

INTÉRÊT DES ANALOGUES DE LA LHRH DANS LE TRAITEMENT DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE

J. P. BOURGUIGNON⁽¹⁾

RÉSUMÉ

Le traitement d'une puberté précoce vise à obtenir un effet immédiat qui se traduit par l'arrêt du développement des caractères sexuels, voire leur régression. Le deuxième but poursuivi est de prévenir les conséquences psychologiques d'une maturation sexuelle précoce. Un troisième objectif est le contrôle de l'avance de maturation osseuse occasionnée par les stéroïdes gonadiques au niveau des cartilages de croissance.

Dans les pubertés précoces d'origine centrale, c'est-à-dire tributaires d'une activation hypothalamo-hypophysaire prématurée, nous avons disposé, par le passé, de traitements parfaitement efficaces sur les signes cliniques de puberté. Malheureusement, leur action au niveau de la maturation osseuse était beaucoup moins manifeste et se traduisait, à l'âge adulte, par une petite taille. L'obtention récente de molécules dérivées de la LHRH et permettant d'obtenir une freination sélective de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, permet d'entrevoir ces thérapeutiques sous un jour nouveau et d'espérer, sur le plan de la taille et de la maturation osseuse, un bénéfice plus réel qu'avec les autres médicaments.

INTRODUCTION :

DÉFINITION DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE

La puberté précoce est l'apparition de signes cliniques de puberté avant 9 ans chez le garçon et avant 8 ans d'âge chronologique chez la fille.

Cette définition doit être complétée par le paramètre clinique que l'on qualifie de « puberté ». En effet, une signification étiologique différente sera accordée à la situation selon le paramètre clinique en cause : un développement prématuré de la pilosité pubienne peut relever de l'action de stéroïdes gonadiques, surrénaliens ou exogènes. L'apparition prématurée des seins peut témoigner, outre les situations inexplicables de thélarche prématurée, d'une imprégnation en stéroïdes sexuels ovariens endogènes ou exogènes. Enfin, une augmentation du volume testiculaire signifiera, en dehors des situations exceptionnelles de développement testiculaire autonome, l'existence d'une puberté précoce provoquée par des gonadotrophines hypophysaires ou, plus rarement, provenant d'une sécrétion ectopique ou d'une administration exogène.

La puberté précoce ne se définit pas que par un développement clinique. Elle représente aussi une situation perçue de manière très individuelle par l'enfant et par ses parents. Celle-ci devra être évaluée pour chaque famille car les circonstances psychologiques de la puberté précoce pourront représenter, en fonction de leur impact chez l'enfant et chez les parents, un élément déterminant dans le choix de l'instauration d'une thérapeutique.

LE TRAITEMENT DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE : OBJECTIFS ET CHOIX EN FONCTION DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Devant une puberté précoce, lorsque l'étude étiologique est terminée, l'attitude thérapeutique visera, d'une part, à arrêter le développement clinique de la puberté ou même à induire une régression de celui-ci ; d'autre part, elle sera dirigée vers le contrôle de l'avance de maturation osseuse et, par ce biais, vers l'obtention d'une taille adulte satisfaisante.

Différentes situations sont à considérer quant au traitement médical.

1. En présence de développement prématuré isolé des seins (*thélarche prématurée*) ou de la pilosité pubienne (*adrénarche prématurée*), il n'y a pas lieu de proposer un traitement médi-

⁽¹⁾ Agrégé, Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques (Pr. F. Geubelle).

cal. Ces situations nécessitent néanmoins un suivi de la croissance et de la maturation osseuse.

2. Les *pseudo-pubertés précoces* sont caractérisées par une imprégnation en stéroïdes sexuels, gonadiques ou surrénaliens, soit d'origine endogène (kyste ou tumeur gonadique, hyperplasie congénitale des surrénales, production ectopique de gonadotrophines, etc...) ou résultant d'une absorption de stéroïdes exogènes, indépendamment des gonadotrophines hypophysaires. Ces situations ne s'accompagnent pas d'une maturation hypothalamo-hypophysaire de type pubertaire. Au contraire, elles entraînent plutôt une diminution de la sécrétion des gonadotrophines. En dehors des divers traitements propres aux causes de pseudo-pubertés précoces, un traitement freinateur de la puberté pourra être instauré ; mais, celui-ci reposera nécessairement sur une action « périphérique » de la drogue choisie, comme c'est le cas pour l'acétate de cyprotérone et l'acétate de médroxyprogestérone.

