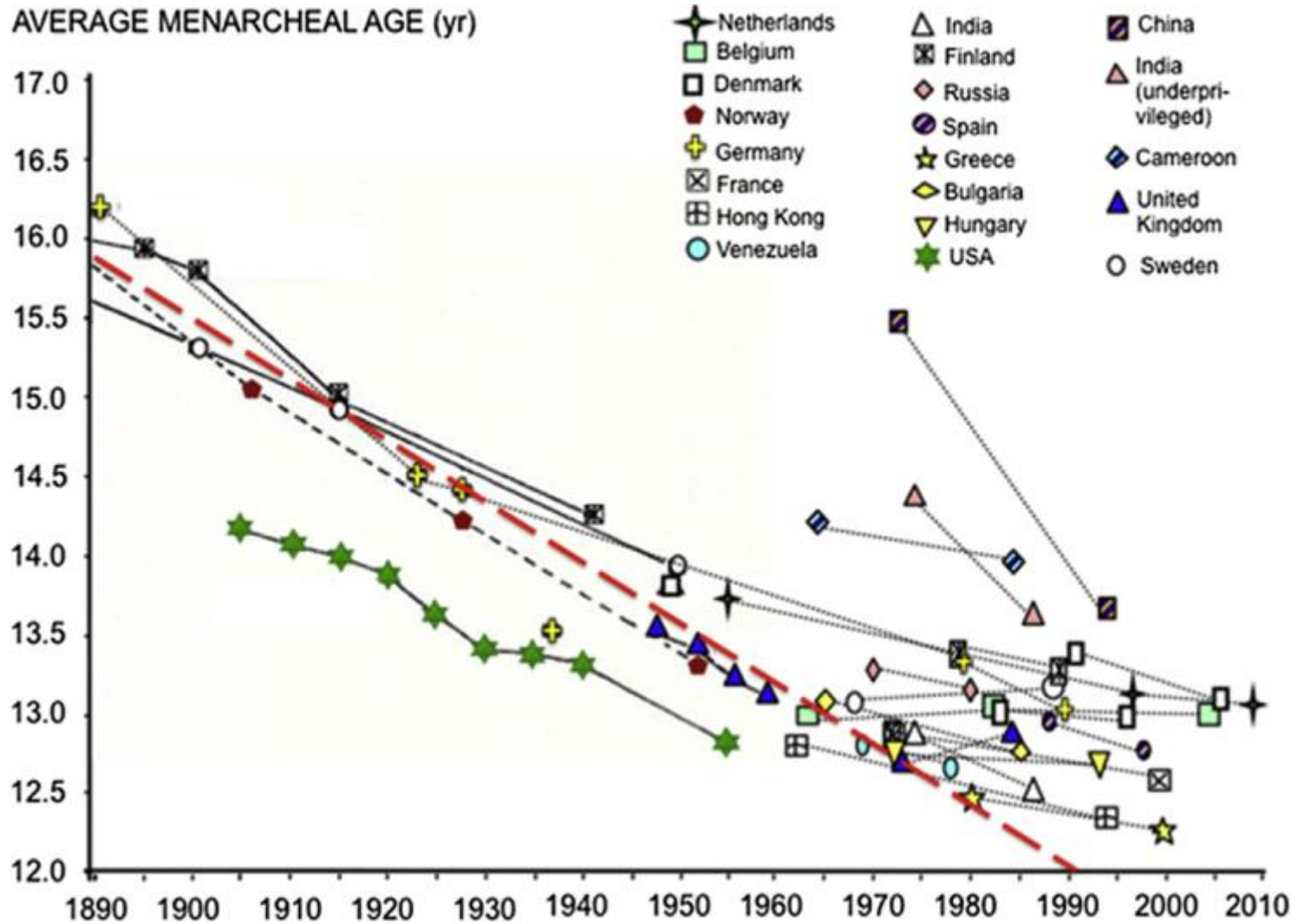


**PUBERTE**    **précoce**    **avancée**    **moyenne**    **différée**    **tardive**  
**normale**

<b>Age à M2 (ans)</b>	<b>&lt;8</b>	<b>&lt;8.9</b>	<b>10.9</b>	<b>&gt;12.9</b>	<b>&gt;13.5</b>
M2 percentile	99.7	97	50	3	0.7
<b>Age de la Ménarche (ans)</b>	<b>&lt;10</b>	<b>&lt;10.8</b>	<b>12.7</b>	<b>14.6</b>	<b>15.5</b>
Ménarche percentile	99.5	97	50	3	0.3
<b>Age à G2 (ans)</b>	<b>&lt;9</b>	<b>&lt;9.5</b>	<b>11.5</b>	<b>&gt;13.5</b>	<b>&gt;14</b>
G2 percentile	99.1	97	50	3	0.9



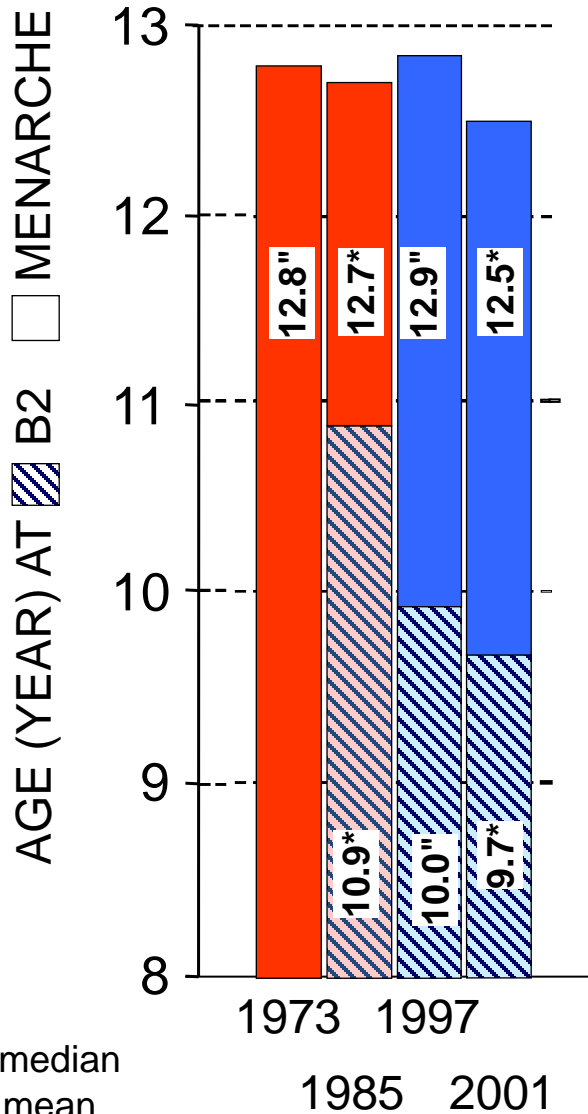
# Evolution de l'âge de la ménarche à travers le monde



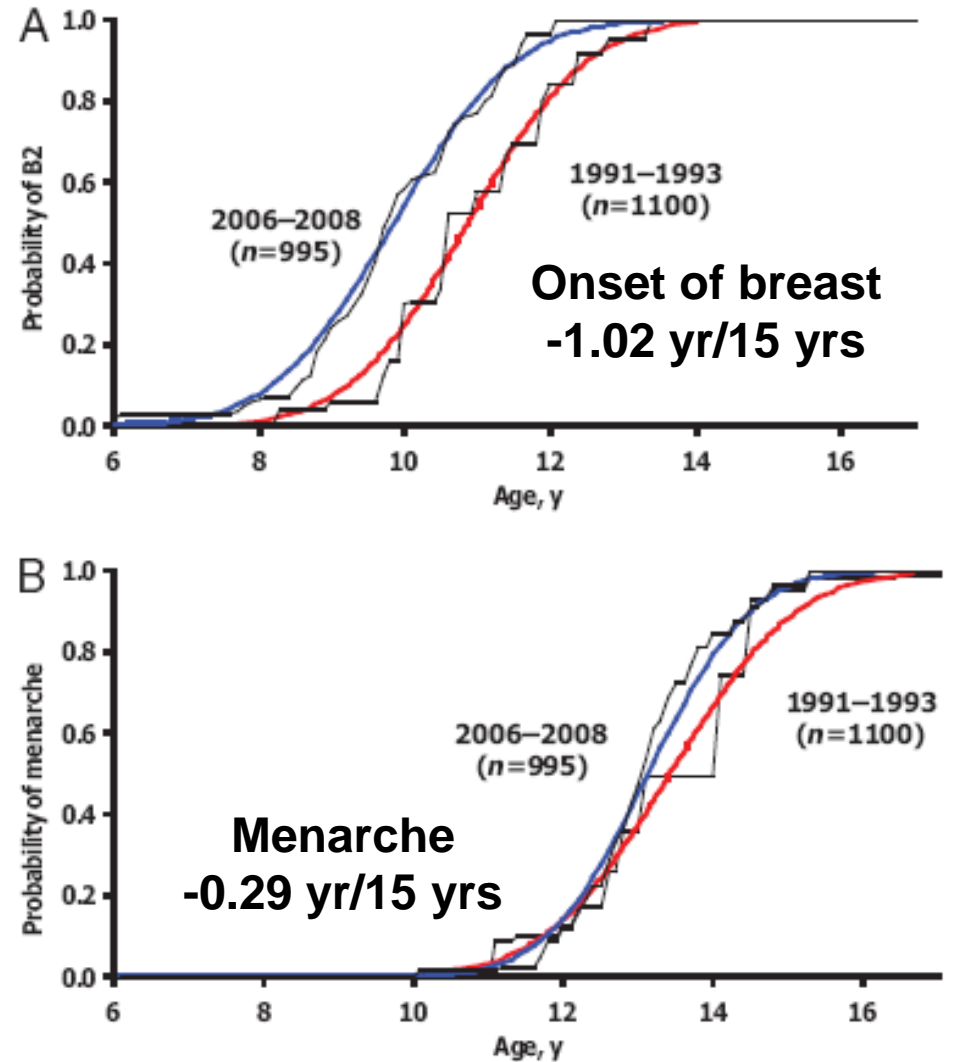
# Après 1990, avancement de B2 et dans une moindre mesure, de la ménarche, avec ou sans épidémie d'obésité



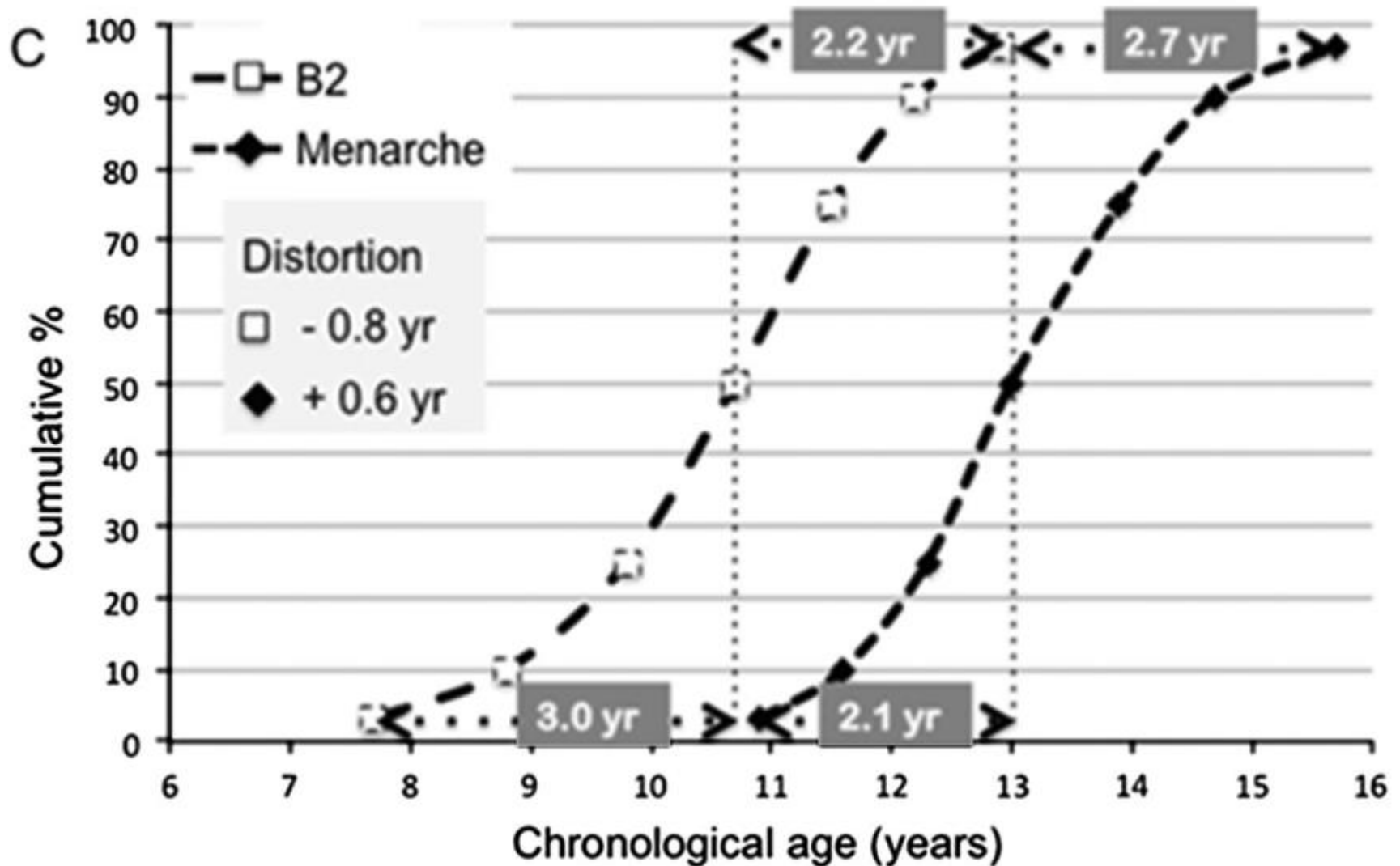
## USA (PROS, NHANES)



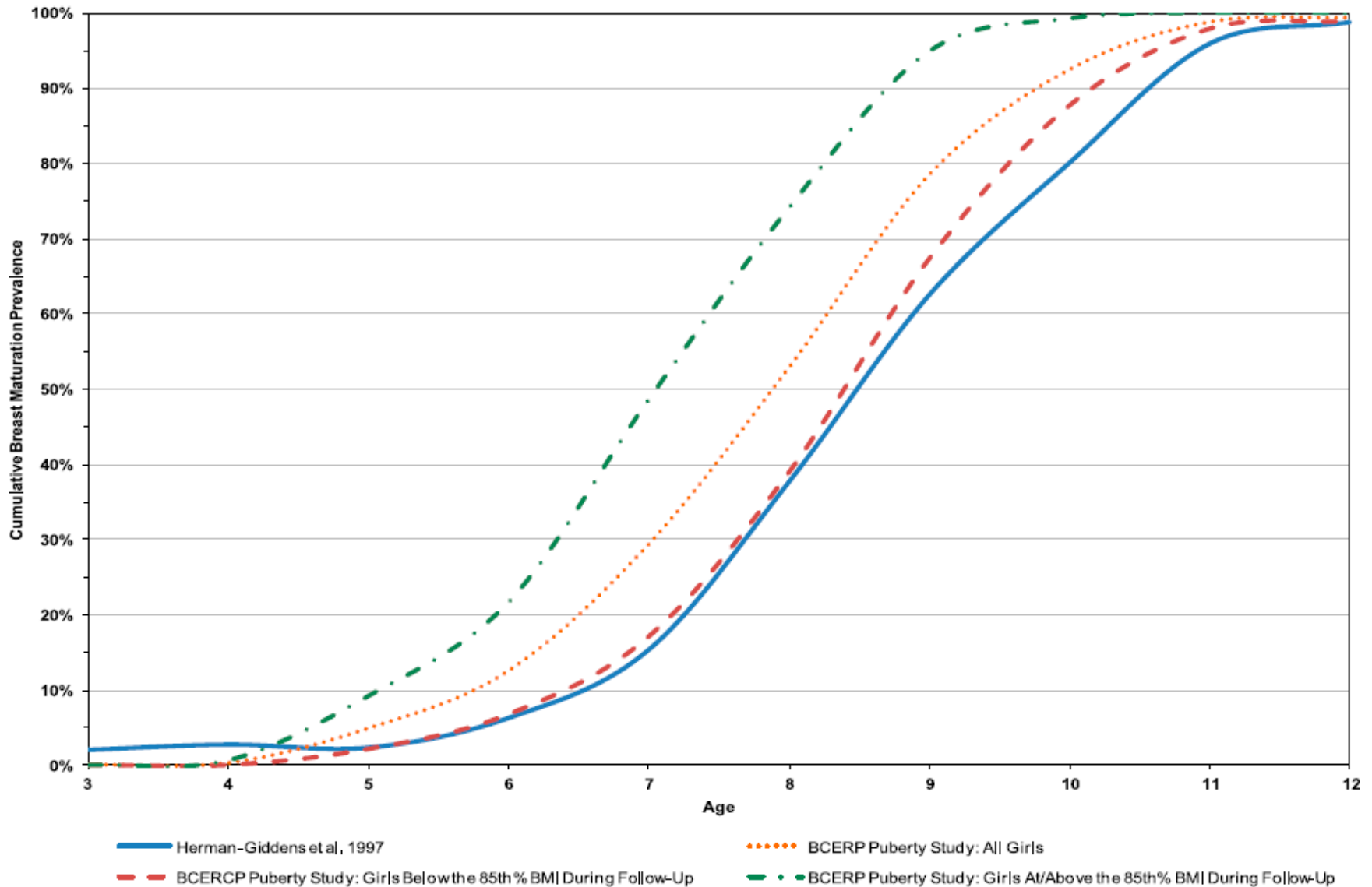
## Denmark (Pediatrics 2009, 123: e932)