3. Une situation particulière découverte récemment mérite d'être mentionnée : la *testotoxicose*. Il s'agit d'une forme de puberté précoce particulière, ne touchant que le garçon, comportant un contexte familial tout à fait évident et caractérisée par une puberté avec augmentation de volume testiculaire, sans maturation centrale. En effet, chez ces patients, la sécrétion de FSH et de LH et leurs réponses à la stimulation par LHRH sont le plus souvent de type infantile et signent l'absence de cause centrale responsable de la puberté.

4. La dernière situation étiologique s'accompagnant de puberté précoce est celle qualifiée de « vraie ou centrale ». Il s'agit ici d'une maturation pubertaire découlant d'une maturation hypothalamo-hypophysaire confirmée par l'observation d'une sécrétion de FSH et de LH de type pubère. Ceci est particulièrement évident lors de l'épreuve à la LHRH au cours de laquelle l'adulte ou le sujet en puberté manifeste une sécrétion de LH plus importante que le sujet impubère.

Ces *pubertés précoces vraies ou centrales* peuvent résulter d'un processus organique au niveau du système nerveux central ou survenir sans contexte étiologique identifié, ce qui leur vaut l'appellation d'« idiopathiques ».

LES AGONISTES DE LA LHRH : NOUVEAU TRAITEMENT DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE CENTRALE

C'est précisément dans la dernière situation évoquée ci-dessus, à savoir la puberté précoce d'origine centrale, que le traitement par analogues de la LHRH a été proposé. Il eût été logique d'utiliser d'emblée des antagonistes de cette molécule. Toutefois, ceux-ci ne sont toujours pas disponibles pour une utilisation clinique. Paradoxalement, c'est à des molécules superactives agonistes de la LHRH, que la recherche a fait appel pour cette nouvelle perspective thérapeutique.

Le principe de l'action de ces médicaments est évoqué dans la figure 1. Cette figure représente, de manière extrêmement schématisée, l'évolution de la sécrétion de LHRH (ou GnRH) par l'hypothalamus et celle de la LH au niveau hypophysaire, dans différentes circonstances physiologiques et expérimentales.

Actuellement, on sait que la sécrétion de LHRH n'est pas continue mais qu'elle survient de manière intermittente ou pulsatile. La fréquence de ces à-coups sécrétoires de LHRH est plus faible chez le sujet immature du point de

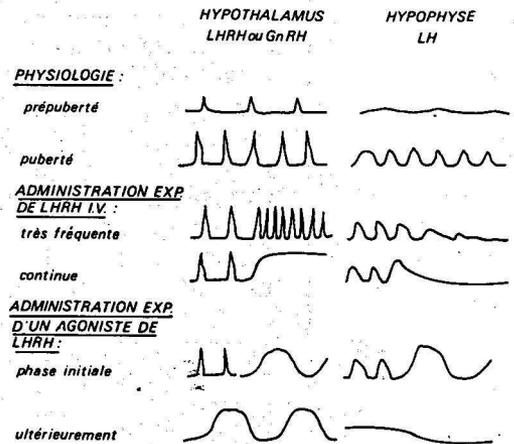


FIG. 1. Illustration schématisée des variations de la sécrétion de LHRH par l'hypothalamus et de LH par l'hypophyse dans diverses circonstances physiologiques et expérimentales.

vue sexuel. Le sujet en puberté ou adulte se caractérise par une fréquence plus rapide de ces à-coups sécrétoires, qui démasquent la sécrétion pulsatile de LH par l'antéhypophyse.

On doit à Knobil et son groupe d'avoir étudié expérimentalement, chez la guenon, cette relation fonctionnelle entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Knobil a développé un modèle lui permettant de remplacer l'hypothalamus de

l'animal par des injections de LHRH synthétique. L'administration de ce produit à une fréquence supraphysiologique entraîne, assez rapidement, l'apparition d'une inhibition de la sécrétion de LH. Si l'administration de LHRH est continue, après une phase de stimulation, on aboutit également à une inhibition de la sécrétion de LH. On pense actuellement que celle-ci repose, notamment, sur une désensibi-

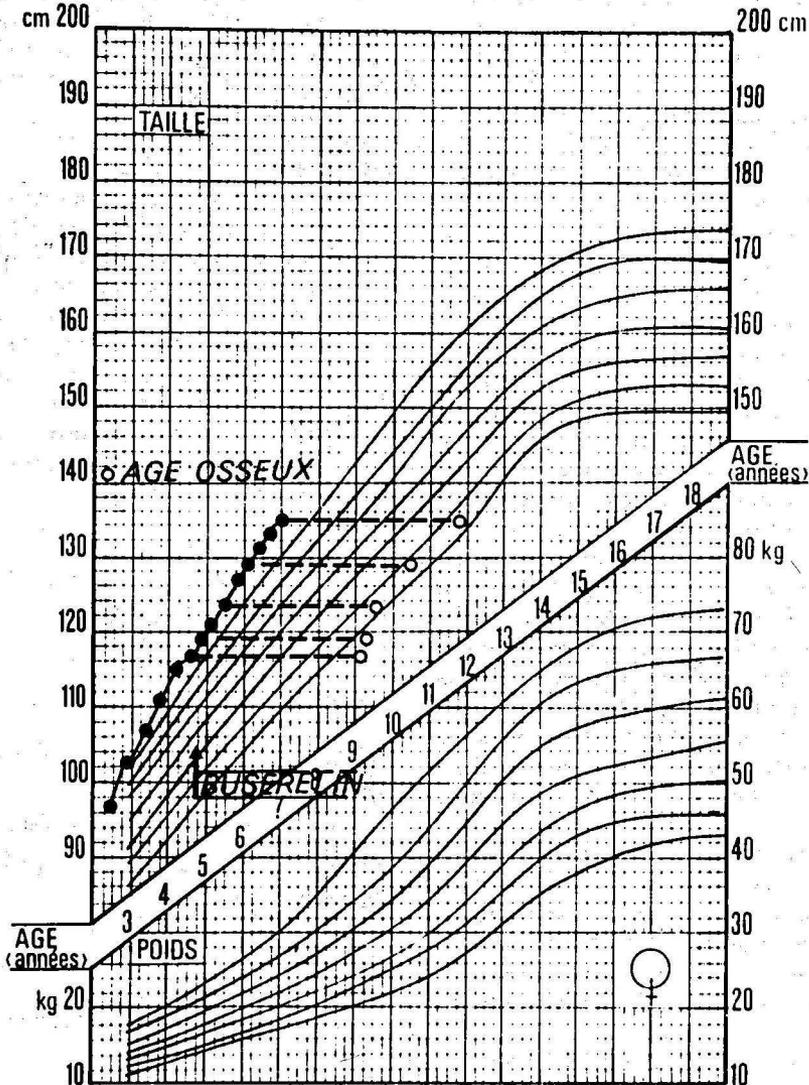


FIG. 2. Itinéraire de croissance staturale (●) d'une fillette présentant une puberté précoce centrale idiopathique et traitée depuis 2 années par busérélin ; ○ : âge osseux. Les courbes de référence représentent, de bas en haut, les percentiles 3, 10, 25, 50, 75, 90 et 97.

lisation des récepteurs hypophysaires à la LHRH, par une stimulation ininterrompue de ceux-ci.

L'administration d'agonistes de la LHRH reproduit en quelque sorte cette situation. En effet, ces médicaments sont responsables, dans la phase initiale de leur administration, d'une stimulation de la sécrétion des gonadotrophines et particulièrement de la LH. Toutefois, ultérieurement, le maintien de cette stimulation importante et régulière conduit à une désensibilisation hypophysaire et à l'abolition de la sécrétion gonadotrope.

NOTRE EXPÉRIENCE ACTUELLE DE L'UTILISATION DES ANALOGUES DE LHRH DANS LA PUBERTÉ PRÉCOCE CENTRALE

Il n'y a pas encore cinq ans que la première observation, rapportée par Comite et coll. sur le traitement de la puberté précoce centrale par un agoniste de la LHRH, démontrait son efficacité et sa réversibilité. Depuis lors, l'expérience de quelques groupes aux Etats-Unis, au Canada et en Angleterre, a été publiée, sur la base de l'utilisation de deux molécules différentes ; d'une part, un analogue découvert et synthétisé par le groupe de Rivier ; d'autre part, le busérélin synthétisé et produit par les Laboratoires Hoechst en Allemagne.

En Belgique, notre expérience est le fruit d'une collaboration interuniversitaire qui nous a conduits à traiter, dans une étude collaborative et selon des critères diagnostiques extrêmement stricts, une série de patients dont le nombre, à ce jour, se monte à 20. La plupart de ces patients sont, à l'heure actuelle, dans leur deuxième année de traitement et les résultats de la première année font l'objet d'une publication en préparation. Comme pour les auteurs américains, canadiens et anglais, nos résultats sont très encourageants quant à l'effet clinique de cette thérapeutique sur la maturation osseuse qui, du moins durant la première année de traitement, semble bien ralentie sans préjudice pour la vitesse de croissance de la taille.