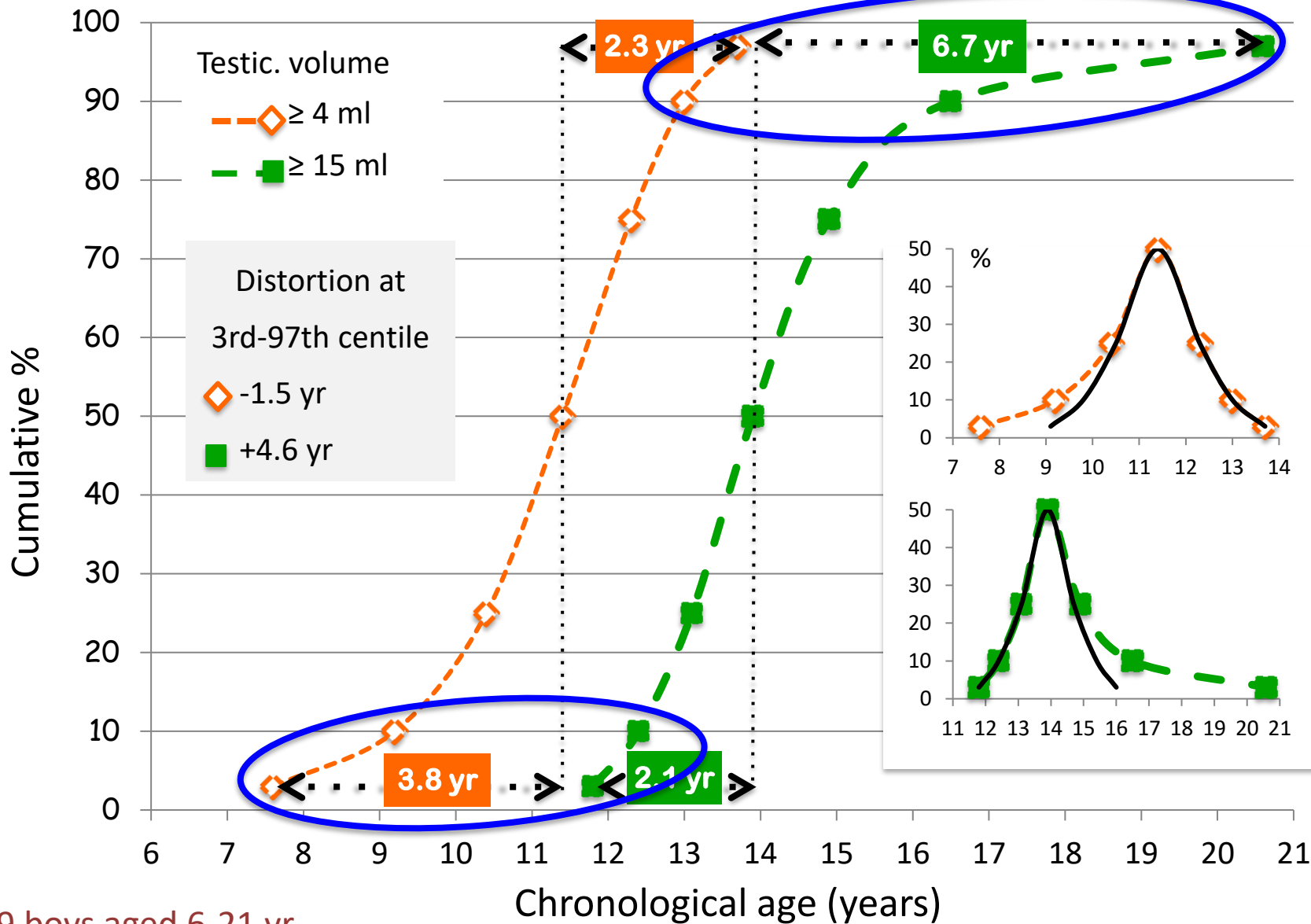
# Distorsion du timing pubertaire chez la fille



# Développement mammaire: une étude longitudinale américaine

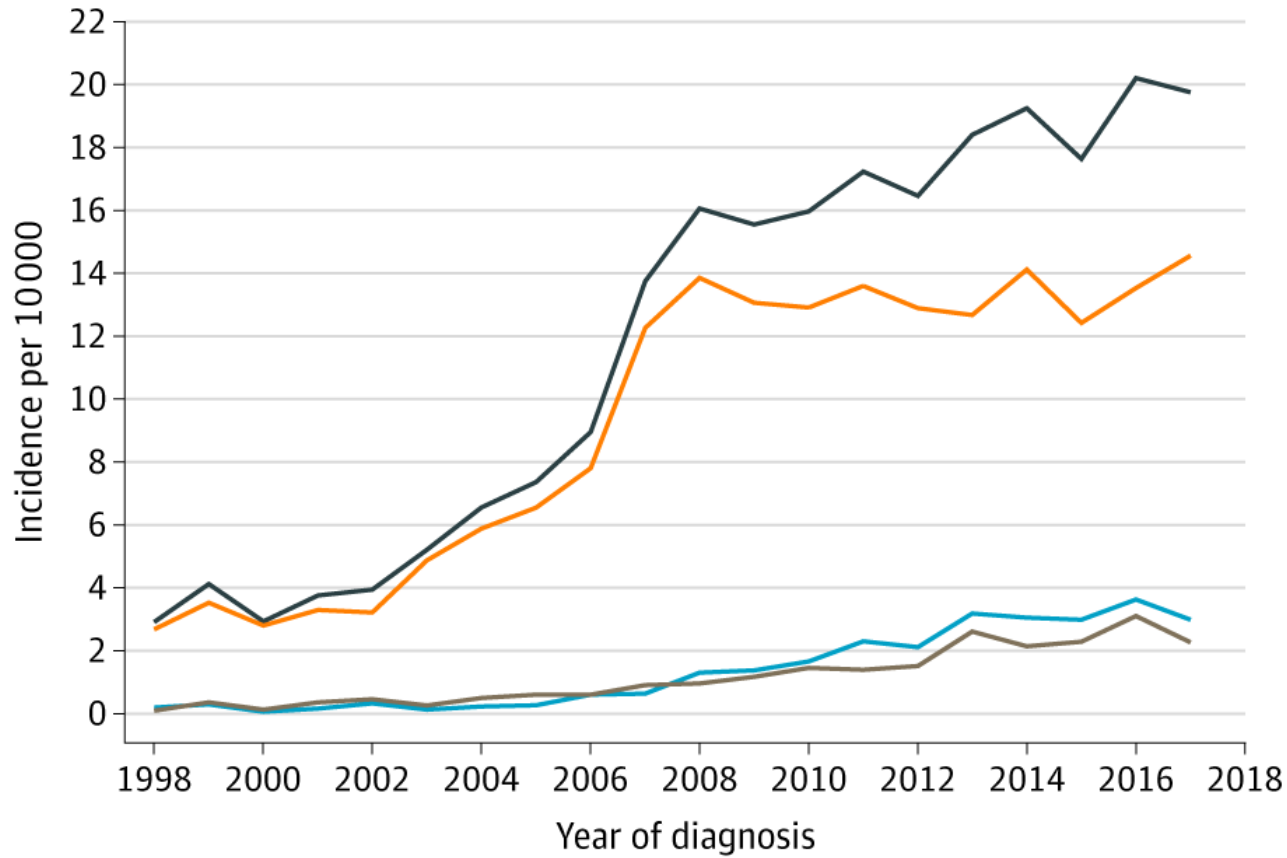


# Distorsion of age at puberty

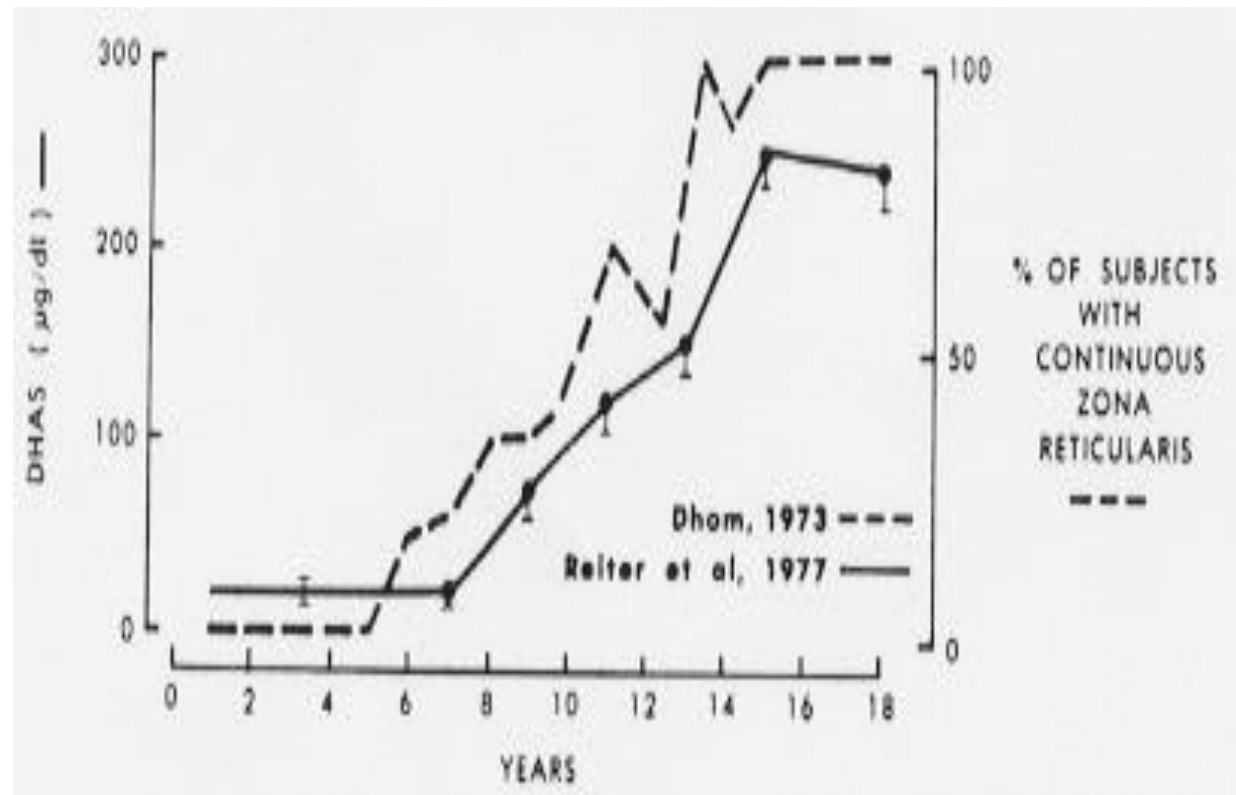


4,219 boys aged 6-21 yr

# Augmentation de l'incidence de la PPC

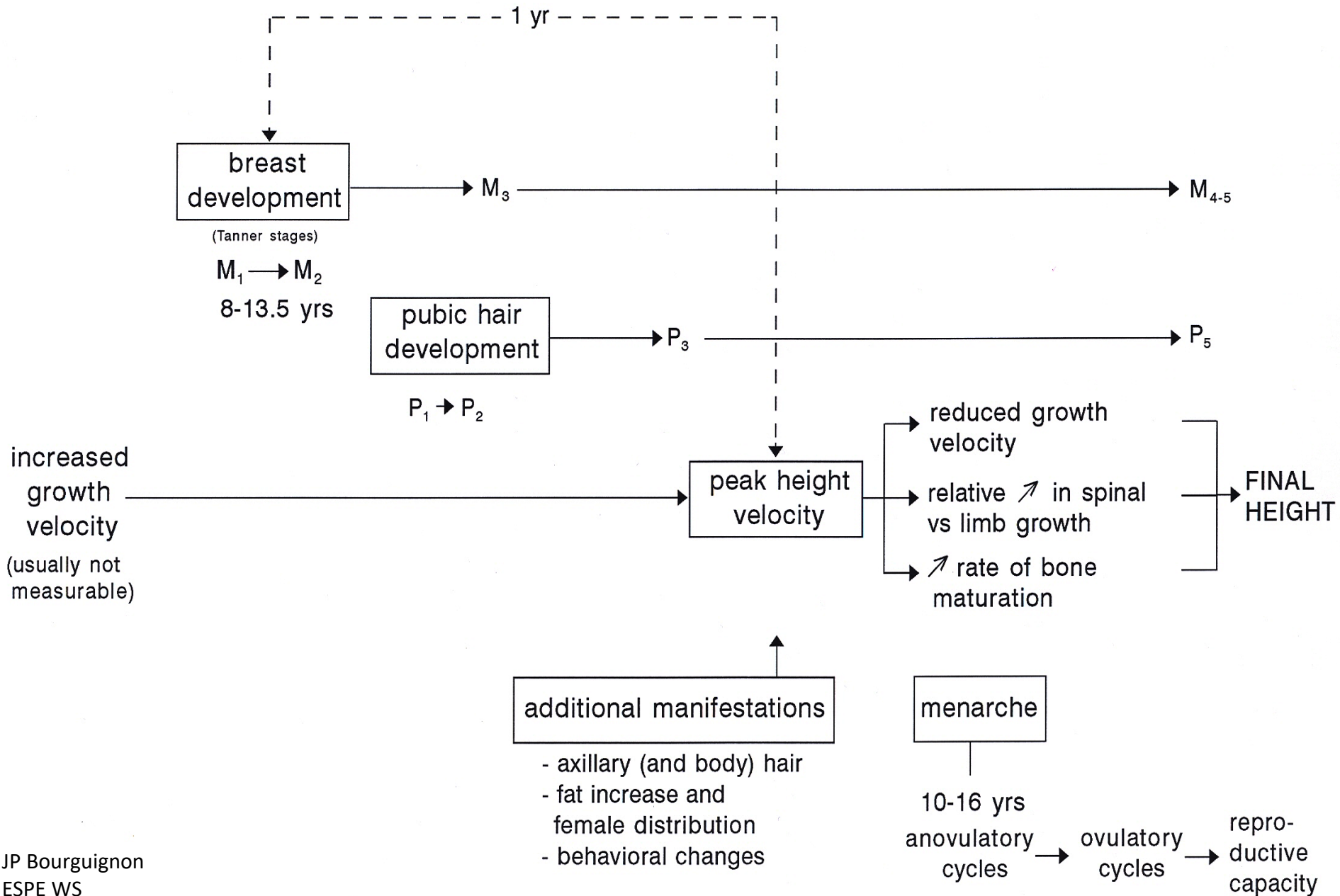


## L'adrénarchie



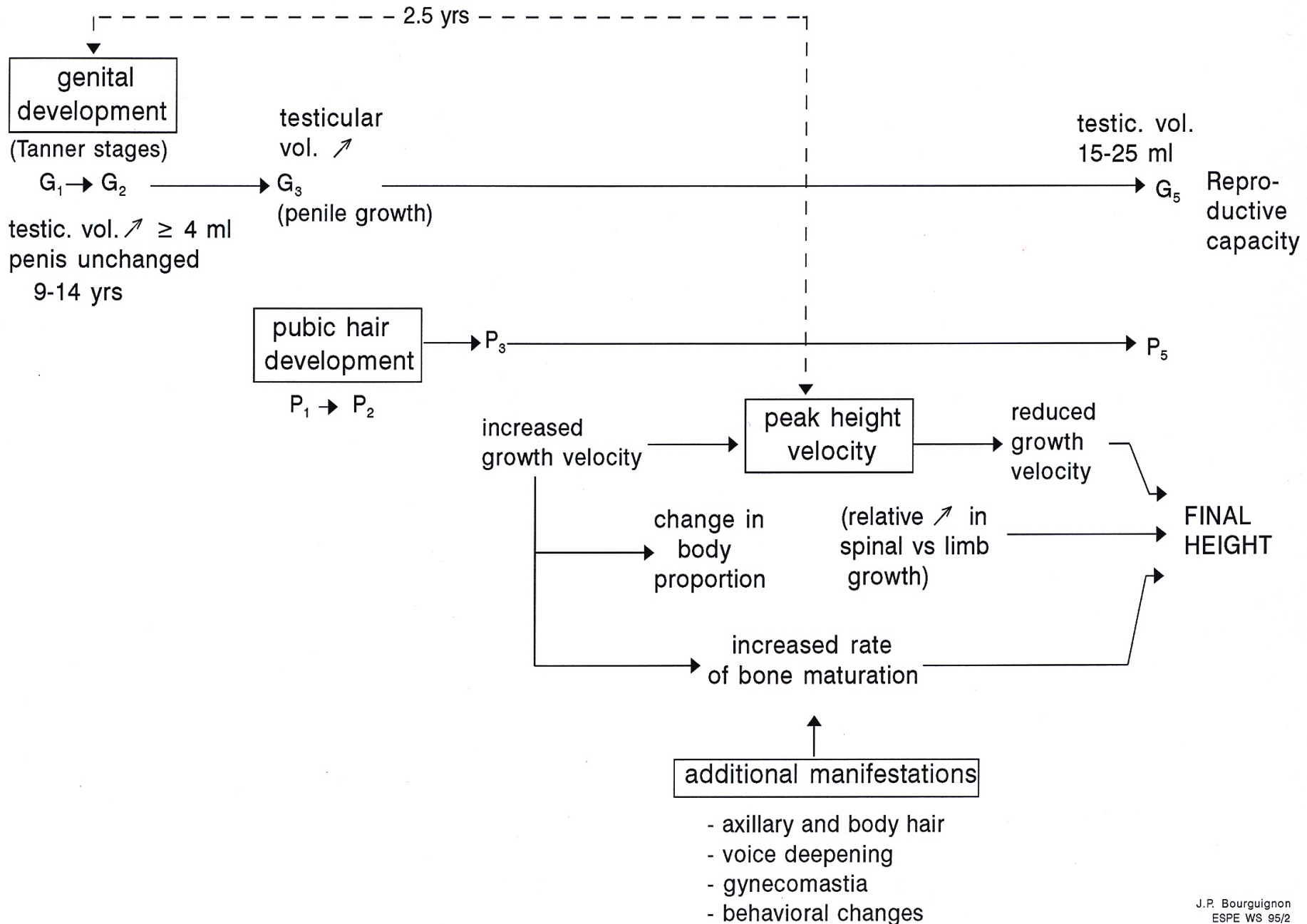
- Augmentation de la production d'androgènes (DHEAs) par les surrénales
- contribuant à la pilosité pubienne - « pubarchie » (chez la fille) mais pas à la croissance dans les conditions physiologiques
- indépendante de la « gonadarchie »

# Sequential events of pubertal development in girls





# Sequential events of pubertal development in boys



# Take-home messages



- Importance des facteurs environnementaux précoces
- Existence d'une tendance séculaire mais définition inchangée des critères/âge de la puberté
- L'absence de puberté peut être le premier signe d'un hypogonadisme
- L'apparition d'une pilosité pubienne/axillaire précoce est surtout le reflet d'une activation surrénalienne

# Red flags



- M2 avant 8 ans ou G2 avant 9 ans. ! À l'accélération de la vitesse de croissance
- P2 avant 8 ans (F) ou 9 ans (G). ! Accélération de la vitesse de croissance
- Absence de progression pubertaire en 2<sup>ème</sup>/4<sup>ème</sup> secondaire
- Garçon pubère et grand avec petit volume testiculaire (<6-8ml)



**KEEP  
CALM**

**AND**

**GET THROUGH  
PUBERTY**

Changement de la distribution du timing pubertaire

- **Vers la précocité et le retard**
- **Dans les deux sexes**

Précocité sexuelle idiopathique

- **Augmentation de la prévalence**
- **Chez les filles**

Puberté précoce chez la fille

- **Après exposition précoce au DDT**

Facteurs environnementaux?  
Quand?

- **nutrition?**
- **Facteurs psychosociaux, stress?**
- **Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)?**

Exposition fœtale/postnatale précoce aux EDCs (DOHaD)

- **Peut reprogrammer le timing pubertaire**
- **Dans les 2 sexes, précoce et tardif**
- **mécanismes neuroendocriniens**

1. Contrôle de la puberté
2. Tendence séculaire du timing de la puberté
3. Diagnostic et traitement de la puberté précoce
4. Diagnostic et traitement de la puberté tardive

# Etiologies des pubertés précoces centrales et périphériques

	Garçons uniquement	Garçons surtout	Deux sexes	Filles surtout	Filles uniquement
Centrales				<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Idiopathiques</li> <li>➤ Organiques (tumeurs SNC; malformations; hydrocephalie)</li> <li>➤ Secondaires à périphériques</li> </ul>	
Périphériques	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Familiales indépendantes des gonadotrophines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tumeurs secrétant gonadotrophines chorion.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hyperplasie cong. surrénales</li> <li>➤ Tumeurs virili- / féminisantes</li> <li>➤ Hypothyroïdie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Syndrome de McCune- Albright</li> <li>➤ Perturba- teurs endocriniens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kystes ovariens</li> </ul>

# Puberté précoce

---



fréquence

- Thélarche prématurée / développement isolé
- Puberté précoce centrale idiopathique
- Puberté précoce centrale organique
- Puberté précoce périphérique



# développement précoce des seins

```
graph TD; A[développement précoce des seins] --> B[dévelop. seins isolé<br/>vit. croiss. normale(<P90)]; A --> C[signes de puberté associés<br/>vit. croiss. rapide (>P90)]; B --> D[âge osseux normal]; C --> E[âge osseux avancé];
```

dévelop. seins isolé  
vit. croiss. normale(<P90)

âge osseux normal

signes de puberté associés  
vit. croiss. rapide (>P90)

âge osseux avancé

# développement précoce des seins

dévelop. seins isolé  
vit. croiss. normale (<P90)

< 2 ans :

mammoplasie  
du nourrisson

suivi

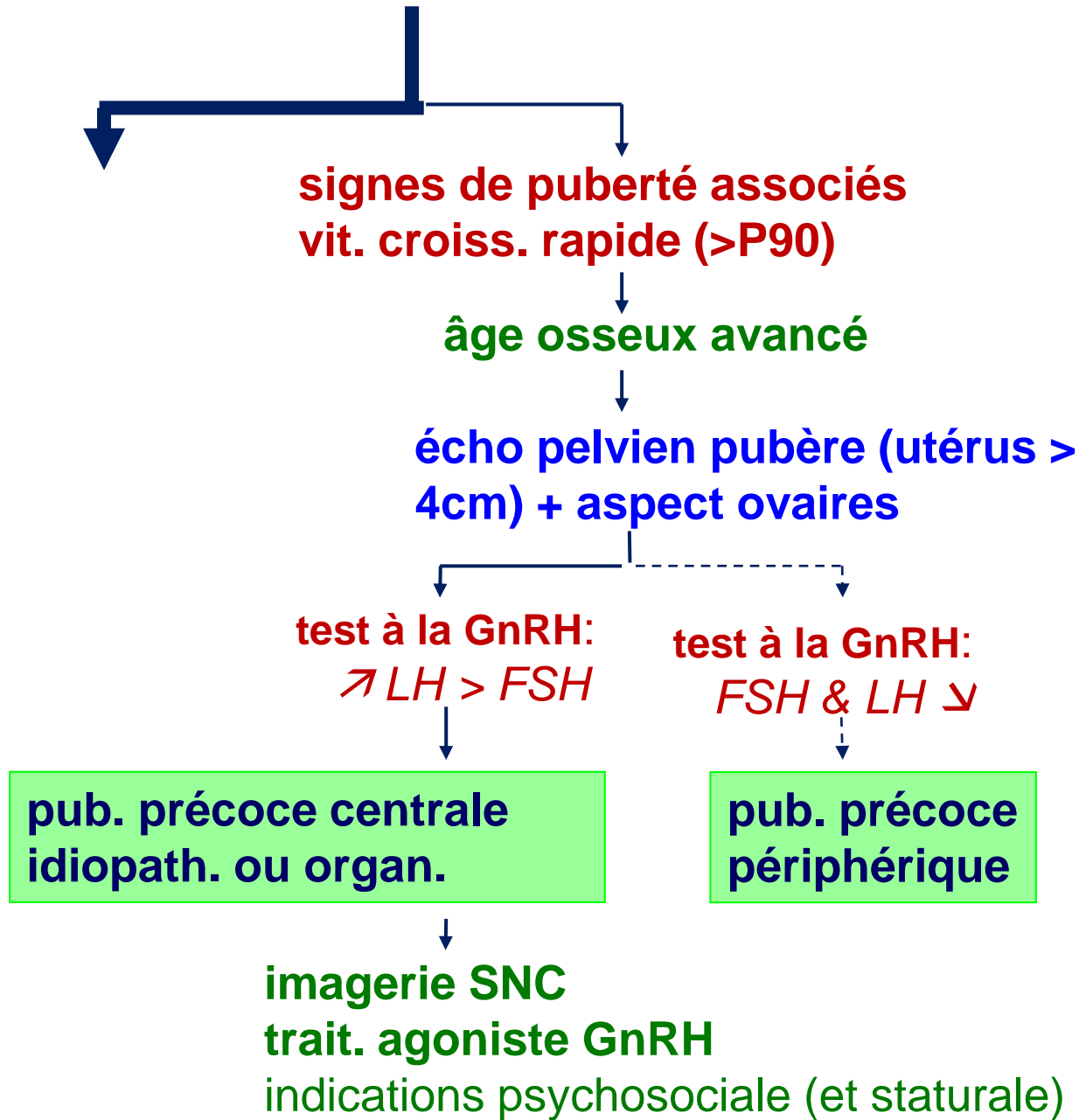
> 2 ans :

thélarche  
prématurée

- écho pelvien:  
impubère
- âge osseux normal
- (test à la GnRH:  
↗ FSH > LH)

suivi : pub. précoce  
secondaire ou variant

# développement précoce des seins



# Criteria for diagnosis of Precocious Puberty



## ✓ Precocity (clinical):

B2 < 8 yrs in girls and G2 < 9 yrs in boys

Age limit to be lowered in USA and some european countries?

+ increased height velocity and advanced skeletal maturation

## ✓ Precocity (pelvic US):

Uterine length > 34-40 mm;

Ovarian volume: 1-3 ml

Endometrial echo: low sensitivity

Useful to differentiate CPP from premature thelarche

## Criteria for diagnosis of Central PP:

### ✓ Central (hypothalamic-pituitary maturation):

Basal LH (ultrasensitive): screening  $> 0.2$  IU/l; less sensitive in girls than boys

LH response 30-40 min after GnRH:  $> 3.3-5.0$  IU/l or 60 min after leuprolide; individualized refer. LH/FSH ratio: premature thelarche  $<$  CPP

### ✓ Idiopathic vs organic (MR imaging of CNS):

Unanticipated intracranial anomaly in 8% girls and 40% boys

Scan boys at any age and girls  $< 6$  yrs; in girls  $> 6$  yrs, organic more likely when neurological findings, rapid progression, non-adopted

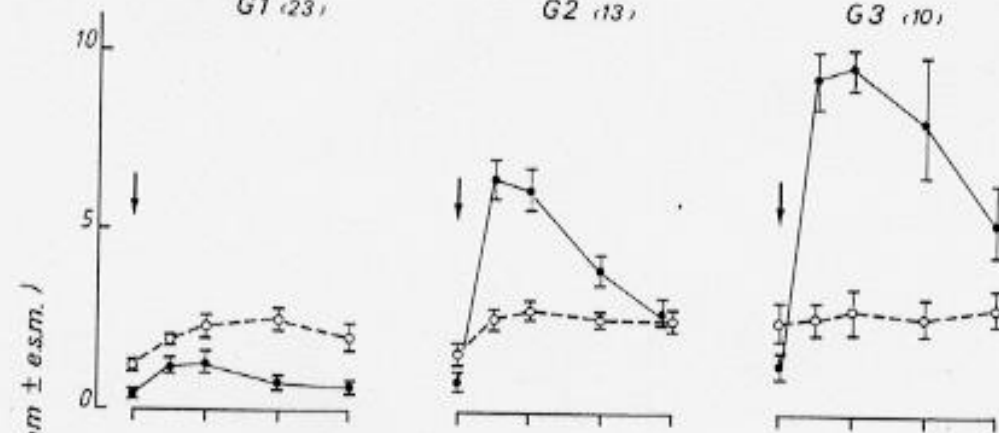
LH —●—

FSH ○---○

G1 (23)

G2 (13)

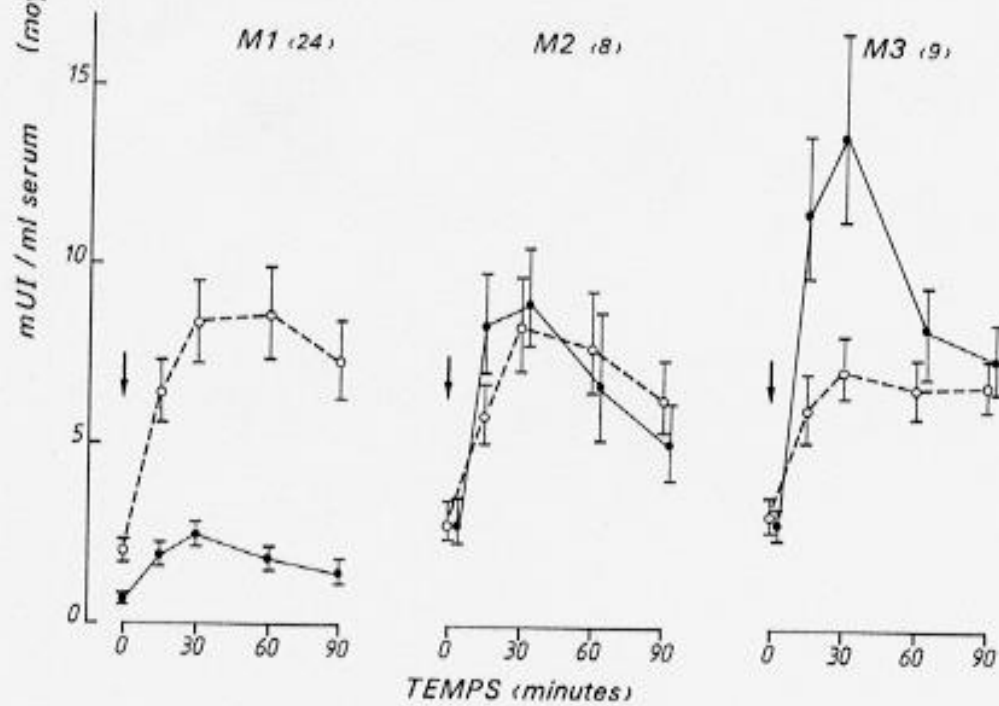
G3 (10)



M1 (24)

M2 (8)

M3 (9)



TEMPS (minutes)

# Idiopathic CPP in girls: presentation factors

Prété G et al, BMC Pediatrics 2008, 8:27

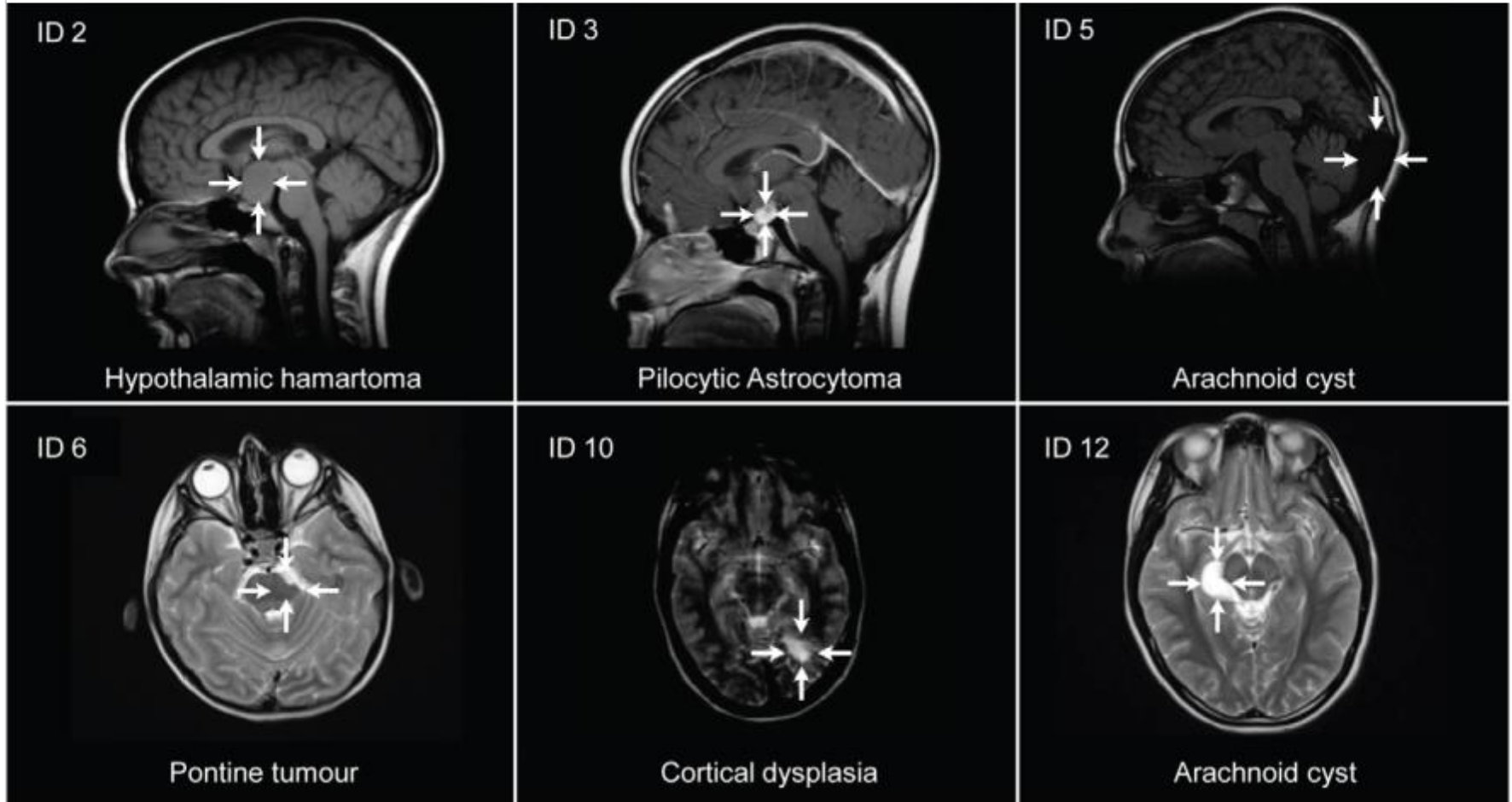


## 353 girls with CPP: initial findings

- Onset in 60%: 7-8 yr; 38%: 3-7 yr; 2%: <3 yr
- Isolated breast development: 20%
- Height velocity  $> +2SD$ : 46%
- Advanced skeletal maturation  $> +2$  yrs: 33%
  