La figure 2 illustre l'évolution de la croissance staturale et de la maturation osseuse chez une fillette présentant une puberté précoce centrale idiopathique et bénéficiant d'un traitement par busérélin depuis un peu plus de deux

ans. Il est, sans aucun doute, trop tôt pour nous prononcer définitivement quant aux conditions optimales de cette thérapeutique, particulièrement en ce qui concerne la posologie et la voie d'administration. Pour notre part, la voie intranasale est utilisée en quatre administrations quotidiennes. D'autres groupes ont utilisé les formes injectables par voie sous-cutanée en administration quotidienne. Enfin, des formes retard d'agonistes de LHRH injectables par voie im ont également été développées et sont utilisées par certains. Aujourd'hui, ces nouvelles thérapeutiques représentent un atout et une promesse pour ces patients. Cependant, la prudence reste de mise tant que nous ne sommes pas capables de juger, à plus long terme, de l'efficacité de ce traitement sur le plan statural et de l'absence d'effets secondaires notables que semblent bien démontrer les études publiées à ce jour.

BIBLIOGRAPHIE

1. BIERICH, J. R. — Sexual precocity. *Clin. Endocr. Metab.*, 1975, **4**, 107-112.
2. BOURGUIGNON, J. P., VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M., WOLTER, R., MALVAUX, P., CRAEN, M., DU CAJU, M. V. L., ERNOULD, C., FRANCHIMONT, P. — Hypopituitarism and idiopathic delayed puberty : a longitudinal study in an attempt to diagnose gonadotropin deficiency before puberty. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, **54**, 733-744.
3. BOURGUIGNON, J. P., FRANCHIMONT, P. — Puberty-related increase in episodic LHRH release from rat hypothalamus in vitro. *Endocrinology*, 1984, **114**, 1941-1943.
4. COMITE, F., CUTLER, G. B., RIVIER, J., VALE, W. W., LORIAUX, D. L., CROWLEY, W. F. — Short term treatment of idiopathic precocious puberty with a long acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *New Engl. J. Med.*, 1981, **305**, 1546-1550.
5. JAKACKI, R. I., KELCH, R. P., SAUDER, S. E., LLOYD, J. S., HOPWOOD, N. J., MARSHALL, J. C. — Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, **55**, 453-458.
6. KNOBIL, E. — Patterns of hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Biol. Reprod.*, 1981, **24**, 44-49.
7. KNOBIL, E. — The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1980, **36**, 33-88.
8. LUDER, A. S., HOLLAND, F. J., COSTIGAN, D. C., JENNER, M. R., WIELGOSZ, G., FAZEKAS, A. T. A. — Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long-acting analog of luteinizing hormone — releasing hormone. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, **58**, 966-972.

9. MANSFIELD, M. J., BEARDSWORTH, D. E., LOUGHLIN, J. S., CRAWFORD, J. D., BODE, H. H., RIVIER, J., VALE, W., KUSHNER, D. C., CRIGLER, J. F., CROWLEY, W. F. — Long-term treatment of central precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone - releasing hormone. Effects on somatic growth and skeletal maturation. *New Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 1286-1290.
10. ROSENTHAL, S. M., GRUMBACH, M. M., KAPLAN, S. L. — Gonadotropin independent-familial sexual precocity with premature leydig and germinal cell maturation (Familial Testotoxicosis) : Effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, **57**, 571-579.
11. SANDOW, J. — Clinical applications of LHRH and its analogues. *Clin. Endocrinol.*, 1983, **18**, 571-592.
12. STANHOPE, R., ADAMS, J., BROOK, C. G. D. — The treatment of central precocious puberty using an intranasal LHRH analogue (Buserelin). *Clin. Endocr.*, 1983, **22**, 795-806.
13. STYNE, D. M., HARRIS, D. A., EGLI, C. A., CONTE, F. A., KAPLAN, S. L., RIVIER, J., VALE, W., GRUMBACH, M. M. — Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist : effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography and the hypothalamic- pituitary-gonadal axis. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, **61**, 142-151.

*
**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
D^r J. P. Bourguignon, Clinique pédiatrique, Hôpital de
Bavière, 4020 Liège.