- Uterine length  $> 35$  mm: 55%

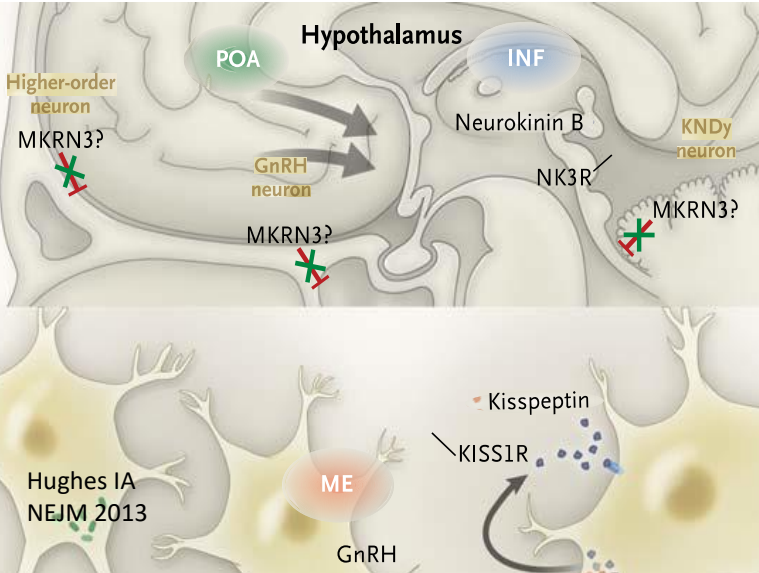
Further development of pubertal characteristics within 1 yr of follow-up

# Brain MRI in girls with CPP





## Gènes impliqués dans les PPC



- <sup>1</sup> Leka-Emiri et al., Horm Res Paediatr 2014, 81:177
- <sup>2</sup> Silveira LN et al. JCEM 2016, 95: 2276-2280
- <sup>3</sup> Macedo DB et al., J Clin Endocrinol Metab 2014,99: E1097
- <sup>4</sup> Abreu AP et al., N Engl J Med 2013;368:2467
- <sup>5</sup> Schreiner F et al., Horm Res Paediatr 2014 DOI: 10.1159/000362815
- <sup>6</sup> Settas N et al., J Clin Endocrinol Metab 2014, 99: E647
- <sup>7</sup> Bessa DS et al. Neuroendo 2017. 107: 17-25
- <sup>8</sup> Teles MG et al., et al., N Engl J Med 2008;358:709
- <sup>9</sup> Simon D et al. Eur J Endocrinol 2016; 174: 1-8
- <sup>10</sup> Gomes LG et al. JCEM epub 2018

	SPORADIC		FAMILIAL
	mutation	other	mutation
<b>GPR54</b> (Kisspeptin receptor)	<b>0/38</b> <sup>1</sup> <b>1F/1</b> activating	<b>2/38</b> <sup>1</sup> SN polymorphism	
<b>Kiss1</b> (Kisspeptin)	<b>3/83</b> <sup>2</sup>		
<b>DLK1</b>			<b>5/31</b> <sup>10</sup>
<b>MKRN3</b> (Makorin ring finger protein 3)	<b>8/205F 0/8M</b> <sup>3</sup> <b>1/18</b> <sup>9</sup>	<b>0/52</b> <sup>3</sup>	<b>5/15 families 8F/7M</b> <sup>4</sup> <b>2/6 families 3F/1M</b> <sup>5</sup> <b>1/1 family 1F/1M</b> <sup>6</sup> <b>8/20 M</b> <sup>7</sup> <b>13/18 families</b> <sup>9</sup>

# Criteria for initiation of GnRH agonist therapy



## ✓ Puberty and growth:

Progressing development (3-6 months) with increased height velocity and advanced bone maturation

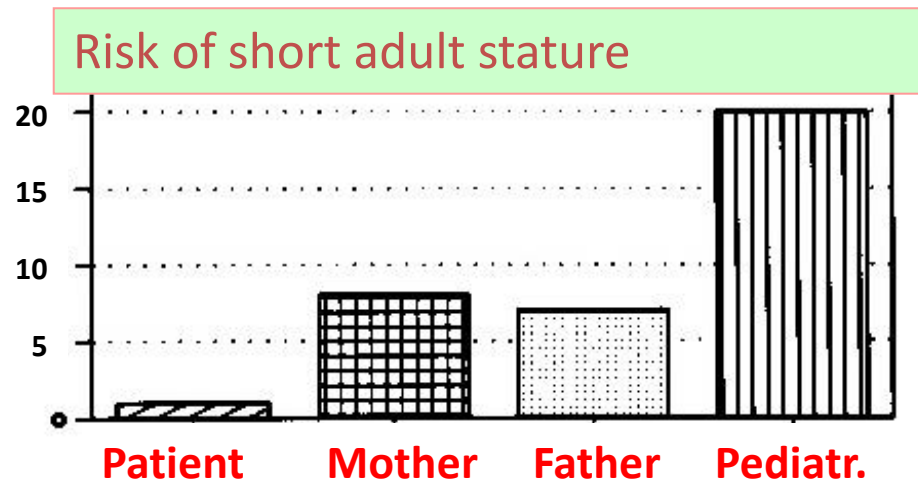
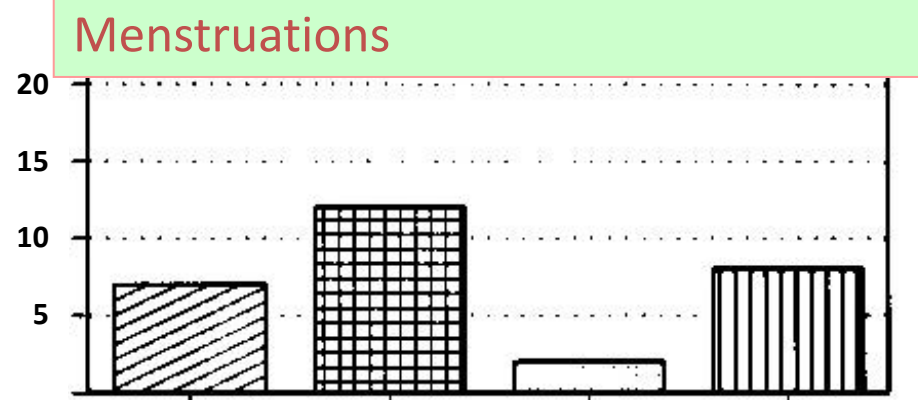
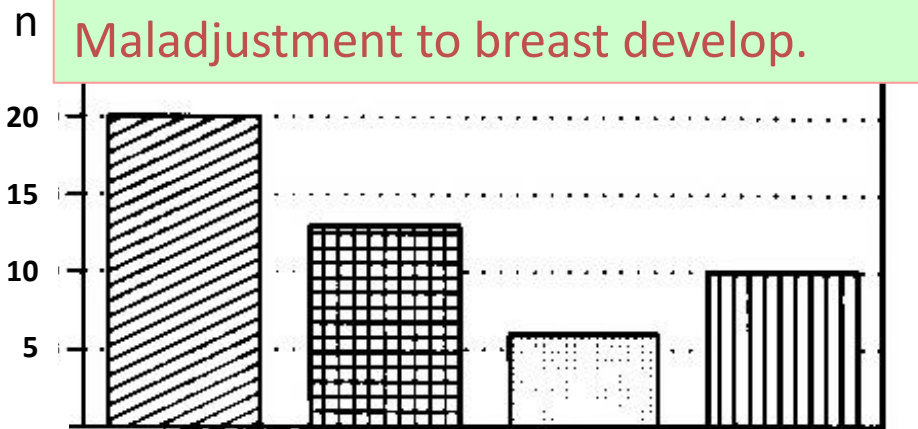
## ✓ Prevention of short adult stature:

Bayley-Pinneau prediction may overestimate AS;  
When pubertal onset < 6 yrs in girls, average 9-10 cm gain in AS; 6-8 yrs: variable gain, individualized decision; not enough data in boys

## ✓ Prevention-reduction of psychosocial stress:

Risk-taking behaviours in early P; very few data in PP though psychosocial problems often invoked

Differences in concern about sexual precocity among the patients, the parents and the pediatricians



# A longitudinal behavioral study in relation to timing of puberty in 509 Swedish girls born in 1955

---

Menarcheal age (yr)	<11	11-12	12-13	>13
%	11	23	40	26
• <b>At age 14</b>				
several sexual intercourses	35	20	11	5
smoking hashish > 4 times	12	4	1	1
• <b>Age at 16</b>				
at least one abortion	14	7	5	2
• <b>At age 25</b>				
past abuse of narcotic drugs	56	26	4	21
secondary school completed	26	39	52	45

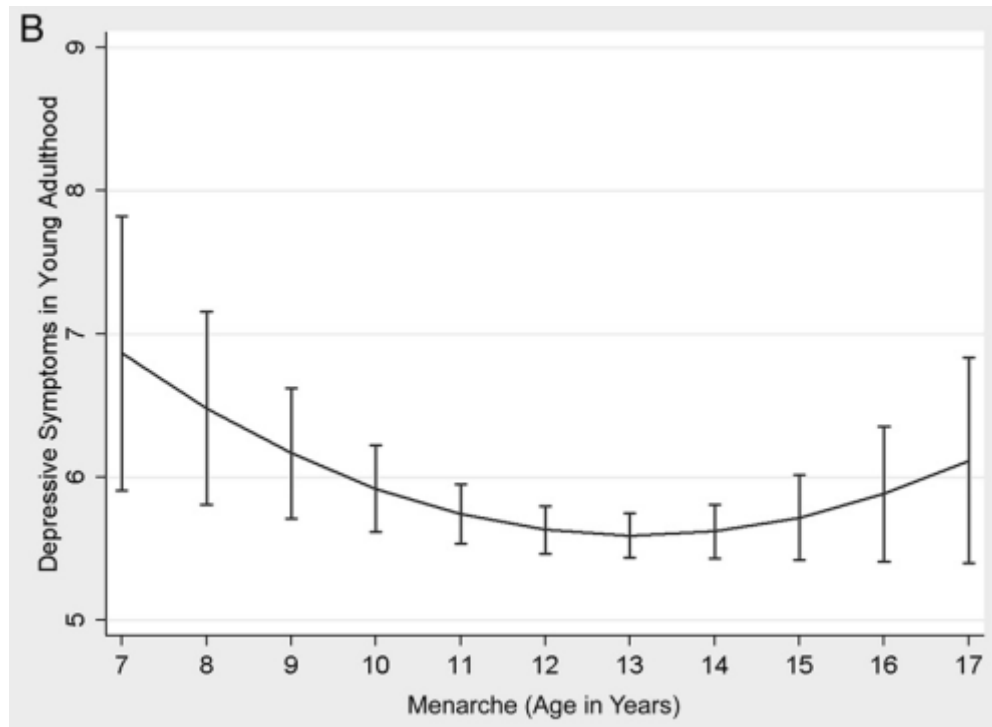
# 4307 adolescent girls born in Sweden or born abroad and adopted in Sweden

ORIGIN	FOREIGN ADOPTED		SWEDISH	
	early	average or late	early	average or late
Pubertal timing				
n	37	46	937	3287
• Had intercourse grade 9-11 (%)	49	20	31	23
• Ever used illicit drugs (%)	16	9	7	5
• Suicidal thoughts (%)	54	41	39	31

# Age at menarche, depression and anti-social behavior in adulthood

J. Mendle et al. Pediatrics. 2018

- **7802** women
- Prospective study **~14 years**
- Associations age at menarche, depression and anti-social behavior in adulthood



# CPP 2009 consensus statement of ESPE and LWPES

---

## Criteria for discontinuation of GnRH agonist therapy:

- ✓ **Duration of treatment:** Adult stature (AS) compromised by unduely delayed therapy; Duration correlated with AS but interrelated with other factors (age at onset of puberty and therapy)
- ✓ **Chronological age, bone age:** AS maximal after stop at CA 11-11.5 yrs / BA 12-12.5 yrs; not decisive and interrelated
- ✓ **Height, growth velocity:** Influences AS but not as an independent factor; to be integrated
- ✓ **Psychosocial adaptation, synchrony with peers:** Not studied; May underlie the “patient and family wishes” that are the most commonly stated reason for treatment discontinuation

# CPP 2009 consensus statement of ESPE and LWPES

---

## Long term outcome after GnRH agonist therapy:

- ✓ **Reproduction:** Cyclicity not impaired; fecundity and ovarian reserve to be studied. Data in males?
- ✓ **Adiposity and metabolism:** Elevated BMI at diagnosis and no further aggravation. Metabolic syndrome ?
- ✓ **Bone mineral density:** Within normal range in adulthood
- ✓
- ✓ **Risk of PCOS:** 0-12%, not different from general popul.
- ✓ **Psychosocial functioning:** Too few and inconclusive studies; may be different from early puberty



# Depot GnRH agonists

**TABLE 3** Depot GnRHa Formulations<sup>42,47,48</sup>

Depot Preparation	Brand Name	Starting Dose
Goserelin	Zoladex LA	3.6 mg every month or 10.8 mg every 3 mo
Buserelin	Suprefact depot	6.3 mg every 2 mo
Leuprolide	Enantone or Lupron-depot	3.75 mg every month or 11.25 mg every 3 mo
	Prostap SR	3.75 mg every month
	Lupron depot PED	7.5, 11.25, or 15 mg every month (0.2–0.3 mg/kg per mo) or 11.25 mg every 3 mo <sup>a</sup>
Triptorelin	Decapeptyl, Gonapeptyl	3 or 3.75 mg every month or 11.25 mg every 3 mo
Histrelin	Supprelin LA	50 mg implant every year

<sup>a</sup> No data are available on the use of the 22.5-mg 3-month depot in children.

# Puberté précoce périphérique: Syndrome de McCune-Albright

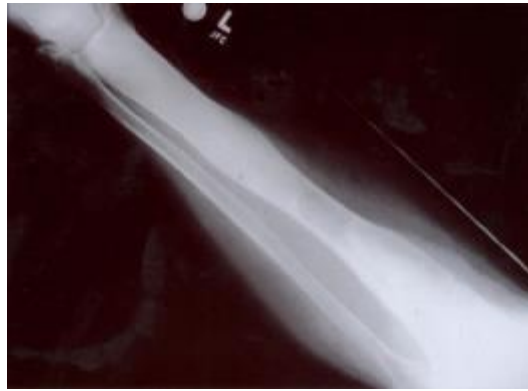
---

- Triade: Taches café au lait  
Dysplasie fibreuse  
Puberté précoce  
  
+ hyperthyroïdie, hyperplasie nodulaire des surrénales, acromégalie, hypophosphatémie
- Activation protéines G et formation AMPc
- Distribution mosaïque: mutation somatique  
→ Manifestations intermittentes

# Puberté précoce périphérique: Syndrome de McCune-Albright

Biologie: LH, FSH, E2  
TH, P

Rx os



Echo pelvis

Diagnostique génétique: sur tissus atteint/PCR ultrasensible

# McCune-Albright syndrome: Treatment options

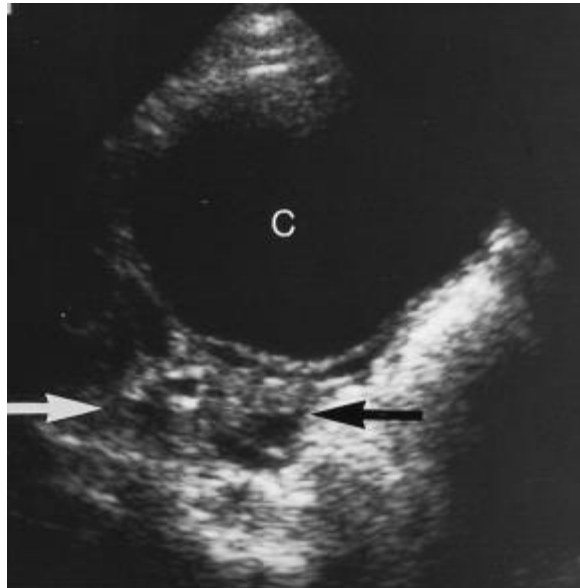
Drug name	Mechanism of action
Ketoconazole	Inhibits P450 enzymes
Medroxyprogesterone	Antiandrogen
CPA	Antiandrogen
Testolactone	First-generation aromatase inhibitor
Fadrozole	Second-generation aromatase inhibitor
Anastrozole	Third-generation aromatase inhibitor
Letrozole	Third-generation aromatase inhibitor
Tamoxifen	Selective estrogen receptor blocker
Fulvestrant	Pure estrogen receptor blocker

# Puberté précoce périphérique: Kystes ovariens

Sécrétion gonadotropines-indépendantes d'oestrogènes

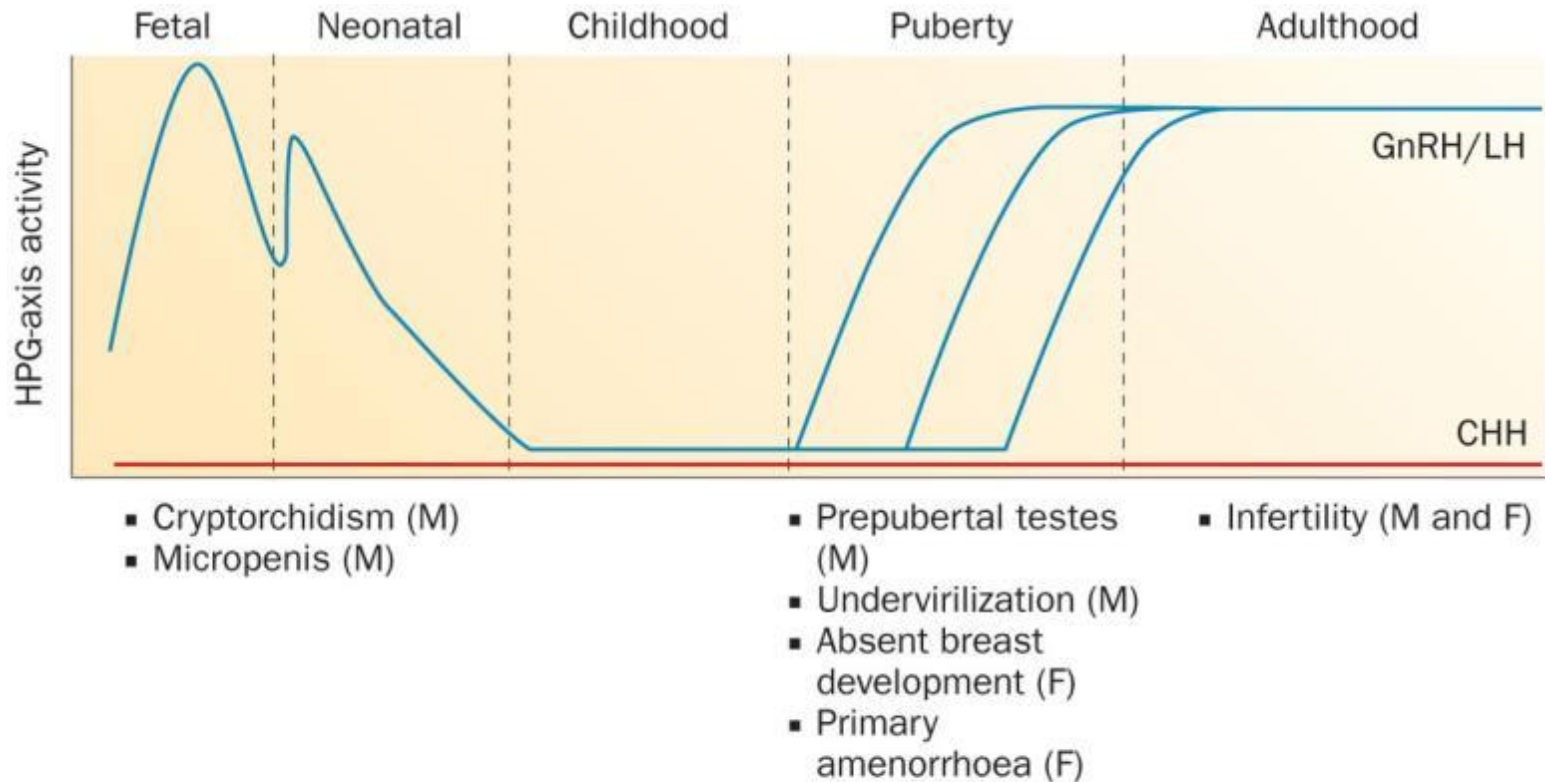
Eviter résection, parfois décompression

Follow-up pour s'assurer de régression naturelle



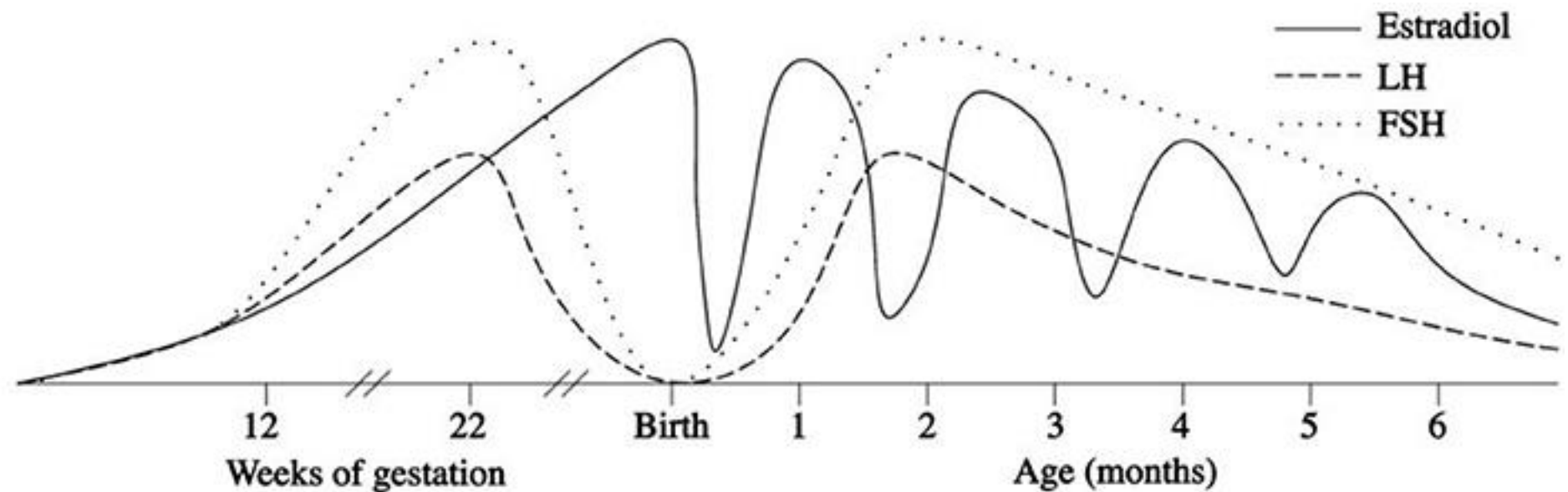
1. Contrôle de la puberté
2. Tendances séculaires du timing de la puberté
3. Diagnostic et traitement de la puberté précoce
4. Diagnostic et traitement de la puberté tardive

# Une absence/retard pubertaire peut être un signe d'hypogonadisme hypogonadotrope



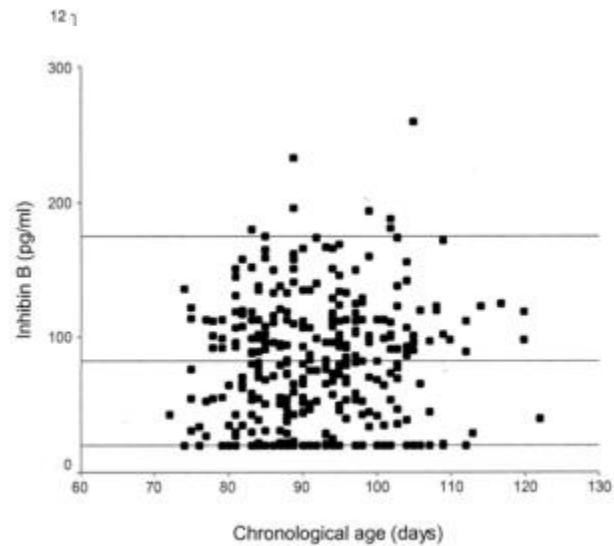
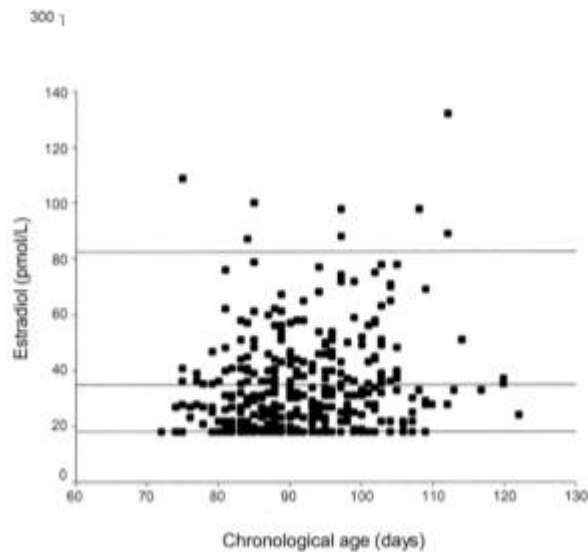
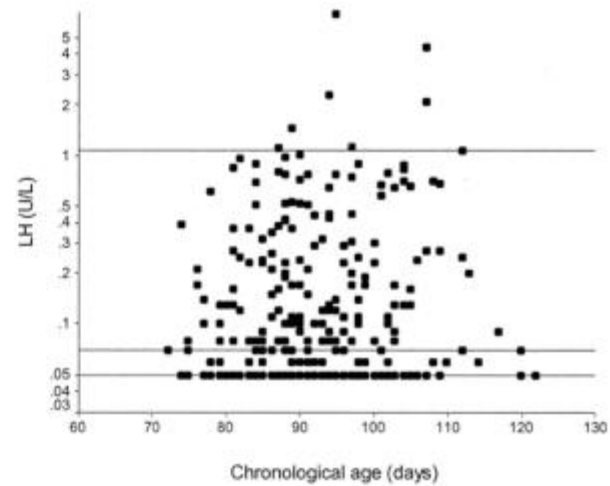
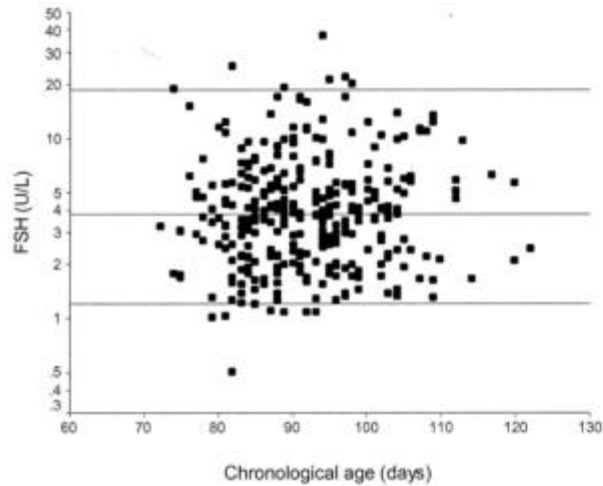
Nature Reviews | Endocrinology

# La minipuberté: période limitée pour l'exploration d'un hypogonadisme hypogonadotrope

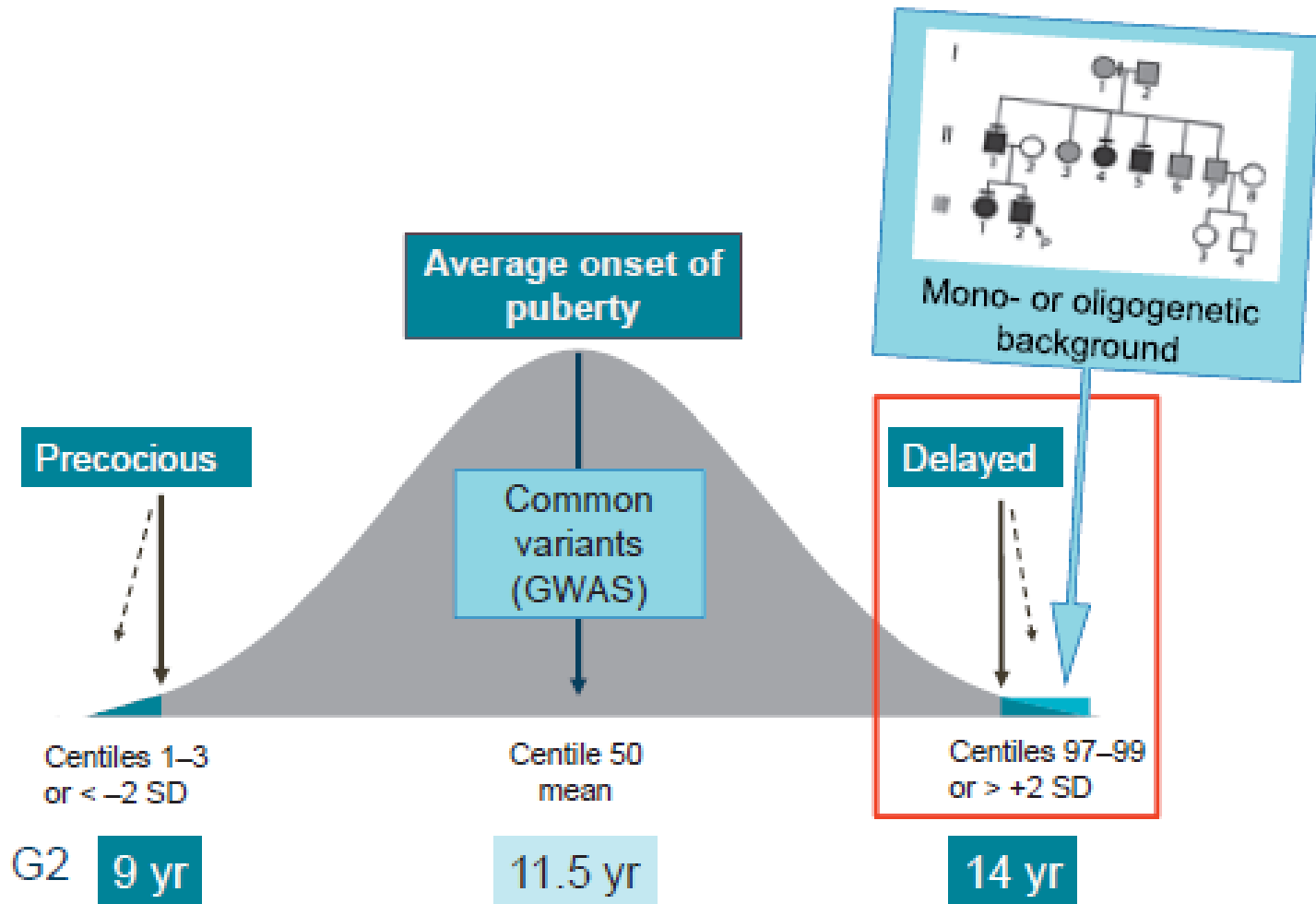




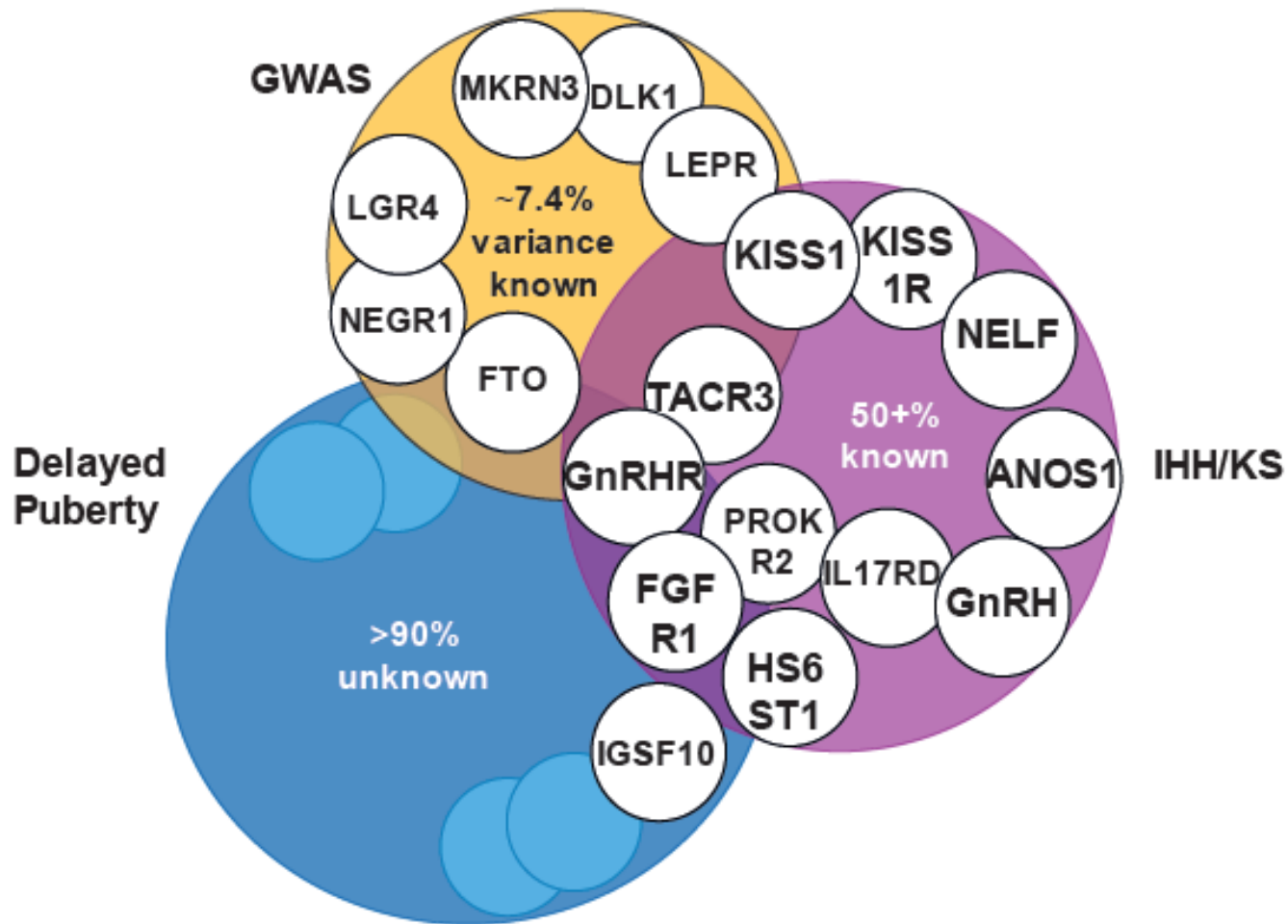
# La minipuberté: période limitée pour l'exploration d'un hypogonadisme hypogonadotrope



# Les bases génétiques du retard pubertaire

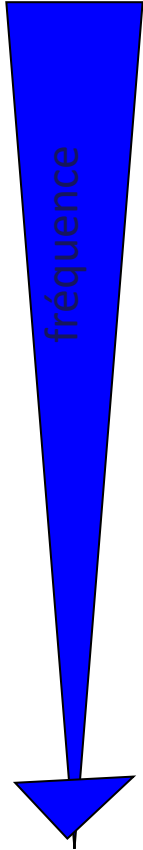


# Contrôle génétique du timing de la puberté



# Aménorrhée primaire

## Etiologies



- Retard constitutionnel (familial ou idiopathique)
- Retard secondaire à une affection générale / chronique
- Insuffisances gonadiques primitives (anomalies caryotypiques, séquelles chimiothérapies...)
- Insuffisance gonadotrope isolée ou associée à d'autres insuffisances hypophysaires

Age pour qualifier le développement de retardé

F: 13.5 ans

# Puberté tardive:

## Retard constitutionnel de croissance et de puberté

---

- Cause **la plus fréquente** de retard pubertaire
- **Histoire familiale** chez les parents, frères et sœurs: bases génétiques peu connues. Hérité complexe: autosomal dominant, autosomal récessif, lié à l'X, parfois sporadique.
- Vitesse de croissance diminuée, examen clinique normal
- Retard constitutionnel de croissance
- Parents de taille plutôt petite
- Plus fréquent chez le garçon
- **A suivre** pour ne pas manquer un hypogonadisme

# Retard constitutionnel de croissance et de puberté: héritabilité

	First-degree relatives		Second-degree relatives	
	CD (% of total)	Control (% of total)	CD (% of total)	Control (% of total)
<b>Stric 2 SD criteria</b>	29,7	6.3	20.3	6,4
<b>Relaxed 1 SD criteria</b>	53.2	10.9	34.3	7,9

# Conséquences à long terme du retard constitutionnel de croissance et puberté

---

- Taille adulte légèrement plus faible
- Diminution de la densité osseuse
- Certain degré de difficultés psychologiques et académiques
- Risque métabolique et cardiovasculaire augmenté
  
- Protection contre le cancer de l'endomètre, du sein et du testicule

**Mais petites séries, haute variabilité**

# Diagnostic différentiel: retard constitutionnel de croissance et puberté (RCCP) et hypogonadisme hypogonadotrope isolé (HHI)

---

## **Aspects cliniques:**

- Histoire familiale fréquemment positive dans les RCCP
- Adrénarchie retardée chez les RCCP
- Puberté initiée chez 40% des HHI



# Diagnostic différentiel: retard constitutionnel de croissance et puberté (RCCP) et hypogonadisme hypogonadotrope isolé (HHI)

---

## **Aspects biologiques:**

- En moyenne, LH et FSH plus basses chez HHI mais overlap.
- Pas de sécrétion nocturne de LH chez HHI?
- Test GnRH: peu discriminant
- Inhibine B de base ou stimulée
- Kisspeptin stimulation test

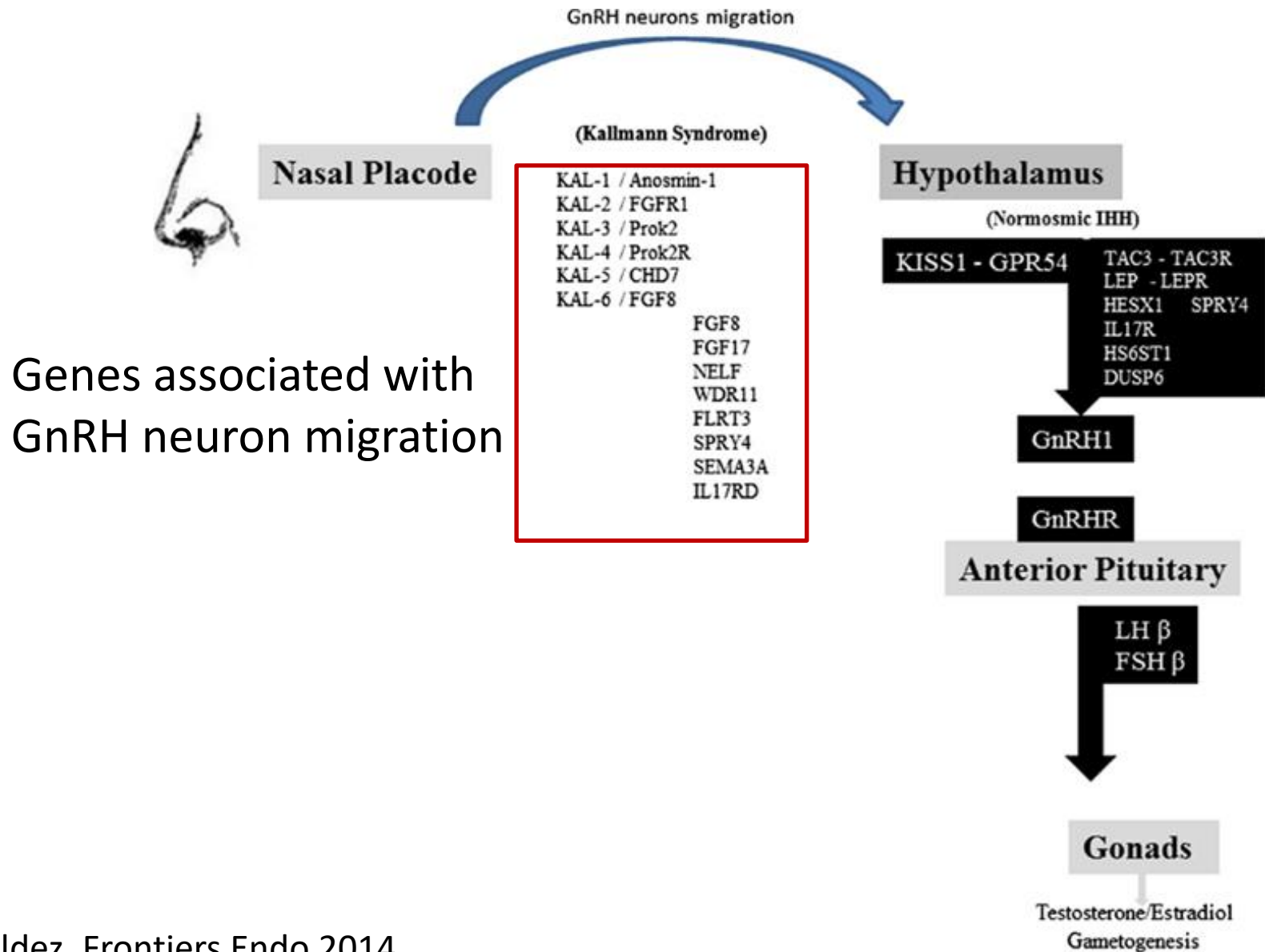
## **Hypogonadisme Hypogonadotrope Permanent**

- Tumeurs: crâniopharyngiome, germinome, ...
- Panhypopituitarisme
- Déficit gonadotrope avec anosmie (Kallmann)
- Déficit gonadotrope isolé
- Séquelles radiothérapie
- ...

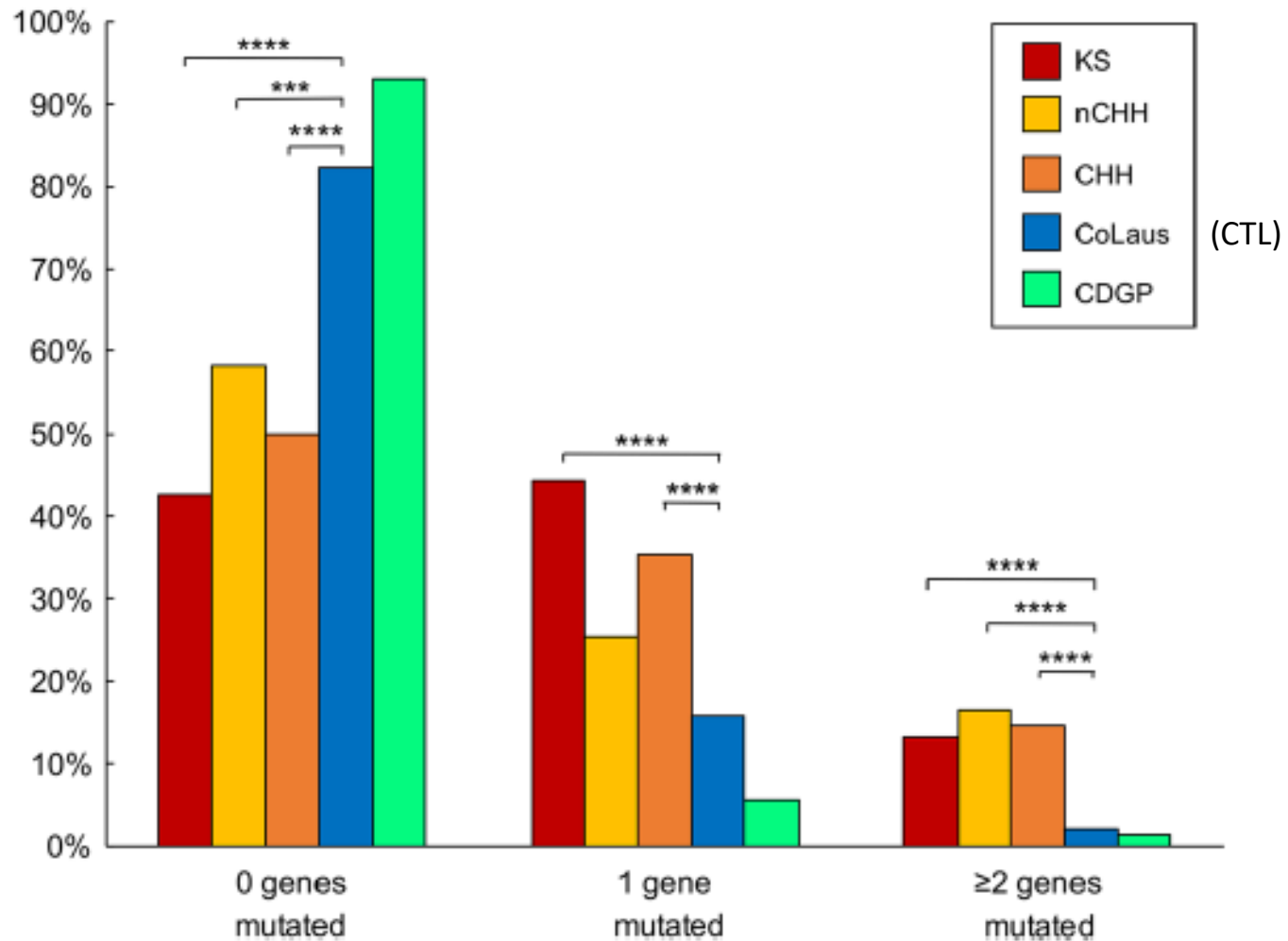
## **Hypogonadisme Hypogonadotrope Fonctionnel**

- Maladies inflammatoires
- Coeliakie, insuffisance rénale, corticoïdes en excès
- Anorexie
- Malnutrition
- Hypothyroïdie
- Exercice physique intense
- ...

# Origines génétiques de l'hypogonadisme hypogonadotrope



# Contrôle génétique du timing de la puberté



# Syndrome des ovaires micropolykystiques

---

## 366 adolescentes with PCOS

**Aménorrhée primaire chez 4%**

Testo totale ↑

Insuline ↑

Glycémie à jeûn ↑

Triglycérides ↑



**Risque métabolique accru**

# Puberté tardive: Insuffisance gonadotrope acquise isolée ou associée à d'autres insuffisances hypophysaires

---

- Tumeurs ou kystes de la région hypothalamo-hypophysaire
- Chirurgie, traumatisme
- Histiocytose
  - Souvent autres signes d'hypopituitarisme (décrochage statural,...) ou de dysfonction de la posthypophyse (diabète insipide)
- Hyperprolactinémie: Prolactinome, hypothyroïdie, insuffisance rénale ou hépatique

# Puberté tardive: Insuffisance gonadique primitive

---

- Anomalies caryotypiques: Turner, Klinefelter, dysgénésie gonadique (46, XY/45,X)
- Anomalies du développement gonadique
- Séquelles chimiothérapies, maladies auto-immunes,...

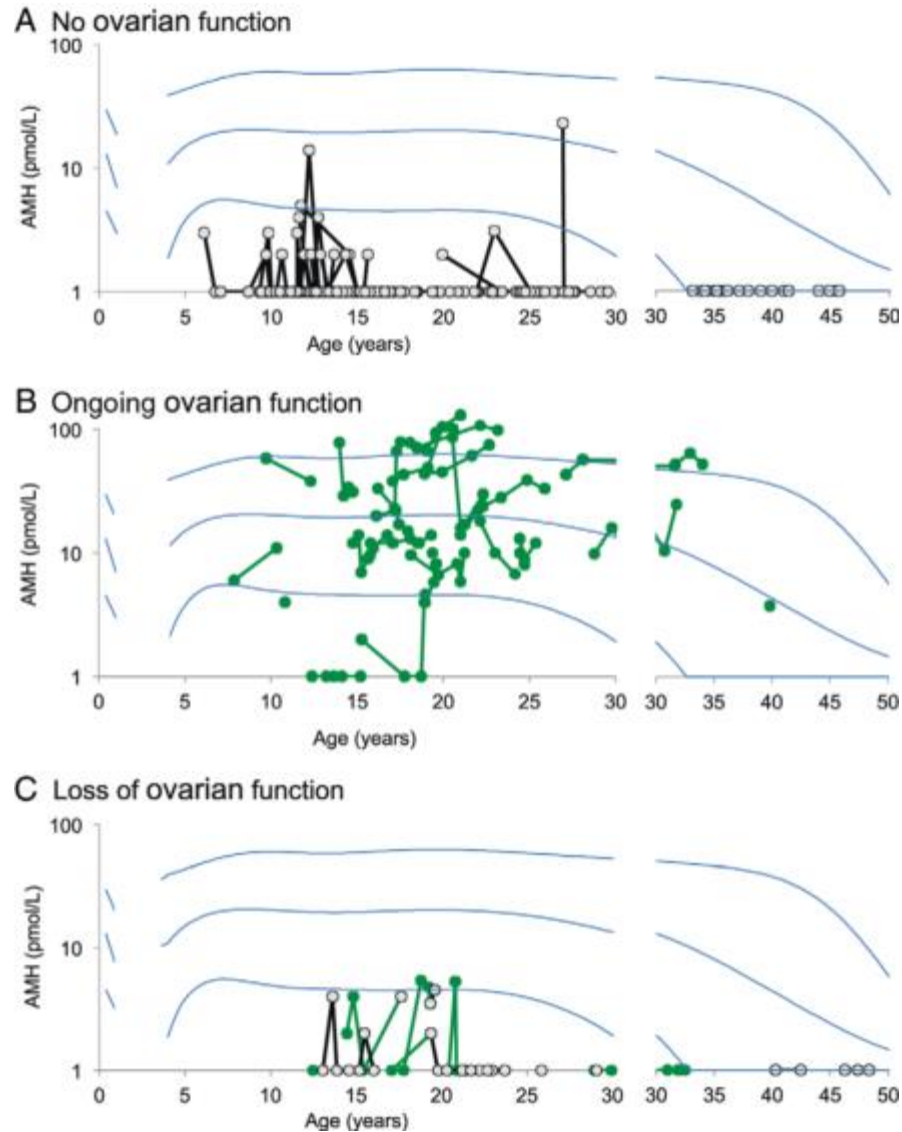
# Syndrome de Turner

---

- Diagnostic parfois sur cardiopathie aortique congénitale
- Poids de naissance  $< -2DS$  (ou P10) pour l'âge gestationnel
- Rarement, œdème en coussinet des mains et pieds
- Otites moyennes aiguës à répétition
- Difficultés d'apprentissage (maths)
  
- Décrochage statural entre 5 et 10 ans
- Tendance à l'excès de poids à l'adolescence
  
- Impubérisme mais développement partiel (seins) 1/6 à 1/3
- Dysmorphies (palais ogival, mamelons petits et écartés, ongles enfouis,...)
- PA (anomalies rénales)
- Age osseux habituellement peu  $<$  âge chron. (1-2 ans)

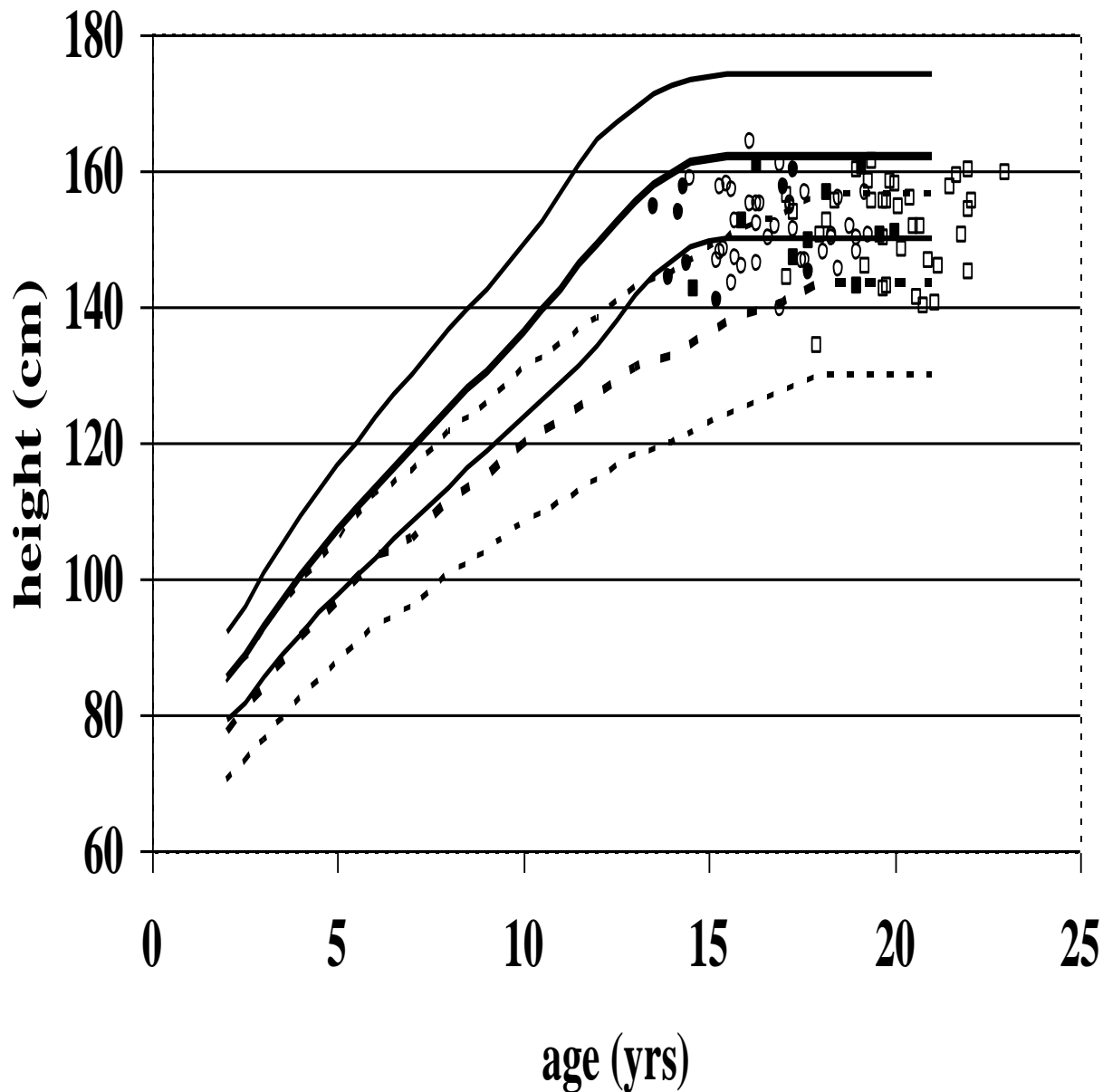


# Syndrôme de Turner: AMH, facteur prédictif



From: AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients

J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(7):E1020-E1028



- Puberté spontanée
- Puberté induite
- ..... Turner non traitées
- Filles « contrôle »  
(moy  $\pm$  2 DS)

**En moyenne,  
les patientes avec  
syndrome de Turner  
gagnent 8cm  
(de 143 à 151 cm)  
avec le traitement par  
GH**

**Les stéroïdes  
oestrogéniques  
et l'âge à leur  
instauration  
ont peu d'influence**

# Induction pubertaire chez la fille

Pubertal stage goal	Target concentration	Product	Approximate dose
Peri-pubertal	E2 10-25 pmol/L	Matrix E2 patches	0.06 µg/kg during night
Early (Tanner breast stage 2)	E2 25-45 pmol/L	Matrix E2 patches E2 gel	0.1 µg/kg night time 0.1 mg
Transition to mid (Tanner breast stage 3)	E2 45-75 pmol/L	Matrix E2 patches E2 gel	0.2 µg/kg night time 0.2 mg
Mid (Tanner breast stage 3-4)	E2 75-150 pmol/L in the morning	Matrix E2 patches  E2 Gel  Oral progestin	0.35 µg/kg night time and half that dose day time  0.4 mg  5-10 mg/d for 10 days every period
Late (Tanner breast stage 4-5)	E2 150-300 pmol/L 12h after application	Matrix E2 patches  E2 gel  Oral or transdermal progestin	0.8 µg/kg 2-3 days a week  0.5-1.5 mg

# Induction pubertaire chez la fille

---

## **EE2: pas recommandé**

- Pas d'équivalence connue en période pubertaire
- Affinité différente pour ER alpha et beta
- Effets sur coagulation et fonction hépatique

## **E2 trans-dermique:**

- Petite dose
- Profil physiologique
- Peu de données métaboliques

# Remerciements



University of Liège  
GIGA Neurosciences

Developmental  
Neuroendocrinology

E. Naveau  
D. Franssen  
A. Pinson  
A. Gérard  
D. Lopez-Rodriguez  
J. Fudvoye  
G. Rasier  
JP. Bourguignon



Transcriptomics  
platform  
B. Hennuy



Biostatistics Unit  
AF. Donneau



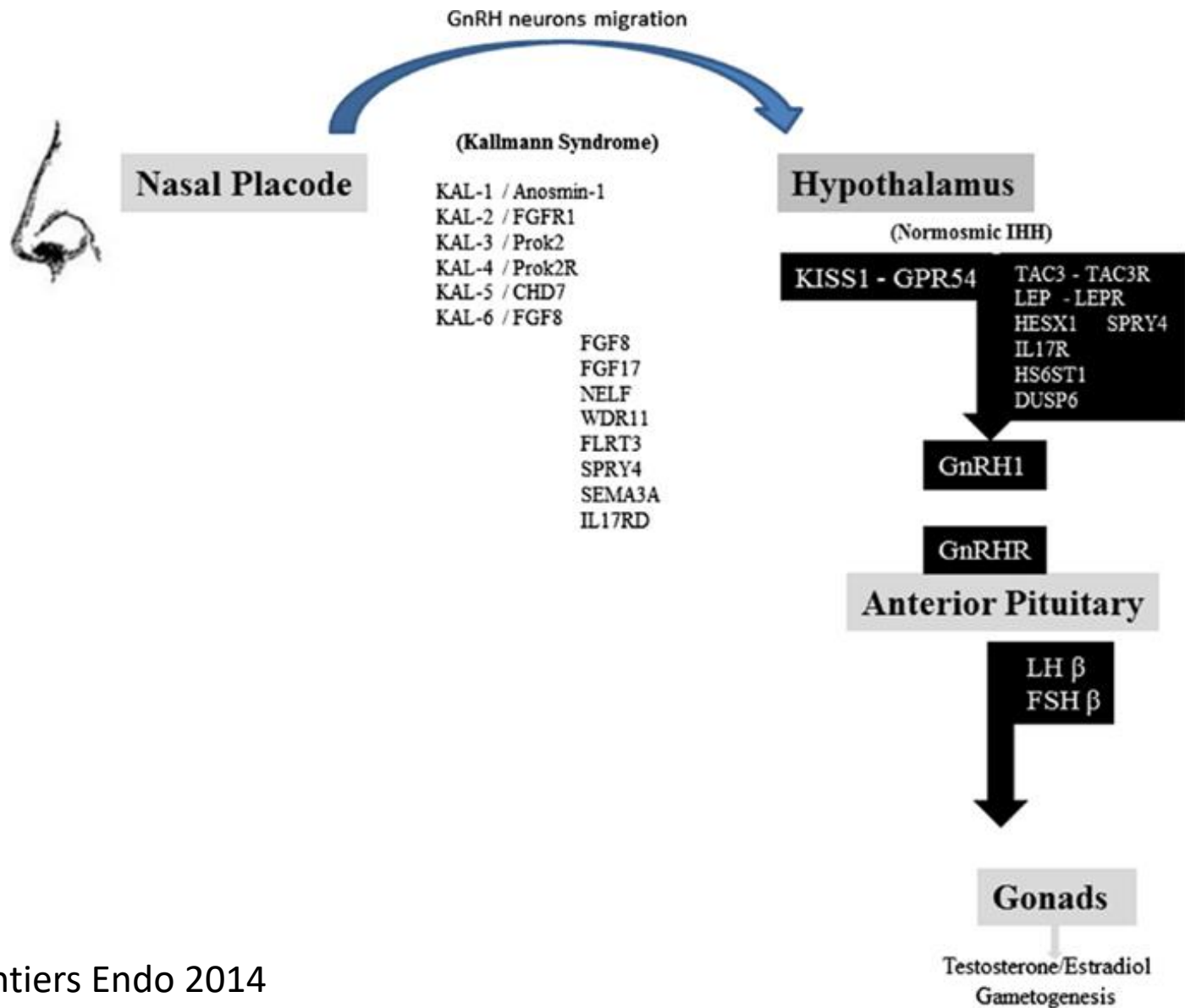
**1. Contrôle de la puberté**

2. Tendence séculaire du timing de la puberté

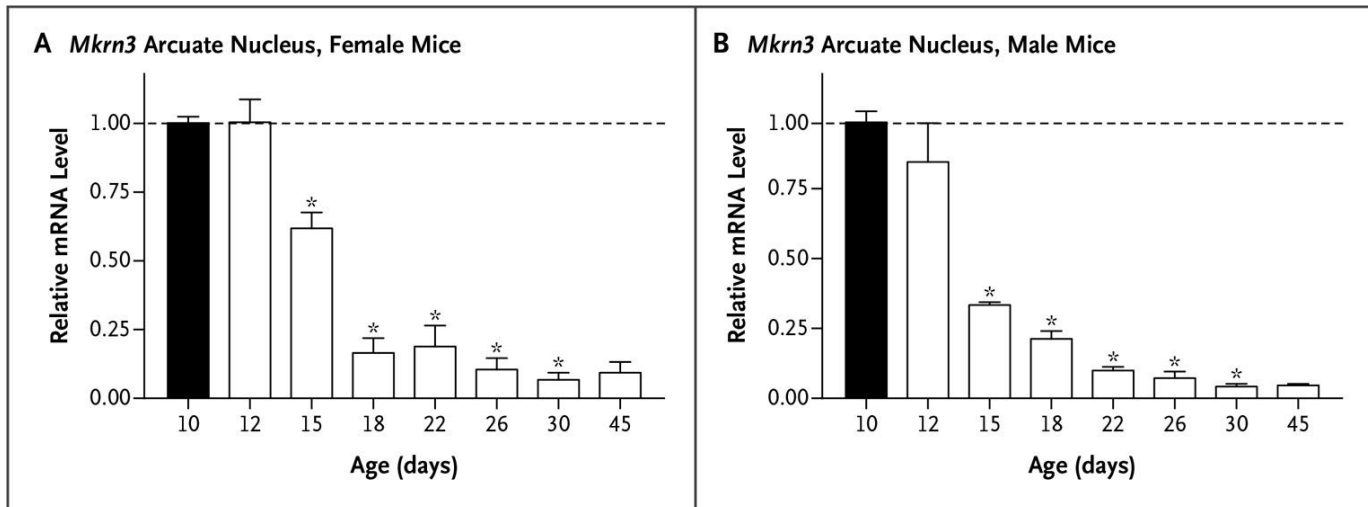
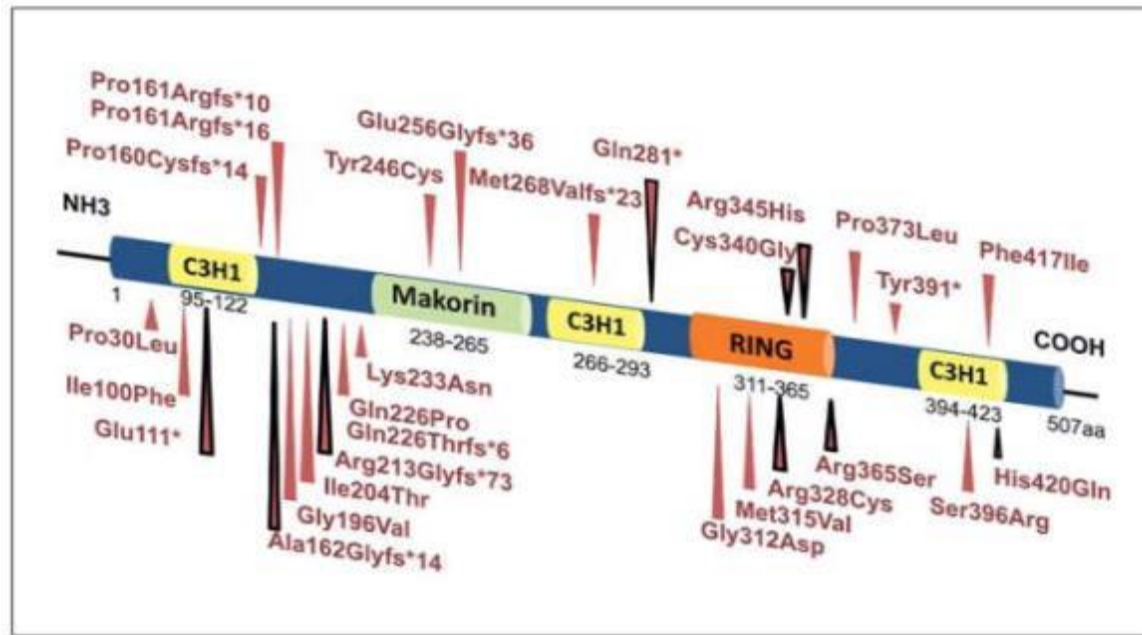
3. Diagnostic et traitement de la puberté précoce

4. Diagnostic et traitement de la puberté tardive

# Onset of puberty: the search for master genes

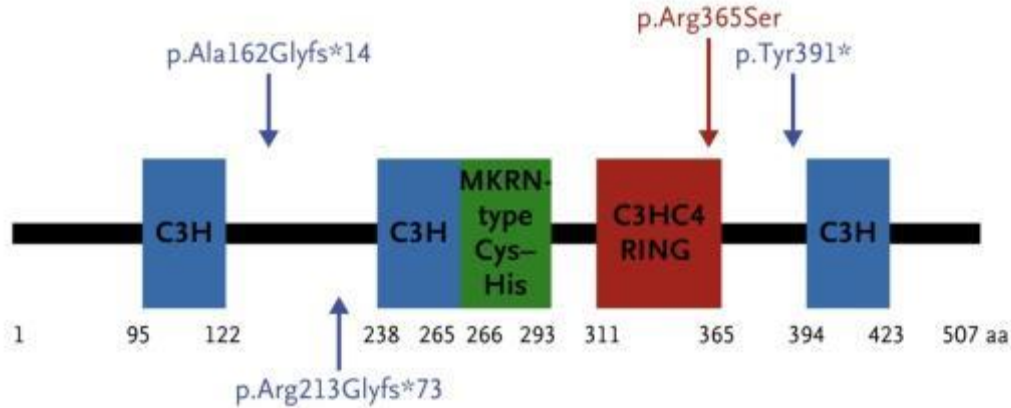


# MKRN3



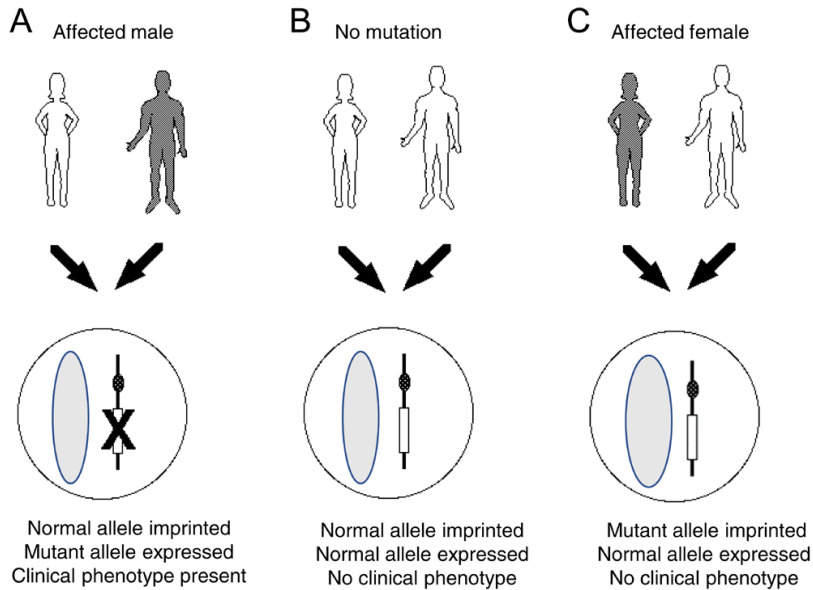


# Genes involved in central precocious puberty: MKRN3

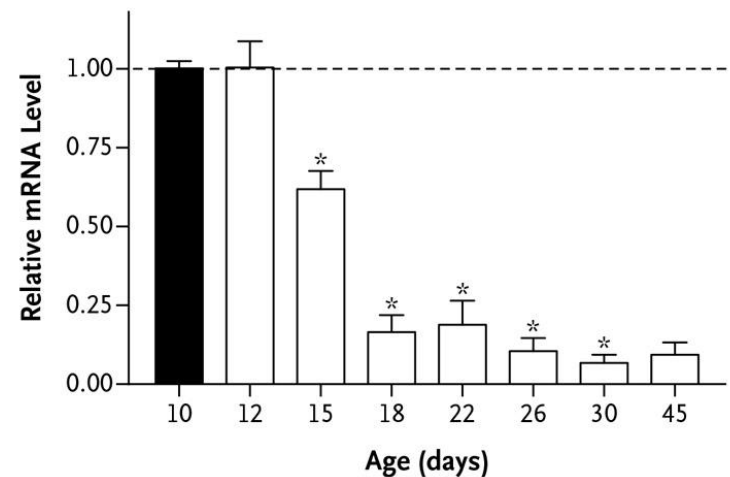


Ch. 15q11.2 (PWS region)

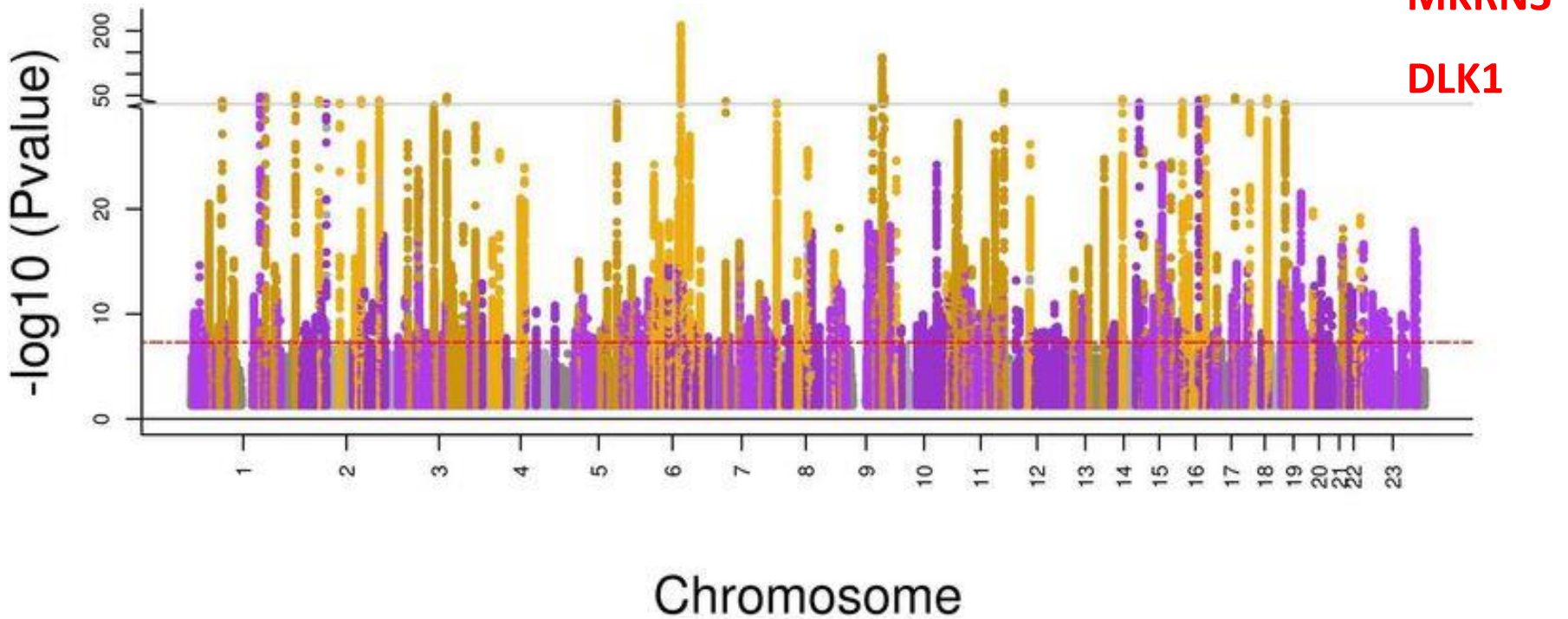
Maternally imprinted



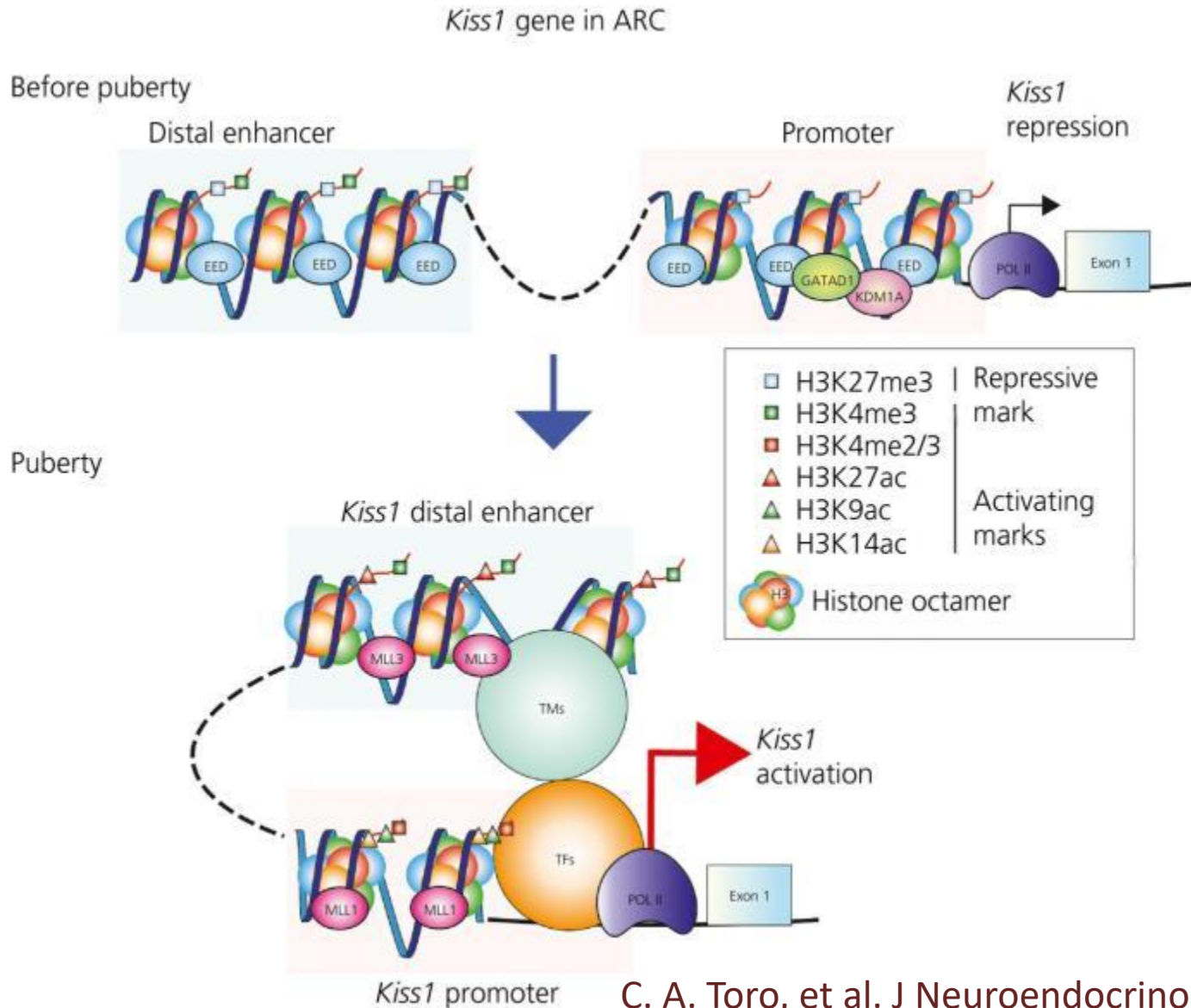
A *Mkrn3* Arcuate Nucleus, Female Mice



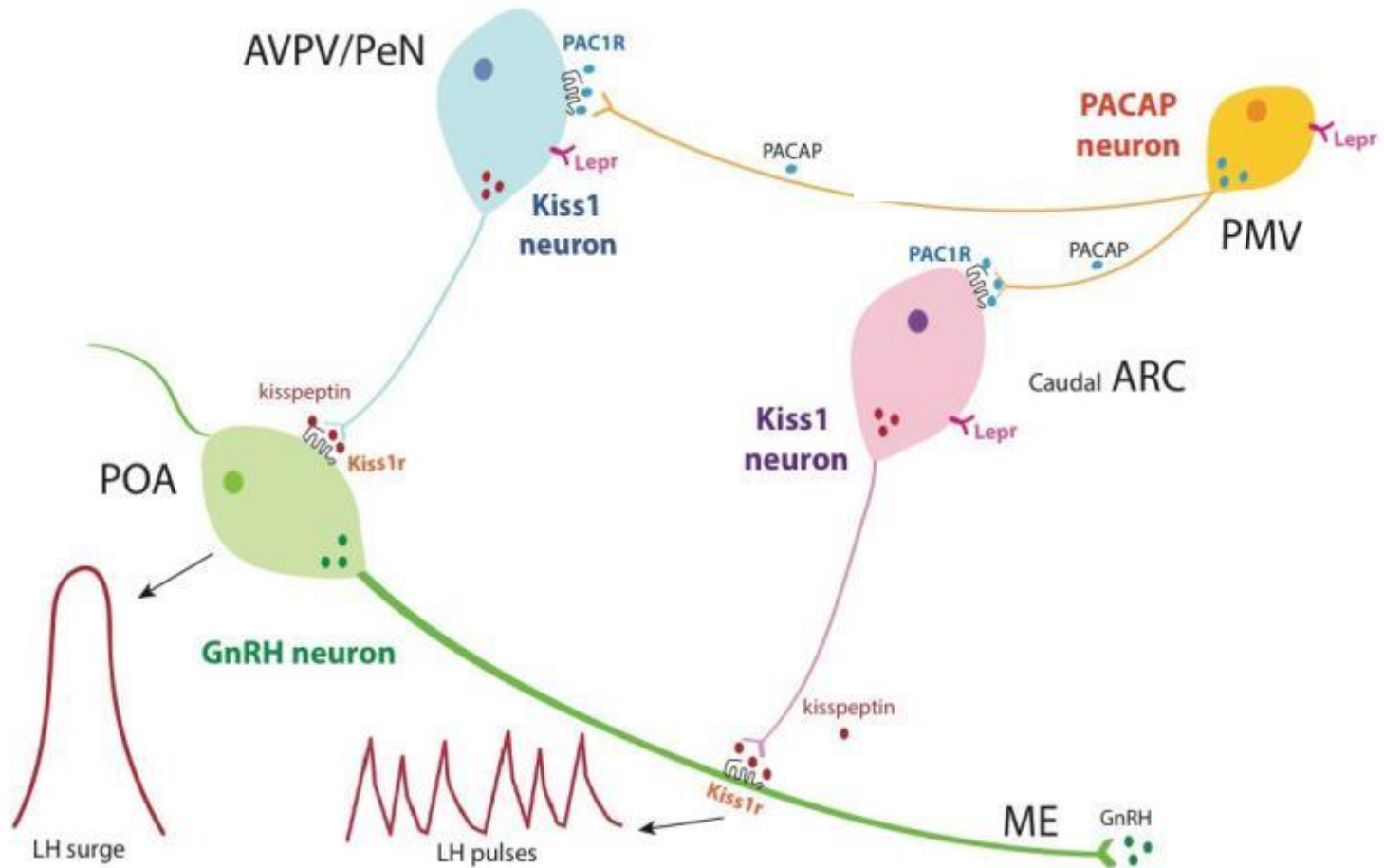
# Centaines de variants associés à l'âge de la ménarche



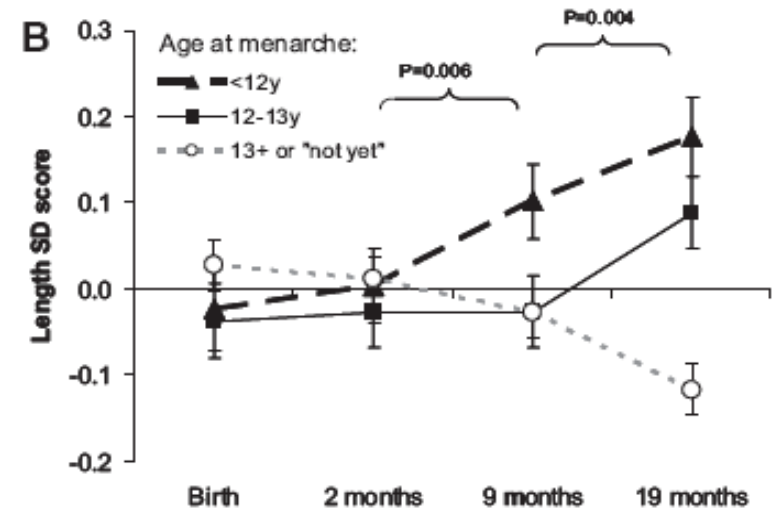
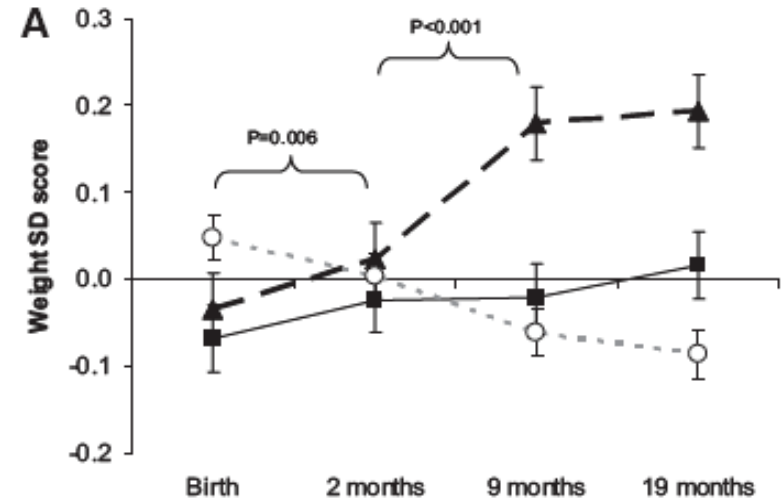
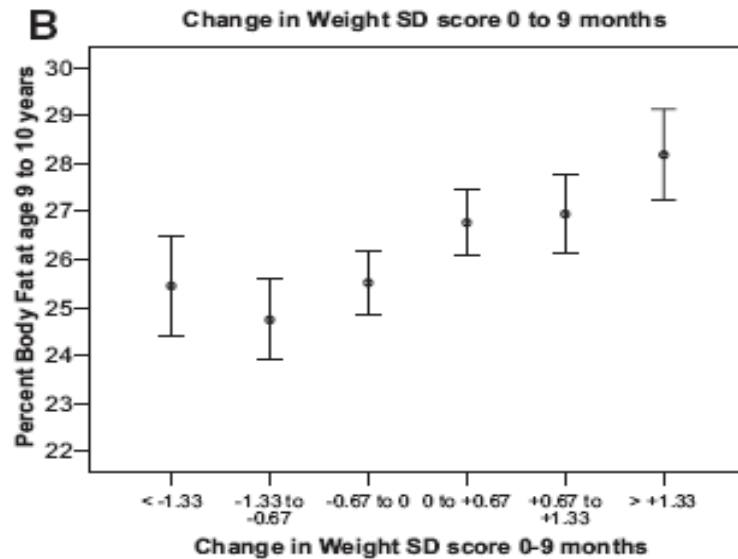
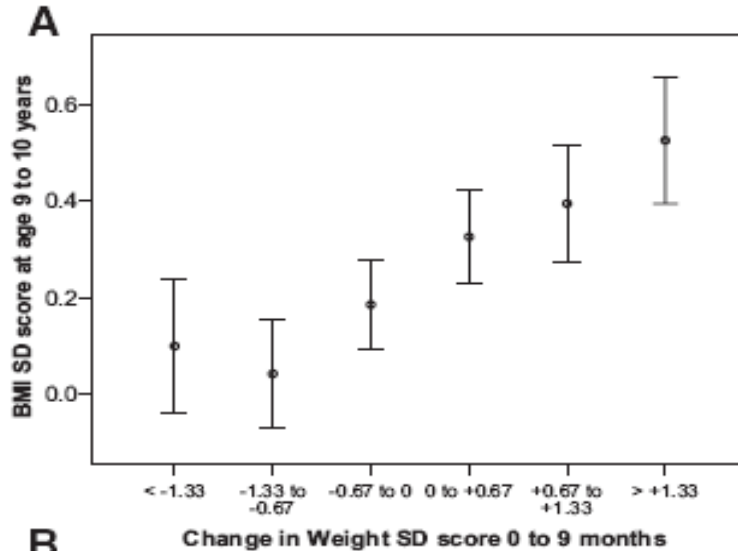
# Le contrôle épigénétique de la puberté



# Balance énergétique et puberté: mécanismes neuroendocriniens



# Accroissement pondéral du nourrisson (0-9 mois) prédictif d'une adiposité accrue à 10 ans et de 1<sup>ères</sup> règles avancées



1. Contrôle de la puberté
2. Tendence séculaire du timing de la puberté
3. Diagnostic et traitement de la puberté précoce
4. Diagnostic et traitement de la puberté tardive